

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

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE  
PACIENTES CON NEFROPATÍA ASOCIADA A  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años,  
que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología  
en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de  
Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la  
ciudad de Guatemala

septiembre 2010

TESIS

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

POR

**José Antonio Cornejo Guerra  
María José Lara Santos  
Erick Méndez Escobar**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre de 2010

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

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE  
PACIENTES CON NEFROPATÍA ASOCIADA A  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años,  
que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología  
en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de  
Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la  
ciudad de Guatemala

septiembre 2010

**José Antonio Cornejo Guerra  
María José Lara Santos  
Erick Méndez Escobar**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre de 2010

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

Los estudiantes:

José Antonio Cornejo Guerra	200310884
Maria José Lara Santos	200210674
Erick Méndez Escobar	200311034

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:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON NEFROPATÍA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

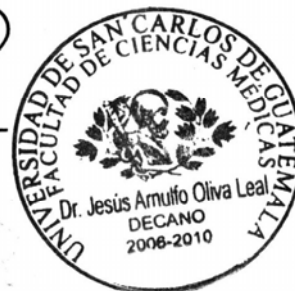
Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años, que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la Ciudad de Guatemala septiembre 2010

Trabajo asesorado por el Dr. Hugo Fernando Morales Villatoro y revisado por la Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la ciudad de Guatemala, 28 de septiembre del dos mil diez

  
DR. JESUS ARNULFO OLIVA LEAL  
DECANO



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:

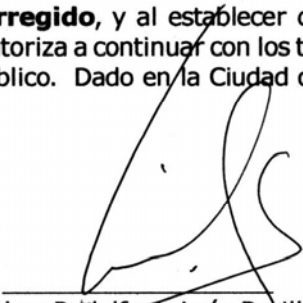
José Antonio Cornejo Guerra	200310884
Maria José Lara Santos	200210674
Erick Méndez Escobar	200311034

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON NEFROPATÍA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años, que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la Ciudad de Guatemala septiembre 2010

El cual ha sido **revisado y corregido**, 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 veintiocho de septiembre del dos mil diez.



Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas  
Coordinador  
Unidad de Trabajos de Graduación

Guatemala, 28 de septiembre del 2010

Doctor  
Edgar Rodolfo De León Barillas  
Unidad de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

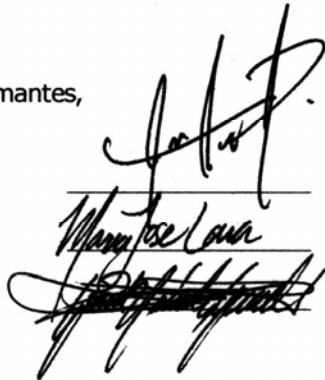
Dr. De León:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes,

José Antonio Cornejo Guerra

Maria José Lara Santos

Erick Méndez Escobar



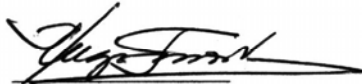
Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON  
NEFROPATÍA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**


Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años, que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la Ciudad de Guatemala septiembre 2010

Del cual como asesor y revisor 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.

*Dr. Hugo Fernando Morales V*  
**REUMATOLOGO**  
**COL. 6696**



Firma y sello  
Asesor



Firma y sello  
Revisor  
DRA. MAYRA E. CIFUENTES  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. 5914

## RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar clínica y terapéuticamente los pacientes con nefropatía asociada a Lupus Eritematoso Sistémico mayores de 8 años que asistieron, del año 2000 al 2010, a clínicas de reumatología de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología en la ciudad capital de Guatemala. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal y revisión sistemática de expedientes clínicos de pacientes con nefropatía lúpica. **Resultados:** Se obtuvieron 94 pacientes, de los cuales 90% de sexo femenino, 53% se encontraba entre los 15-30 años, 40% entre los 31-65 años. El 90% de los pacientes de etnia no indígena. El 51% provenía de Guatemala ciudad. Al momento del diagnóstico de nefropatía lúpica 34% tenía edema, 20% hipertensión arterial, media sérica de creatinina de 1.37 mg/dl (0.6-1.3) y media de proteinuria de 24 hrs de 1.5 g/día (0.5-1.78); doce meses después del tratamiento solamente 8.9% presentó edema, 7.1% hipertensión, media de creatinina de 1.2 mg/dl (0.6-0.9) y proteinuria de 24 hrs de 0.8 g/día (0.2-0.7). El mayor tiempo de evolución de nefritis lúpica, 4.7 años (+/-2.9 años), se presentó en el HGSJDD. El 37% de pacientes presentó recaída. El 96.8% recibió esteroides orales, 66% ciclofosfamida intravenosa, 42% azatioprina, 69% hidroxicloroquina, 12.7% esteroides intravenosos, 18% metotrexato y 2% micofenolato. Solamente 6.3% recibió hemodiálisis y 0% diálisis peritoneal. **Conclusiones:** La nefropatía lúpica afecta en mayor proporción al sexo femenino, en edad reproductiva, etnia no indígena. El edema, la presión arterial, la creatinina sérica y la proteinuria de 24 horas, mejoró después de 12 meses de tratamiento. El tratamiento más utilizado fueron los esteroides orales, la ciclofosfamida intravenosa y la hidroxicloroquina.

## ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1 Epidemiología de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica	7
3.2 Etiología de Lupus Eritematoso Sistémico y la relación con la Nefritis Lúpica	15
3.3 Patogénesis de Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con la Nefritis Lúpica	17
3.4 Patología del LES y su relación con la Nefritis Lúpica	24
3.5 Patología renal del LES	26
3.6 Manifestaciones clínicas del LES y su relación con la Nefritis Lúpica	28
3.7 Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Nefritis Lúpica (NL)	32
3.8 Tratamiento de Nefritis Lúpica	53
3.9 Complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico	68
3.10 Complicaciones de la Nefropatía Lúpica	73
3.11 Pronóstico de Lupus Eritematoso Sistémico	75
3.12 Pronóstico de la Nefritis Lúpica	75
4. METODOLOGÍA	79
4.1 Tipo de estudio	79
4.2 Unidad de análisis	79
4.3 Población y muestra	79
4.3.1 Población	79
4.3.2 Tamaño de la muestra	79

4.4	Criterios de Selección	79
4.4.1	Criterios de inclusión	79
4.4.2	Criterios de exclusión	80
4.5	Definición y operacionalización de variables	81
4.6	Técnicas, procedimiento e instrumentos en la recolección de datos	94
4.7	Aspectos Éticos de la Investigación	97
4.8	Procesamiento y análisis de resultados	98
4.9	Alcances y límites de la investigación	98
5.	RESULTADOS	101
6.	DISCUSIÓN	113
7.	CONCLUSIONES	119
8.	RECOMENDACIONES	121
9.	APORTES	123
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
11.	ANEXOS	129



## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, los países en vías de desarrollo de América Latina, incluyendo Guatemala, se encuentran en una *transición epidemiológica*, entre las enfermedades transmisibles y el incremento en las patologías crónicas no transmisibles, esto evidenciado por los indicadores de salud. <sup>(1,2)</sup>

Actualmente las *enfermedades crónicas degenerativas* son la principal causa de muerte y discapacidad prematura en la gran mayoría de los países de América Latina y el Caribe. En el 2002, representaban 44% de las defunciones de hombre y mujeres menores de 70 años de edad y provocaron dos de cada tres defunciones de la población total. Las enfermedades crónicas contribuyeron a casi 50% de los años de vida, ajustados en la función de la discapacidad, perdidos en la región. <sup>(3)</sup>

El *Lupus Eritematoso Sistémico* (LES) es una enfermedad crónico degenerativa autoinmune, que repercute principalmente en mujeres en edad reproductiva en un 90%; su prevalencia para el 2006 en Estados Unidos de América (USA, por sus siglas en inglés) era de 15 a 50 por cada 100 000 habitantes. <sup>(4, 5, 6, 7, 8)</sup> En *Guatemala* se realizó un estudio con una muestra de 181 pacientes con diagnóstico de LES, en el Hospital General San Juan de Dios (uno de los dos hospitales de tercer nivel de referencia nacional) y Clínicas Privadas durante 21 años, desde enero de 1973 hasta diciembre 1993, en su mayoría mujeres. <sup>(9)</sup> En el Seguro Social de Guatemala (IGGS, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social), en la Unidad de Consulta Externa de Enfermedades, actualmente se atiende, aproximadamente 80 pacientes con LES, en su mayoría mujeres.

La *Nefritis Lúpica* (NL), es la manifestación renal más seria del LES y junto a las infecciones (causadas por el tratamiento) constituyen las *principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución*; además, si no se corrige el insulto renal, se desarrollará un estado de *nefropatía terminal* en los dos años siguientes. <sup>(4, 5)</sup> El 60% - 74% de los pacientes podrán desarrollar esta manifestación renal en el curso de la enfermedad. <sup>(6,7, 8)</sup> En Guatemala existen pocos y diversos datos sobre esta manifestación, entre ellos un estudio el cual mostraba 19% del total de pacientes (47) que tenían afección renal; <sup>(11)</sup> en la Unidad de Consulta Externa de Enfermedades, del IGGS, aproximadamente 37% de los pacientes con LES tienen diagnóstico de nefritis lúpica. Otros estudios no reportan compromiso renal. <sup>(12)</sup>

En Guatemala, la Memoria Anual de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en el 2007, menciona que la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) era la quinta causa de mortalidad general. <sup>(13)</sup> En el 2009, la onceava

causa de morbilidad en enfermedades crónicas fue la insuficiencia renal crónica, onceava causa de mortalidad por enfermedad crónica y 588 personas murieron por insuficiencia renal; en el primer semestre del año 2010, la insuficiencia renal fue la sexta causa de morbilidad en enfermedades crónicas y la cuarta causa de muerte en enfermedades crónicas, según el Sistema de Información Gerencial de Salud del MSPAS. <sup>(14)</sup>

El estudio realizado sobre caracterización clínica y terapéutica de la nefropatía asociada a LES, es ahora, una valiosa fuente de datos estadísticos sobre esta afección renal que es de interés nacional debido a que afecta, más, a un grupo importante, a las mujeres. Ellas juegan roles importantes en la sociedad guatemalteca, como personas individuales, la invisible pero importante participación en el hogar, ejemplo y educadora de sus hijos, personas productivas, y pueden llegar a ser un impacto económico en la sociedad si llegan a ser afectadas por esta patología.

Un estudio guatemalteco concluyó que no existe un consenso o protocolo terapéutico general ha seguir; sino el tratamiento que el especialista por conocimiento y experiencia administre. <sup>(12)</sup> Para el presente estudio, se obtuvo información sobre el tipo de medicamentos que fueron administrados desde el inicio del tratamiento, a los seis meses del inicio, a los doce meses del inicio y el estado actual del paciente. Lo cual se considera como una fuente importante de información nacional.

El estudio se realizó en tres diferentes tipos de instituciones que brinda atención en salud especializadas en reumatología, con la intención de tomar muestra de varios sectores. La consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, hospital de la red pública de salud, uno de los dos hospitales de tercer nivel de referencia nacional. La unidad de consulta externa de enfermedades del IGGS, que representa el seguro social y al cual actualmente derivan un gran porcentaje de pacientes con esta patología. Por último, clínicas privadas especializadas en reumatología.

Se encontró un total de 94 pacientes con nefropatía lúpica, 90% de sexo femenino. De todos los pacientes, 50% entre los 15 -30 años de edad y 40% entre los 31 – 65 años de edad. El 90% de pacientes de etnia no indígena. Entre los centros que se investigaron, se encontró 30 pacientes en el Hospital General San Juan de Dios, 33 pacientes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y 31 pacientes de clínicas privadas. Los pacientes del Hospital General San Juan de Dios exhibieron las peores presentaciones clínicas al momento del diagnóstico. También fue allí donde mayor tiempo de evolución de nefritis lúpica mostraron los pacientes (4.7 años +/- 2.9 años). El 58% de todos los pacientes no fueron atendidos por parte de un nefrólogo. La creatinina sérica, el complemento y la proteinuria de 24 horas, después de 12 meses

de tratamiento, mejoraron al igual que las manifestaciones clínicas. Al inicio del tratamiento, presentaron 34% edema y 20% hipertensión arterial; doce meses después 8.9% presentaban edema y 7.1% hipertensión arterial. Siendo el tratamiento más utilizado, los esteroides orales, los pulsos de ciclofosfamida intravenosa y la hidroxicloroquina. El 37% de pacientes presentó recaída.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 General**

Caracterizar clínica y terapéuticamente los pacientes con nefropatía asociada a Lupus Eritematoso Sistémico mayores de 8 años que asistieron del año 2000 al 2010 a clínicas de reumatología de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas especializadas en reumatología en la ciudad de Guatemala.

### **2.2 Específicos**

- 2.2.1 Identificar las características demográficas: sexo, edad, escolaridad, tipo de institución en la que se recibe atención en salud y etnia, de los pacientes con nefropatía lúpica.
- 2.2.2 Identificar el tiempo de evolución de nefropatía lúpica y el tiempo de evolución de Lupus Eritematoso Sistémico de los pacientes con nefropatía lúpica.
- 2.2.3 Identificar las características clínicas como hipertensión arterial y el edema en pacientes con nefropatía lúpica.
- 2.2.4 Enumerar las ayudas diagnósticas utilizadas en la nefropatía lúpica tales como análisis serológicos renales, análisis serológicos no renales, análisis de orina, biopsia y análisis serológicos inmunológicos.
- 2.2.5 Describir la actividad del LES a través de los parámetros evaluados por el SLEDAI al momento del diagnóstico y en la última evaluación médica.
- 2.2.6 Describir los diferentes tratamientos inmunorreguladores utilizados para la nefritis lúpica.
- 2.2.7 Describir los diferentes tratamientos utilizados en complicaciones de la nefropatía lúpica como: tratamiento antihipertensivo, tratamiento para trastornos hiperlipídicos y tratamiento dialítico.
- 2.2.8 Identificar la función renal representada por el aclaramiento de creatinina comparada en los distintos tratamientos aplicados al momento del diagnóstico, seis meses después del diagnóstico, doce meses después del diagnóstico, y la última evaluación médica.
- 2.2.9 Identificar el porcentaje de pacientes con recaída de nefropatía lúpica.



### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 Epidemiología de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica**

##### **3.1.1 Vista general de LES en cifras mundiales**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ha sido reportado en la literatura médica norteamericana con una prevalencia de 15 a 50 personas por cada 100,000 habitantes y se dice que de esta población el 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos, sin embargo se sabe que es mayor en personas con ascendencia africana. <sup>(4, 5)</sup>

Otra revisión asevera que se desconoce la incidencia de LES aunque se han publicado prevalencias de 4-250 personas por cada 100 000 habitantes, con cifras menores en raza blanca que en los nativos norteamericanos, asiáticos, latinos y estadounidenses de raza negra. Su inicio es inusual antes de los 8 años de edad pero el LES puede diagnosticarse durante el primer año de vida. El predominio femenino varía de 4:1 antes de la pubertad a 8:1 después de ella. <sup>(15)</sup>

Las revisiones varían en cuanto a la prevalencia de LES, lo cual da un panorama incierto de la patología a estudiar. Para observar en cifras lo relacionado con Nefritis Lúpica aunque no se encuentran datos per se, se dice que los pacientes con LES desarrollarán una lesión renal clínica en un 40 a un 85%. <sup>(4, 5)</sup>

##### **3.1.2 Vista general de LES en Latinoamérica**

La epidemia de las enfermedades crónicas amenaza el desarrollo económico y social, sin mencionar la vida y salud de millones de personas. En el 2005, unos 35 millones de personas de todo el mundo murieron debido a las enfermedades crónicas. Esta cifra duplica el número de defunciones debidas a todas las enfermedades infecciosas (incluida la infección por el VIH y el sida, la malaria y la tuberculosis), las condiciones maternas y perinatales y las carencias nutricionales. Actualmente las enfermedades crónicas son la principal causa de muerte y discapacidad prematuras en la gran mayoría de los países de América Latina y el Caribe. En 2002, representaban 44% de las defunciones de

hombre y mujeres menores de 70 años de edad y provocaron dos de cada tres defunciones de la población total. Las enfermedades crónicas contribuyeron a casi 50% de los años de vida ajustados en la función de la discapacidad perdidos en la Región. <sup>(3)</sup>

Debido a que no se encuentran datos floridos de Latinoamérica se revisaron datos mexicanos, siendo este, un país vecino con epidemiología similar. En México, la prevalencia ha mostrado ser de 8.78 por 10,000 mujeres (15-65 años de edad), esto es 1 por cada 10137 mujeres. <sup>(16)</sup>

### **3.1.3 Vista general de LES en Guatemala**

Existen pocas cifras nacionales en cuanto a prevalencias y pacientes con LES. Un estudio realizado en Guatemala mostró un total de 181 pacientes entre el Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD) y clínicas privadas seguidos durante 21 años, desde enero de 1973 hasta diciembre 1993. <sup>(9)</sup>

Actualmente se atienden en el IGGS en la Unidad de Consulta Externa de Enfermedades, zona 9 de la Ciudad Capital, aproximadamente 80 pacientes con LES de los cuales 30 tienen diagnóstico de NL y en el HGSJDD se atienden aproximadamente 90 pacientes con LES.

### **3.1.4 Epidemiología Nefritis Lúpica en cifras mundiales**

Para revisar la epidemiología de los trastornos renales (glomerulonefritis) asociados a lupus, se tomará ejemplo de literatura extranjera y experiencias de otras regiones para comparar las cifras reportadas, de antemano y como parte esencial del panorama encontrado, se dirá que los datos a nivel mundial específicos para este trastorno son pocos y a nivel nacional, nulos.

Se intentará mostrar el antecedente, de donde se inició el estudio epidemiológico de las glomerulonefritis, para contar, como se ha mencionado, con datos propios. En la literatura estudiada, no se encuentran cifras de prevalencias de NL, únicamente reporta las manifestaciones clínicas renales en pacientes con LES de 40-58%. <sup>(4, 5)</sup>



### **3.1.5 Epidemiología Nefritis Lúpica en cifras nacionales**

No se encuentran cifras de nefritis lúpica en Guatemala. Tampoco se sabe la prevalencia de la afectación renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el medio nacional.

### **3.1.6 Epidemiología de las enfermedades renales en España**

La epidemiología de enfermedades renales en España se conoce, en gran parte, a través de dos Registros de la Sociedad Española de Nefrología (SEN): Registro de Glomerulonefritis; Registro de Diálisis y Trasplante.<sup>(17)</sup>

La epidemiología de las glomerulonefritis (GN) tiene ciertas variaciones geográficas y, en este sentido, los datos de un registro nacional ayudan a tener una idea más acertada de las distintas incidencias, sin necesidad de acudir a citas extranjeras e incluso, contrastar datos. Posiblemente también debe ser útil en la elaboración de protocolos terapéuticos, con base a las patologías más frecuentes.<sup>(18)</sup>

Esta es una justificación que propone el Registro Español de Glomerulonefritis nacido en 1987 a raíz de una serie de estudios retrospectivos epidemiológicos sobre glomerulonefritis primarias: es importante a criterio de los autores de la presente investigación, tomar en cuenta fundamentos históricos y experiencias que otras regiones del mundo han tenido. En cuanto a su experiencia, en la patología que se pone a estudio, se observó a través de una serie de bibliografías citadas, la importancia de sentar un precedente en cuanto a datos nacionales.

Se iniciará observando la razón del estudio español, realizado por nefrólogos de 33 hospitales de adultos y 12 infantiles, quienes se denominaron "Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología". El grupo notó una abrupta disminución en la frecuencia de las glomerulonefritis membranoproliferativas, inicialmente descritas en Francia y que rápidamente, se comprobó en España y, por otro lado, la alta incidencia de glomerulonefritis IgA. A continuación se mostrará una tabla que recolecta el número de biopsias renales desde 1970 hasta 1999:

**Tabla 1****Número de biopsias renales por centros y años**

	1970-1984	1986	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Bx	9.909	1.036	1.087	635	661	1.267	1.120	1.1522	1.190	1.247	1.012	1.118	1.209	1.230
Centros														
Adultos	33	64	69	42	42	65	52	67	53	55	51	49	51	58
Niños	12	7	8	16	16	20	16	11	8	10	6	7	5	5

Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España.

En esta tabla, se observa cuantitativamente el número de biopsias realizadas en España, en los distintos centros, donde los autores observaron las prevalencias de las distintas patologías renales.

Tomando en cuenta, datos demográficos y datos generales clínicos encontrados en los pacientes antes mencionados, como parte de piezas esenciales en el acertijo, que es el estudio de enfermedades renales. Se mostrarán dos tablas donde se clasificaron las biopsias de los autores según la edad, en tres grupos distintos.

**Tabla 2****Distribución porcentual de biopsias renales según la edad**

	1994(%)	1995(%)	1996(%)	1997(%)	1998(%)	1999(%)
<15 años	10	8.4	6.8	9.7	4.6	4.1
15-65 años	70.4	69	71.4	70.9	71.5	71.2
>65 años	19.6	22.5	21.8	19.4	23.9	24.6

Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España.

En la distribución etaria, se puede observar que el porcentaje es mayor para la edad comprendida entre los quince y los sesenta y cinco años, donde se observará en la siguiente tabla los datos clínicos generales según la edad, y se observará las diferentes alteraciones según la edad de los pacientes a quienes se les realizó biopsia. En la Revista Española

de Nefrología, se encontraron tablas del mismo estudio donde se resumían las patologías que se presentaban según el grupo de edad, las cuales son importantes para hacer una caracterización de lo más frecuente según grupo de edad.

**Tabla 3**

**Resumen de los datos del registro de glomerulonefritis**

---

**En niños (menores de 15, 8%)**

- Predominio de las variantes del síndrome nefrótico idiopático, seguido por la nefropatía IgA.
- Prevalencia estable en los últimos años.

**En adultos (15-65 años, 71%)**

- Predominio de nefropatía IgA, lúpica y membranosa.
- Prevalencia estable en los últimos años.

**En mayores de 65 años (21%)**

- Predominio de vasculitis, glomerulonefritis rápidamente progresiva y membranosa.
- Aumento en los últimos años de la glomerulonefritis membranosa.

---

Fuente: Revista de Nefrología. Vol. XX. Suplemento 5. 2000, Papel del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología: pasado, presente y futuro. F. Rivera, J.M. Lopez-Gomez y R. Perez-García.

Para fines de la presente investigación, se observa que la nefritis lúpica es de predominio, según el estudio español, en pacientes entre los quince y los sesenta y cinco años, datos que coinciden con la literatura de otra región donde se advierte que el 90% de los casos de Lupus Eritematoso Sistémico se da en mujeres en edad reproductiva. <sup>(4, 5)</sup>

Haciendo un contexto de esta experiencia en España, se observan ciertas conclusiones que nos van guiando hacia la comprensión a través de cifras del panorama que se está estudiando.

Los pacientes abordados en el estudio anterior, mostraron ciertos datos clínicos generales, los cuales fueron agrupados según la edad, partiendo de este hallazgo se podrán encontrar ciertos criterios de ayuda diagnóstica que pueden orientar hacia un problema renal en curso, aunque como se estudiará posteriormente en esta tesis la nefritis se caracteriza por ser silenciosa.

**Tabla 4****Datos generales según el grupo de edad**

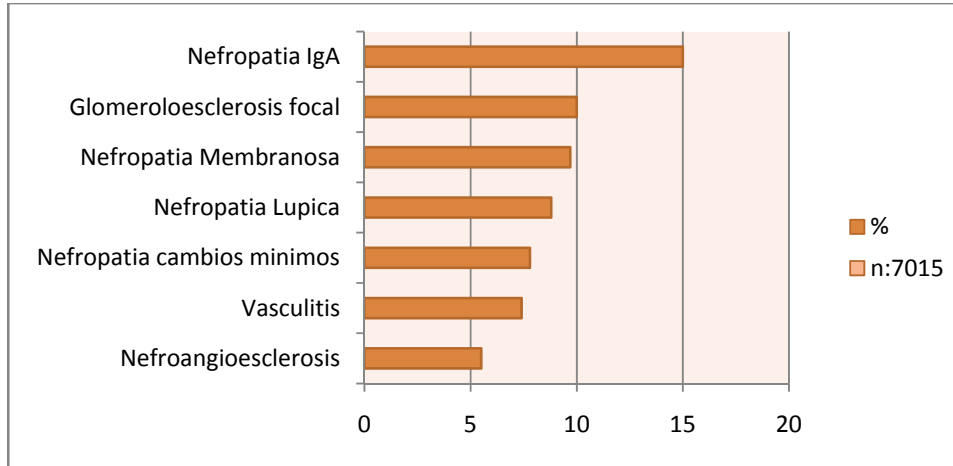
	< 15 años (7.2%)	15-65 años (70.7%)	>65 años (22.1%)
Sexo (V/H)	1.3	1.5	1.4
Hipertensión (%)	14.3	47.3	56.3
Edad (años, mediana)	9	41	71
Creatinina Sérica (mg/dl, mediana)	0.6	1.3	2.7
Proteinuria (g/día, mediana)	2	3	3.2
Síndrome (%)			
Nefrótico	46.3	35.1	38.1
Nefrítico	8.4	4	5.6
Alteraciones urinarias	21.6	30.7	11.7
HTA	0.4	4	1.3
Insuficiencia renal aguda	4.6	10.1	28.8
Insuficiencia renal crónica	3.6	11.5	13.7
Hematuria microscópica	15.1	4.6	0.7

Fuente: Datos obtenidos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología. Años 1994-1999. Casos 6.817.

De los tres grupos por edad, estudiados, se presentaron las alteraciones más importantes según la edad, luego se realizó biopsias, encontrando diferencias significativas en cuanto a la causa de las glomerulonefritis. Se presentan gráficos que contienen las patologías más frecuentes según la edad:

**Gráfico 1**

**Prevalencia de patología renal biopsiada total**

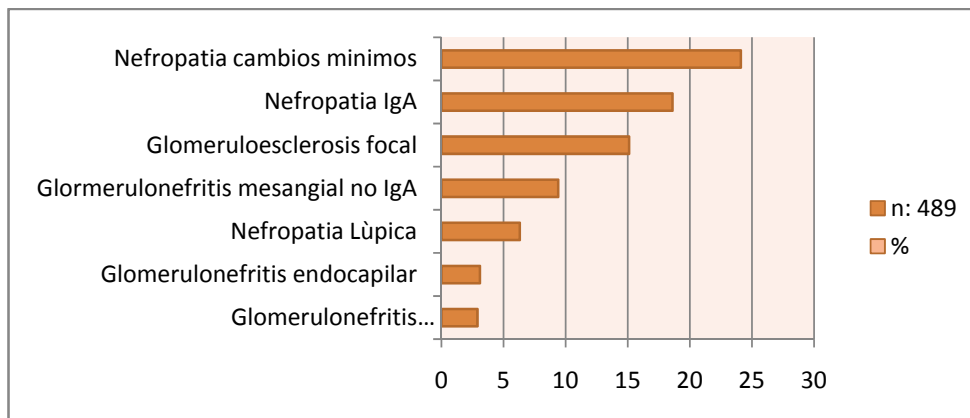


Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España. Cap. 4.1 pág. 160.

En el anterior gráfico se muestran los porcentajes por hallazgos de biopsias totales realizadas, donde encontramos que la Nefropatía Lúpica ocupa alrededor de un 9% del total de muestras. A continuación se mostrarán los datos según grupo de edad:

**Gráfico 2**

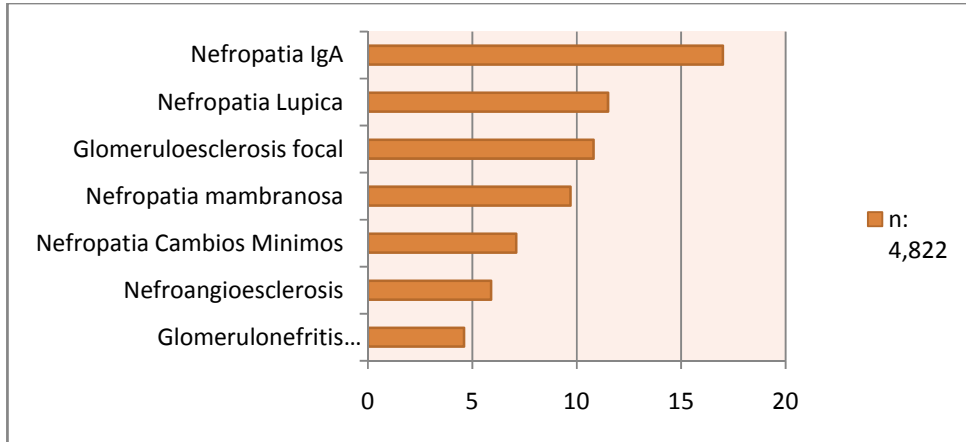
**Prevalencia de patología renal biopsiada en < 15 años.**



Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España. Cap. 4.1 pág. 160.

**Gráfico 3**

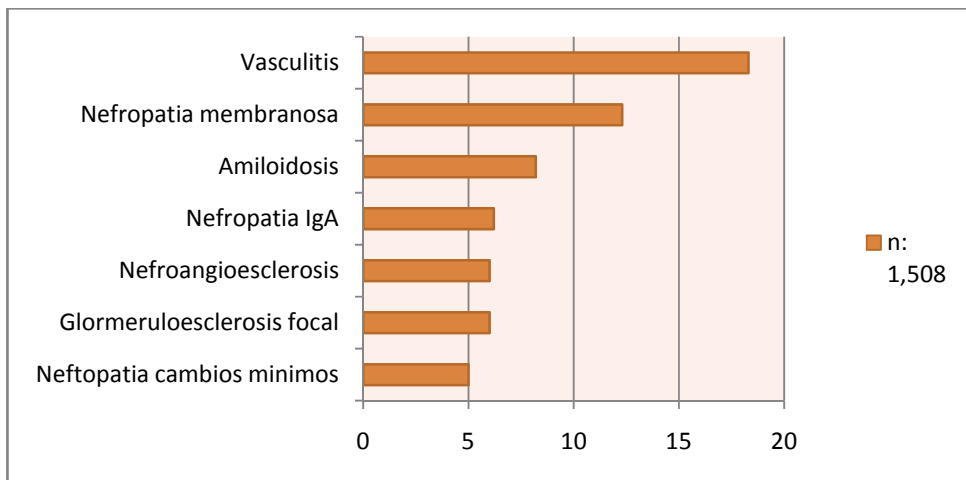
**Prevalencia de patología renal biopsiada en adultos (15-65 años)**



Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España. Cap. 4.1 pág. 160

**Gráfico 4**

**Prevalencia de patología renal en > 65 años.**



Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica Panamericana, L. Hernando Avendaño, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España. Cap. 4.1 pág. 160.

Los gráficos anteriores presentan la prevalencia según grupo de edad, encontramos que la Nefritis Lúpica es mayor en el grupo de adultos de 15 a 65 años ocupando la segunda causa más frecuentes, dentro del grupo de pacientes menores de 15 años se encuentra a la Nefritis Lúpica ocupando el quinto puesto, lo cual nos da un panorama de la

importancia de la patología en poblaciones jóvenes y adultas. Estos datos son importantes y relevantes ya que observamos que en estudios y experiencias de otras regiones del mundo, la prevalencia es elevada y conociendo los riesgos y complicaciones de la enfermedad no se debe dejar de pasar el diagnóstico temprano para un tratamiento adecuado.

### **3.2 Etiología de Lupus Eritematoso Sistémico y la relación con la Nefritis Lúpica**

Para incursionar en la génesis causal de la nefropatía lúpica, debemos de describir la del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ya que son inherentes. Debemos tener conocimiento de los procesos que llevaron y conducen, la enfermedad primaria, y así obtener una base sólida para comprender mejor la manifestación más temidas del LES.

La Nefritis Lúpica (NL) es una complicación frecuente y potencialmente seria, del LES. <sup>(7)</sup> En estudios prospectivos se ha encontrado nefropatía hasta en el 39% de los pacientes con LES. <sup>(17)</sup>

El sello de esta enfermedad es la *producción de autoanticuerpos*. 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. A parte del valor diagnóstico y de manejo en los pacientes con LES, estos anticuerpos tienen una significancia patogénica mayor, como, por ejemplo, en la *glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, tan típica de esta enfermedad*. <sup>(19, 20)</sup>

*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 el LES, es un fallo en los mecanismos que mantienen la tolerancia a lo propio.* <sup>(19, 20)</sup>

Como en toda enfermedad autoinmune, la genética y el medio ambiente en que se desarrolla el paciente son factores influyentes.

La interacción entre genes susceptibles y factores ambientales resultan en la respuesta inmune anormal. Estas respuestas inmunitarias abarcan desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de los anticuerpos. La hiperreacción de las células T y B se traduce por un

mayor expresión de determinadas moléculas, como Antígeno Leucocitario Humano (HLA-D) y Ligando de Antígeno de Diferenciación 40 (CD40L, por sus siglas en inglés "Cluster of Differentiation Ligand"), lo que demuestra que las células son activadas fácilmente por los antígenos que inducen las primeras señales activadoras y las moléculas que estimulan la activación celular completa a través de una segunda señal. <sup>(4)</sup>

Esa respuesta incluye: (1) *activación de la inmunidad innata* (células dendríticas) por CpG ADN (regiones de ácido desoxirribonucleico donde existen grandes concentraciones de guanina y citosina unidas por fosfatos), ADN en inmunocomplejos, y RNA (ácido ribonucleico) en antígenos propios ARN/proteína; (2) *baja activación del umbral de la inmunidad adaptativa celular* (antígeno específico de linfocitos T y B); (3) *inefectiva regulación e inhibición de células T CD4+ y CD8+*; y (4) *disminución de eliminación de complejos inmunes y células apoptóticas*. Antígenos propios (ADN nucleosomal/proteína; ARN/proteína en Sm, Ro y La; fosfolípidos) están disponibles, para el reconocimiento del sistema inmunológico, en la superficie vesicular de las células apoptóticas. Estos antígenos, anticuerpos e inmuno-complejos persisten por largos períodos de tiempo, permitiendo la inflamación y el desarrollo de la enfermedad. <sup>(4, 5)</sup>

Los *Anticuerpos Antinucleares* (ANA) están dirigidos contra varios antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías: 1) anticuerpos *anti-DNA*, 2) anticuerpos frente a histonas, 3) anticuerpos antiproteínas no histona ligados al RNA, y 4) anticuerpos antiantígenos nucleolares. La tabla número 5 enumera varios ANA y su asociación con el LES. Se utilizan varias técnicas para detectar los ANA. El método más frecuentemente empleado desde el punto de vista clínico es la inmunofluorescencia indirecta, que detecta una diversidad de antígenos nucleares, incluyendo el ADN, ARN y proteínas (colectivamente denominadas ANA genéricos). El patrón de fluorescencia nuclear sugiere el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente. Se reconoce cuatro patrones básicos: 1) Tinción nuclear homogénea o difusa que, habitualmente, refleja anticuerpos para cromatina, histonas y, ocasionalmente, ADN de doble hebra. 2) Patrones de tinción en anillo o periférica, que más habitualmente indica anticuerpos para la doble hebra del ADN. 3) Patrón punteado, que se refiere a la presencia de partículas uniformes o de tamaño variable. Éste es uno de los patrones de fluorescencia más frecuentemente observados y, por lo tanto, el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos anticonstituyentes



nucleares no ADN. Algunos ejemplos incluyen el antígeno Smith, la ribonucleoproteína y los antígenos reactivos SS-A y SS-B. 4) Patrón nucleolar, que se refiere a la presencia de unas pocas manchas discretas de fluorescencia dentro del núcleo que representan anticuerpos contra ARN nucleolar. Este patrón se observa más a menudo en pacientes con esclerosis sistémica. <sup>(19, 20)</sup>

**Tabla 5**  
**Anticuerpos Antinucleares en LES**

Naturaleza del Antígeno	Anticuerpo Sistémico	Enfermedad, % positividad	
		LES	LES inducido por fármacos
Muchos Antígenos Nucleares (ADN, ARN, proteínas)	ANA genérico (IF indirecta)	>95	>95
ADN nativo	Antidoble hebra de ADN	40-60	<5
Histonas	Antihistonas	50-70	>95
Proteínas centrales de pequeñas partículas nucleares ribonucleoprotéicas (antígeno Smith)	Anti-Sm	20-30	<5
Ribonucleoproteína (RNP U1)	RNP nuclear	30-40	<5
RNP	SS-A (Ro)	30-50	<5
RNP	SS-B (La)	10-15	<5
Topoisomerasa I del ADN	Scl-70	<5	<5
Proteínas Centroméricas	Anticentrómero	<5	<5
RNA-t-histidil sintetasa	Jo-1	<5	<5

Fuente: Tomado de Kumar V, Abbas A, Fausto N, Astar J. Robbins & Cotran, Pathologic Basis of Disease. 8th ed, Philadelphia [USA]: McGraw-Hill; 2010

ANA: anticuerpos antinucleares; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; RNP: Ribonucleoproteína; ADN: Ácido Desoxirribonucleico; ARN: Ácido Ribonucleico.

### 3.3 Patogénesis de Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con la Nefritis Lúpica

#### 3.3.1 Factores genéticos

El Lupus Eritematoso Sistémico es una *enfermedad multigénica*. En la mayoría de sujetos genéticamente susceptibles, alelos normales de

múltiples genes normales contribuyen a una pequeña cantidad de respuesta inmune anormal; si demasiadas variaciones se acumulan, resulta la enfermedad.

El LES posee rasgos genéticos complejos con contribución de genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (major histocompatibility complex, MHC) y genes no MHC. Muchas líneas de evidencia apoyan una predisposición genética. <sup>(19, 20)</sup>

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 autoanticuerpos y otras anomalías inmunorreguladoras. <sup>(19, 20)</sup>

Existe una tasa alta de concordancia (>20% a 25%) <sup>(21)</sup> en gemelos monocigotos cuando se comparan con gemelos dicigotos (1% al 3%), los gemelos monocigotos discordantes para LES tienen patrones y títulos similares de autoanticuerpos. Estos datos sugieren que *la aportación genética regula la formación de autoanticuerpos, pero la expresión de la enfermedad (es decir, la lesión tisular) esta influida por factores no genéticos (posiblemente ambientales)*. <sup>(19, 20, 21)</sup>

Los estudios de las asociaciones con el antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen, HLA) apoyan, además, el concepto de que los genes del MHC regulan la producción de autoanticuerpos específicos, más que conferir una predisposición generalizada para el LES. Los alelos específicos del locus HLA-DQ se han relacionado con la producción de anticuerpos antidoble hebra del ADN, anti-Sm y antifosfolípido. <sup>(19, 21)</sup>

Algunos pacientes con lupus (aproximadamente el 6%) tienen deficiencias heredadas de los primeros componentes del complemento, tales como C2, C4 o C1q. *La falta de complemento puede empeorar la eliminación de inmunocomplejos circulantes* por los fagocitos mononucleares, favoreciendo así el depósito en los tejidos. Los ratones Knock-out que carecen de C4 o de ciertos receptores del complemento también tienden a desarrollar autoinmunidad de tipo lúpica. Se han propuesto varios mecanismos, incluyendo la incapacidad para hacer desaparecer los inmunocomplejos y la pérdida de la tolerancia a lo propio de las células B. También se ha propuesto que la deficiencia de C1q da lugar al fallo en la eliminación fagocíticas de células apoptóticas.

Tales células se producen normalmente y, si no se eliminan, sus componentes nucleares pueden suscitar respuestas inmunitarias. <sup>(19, 20)</sup>

En modelos animales, de LES, se han identificado varios loci de susceptibilidad no MHC. El modelo animal mejor conocido es la cepa del ratón (NZBxNZW) F1. En diferentes versiones de esta variedad, se cree que hasta el 20% de los loci se asocia con la enfermedad. <sup>(19, 20)</sup>

Deficiencias homocigotas de componentes tempranos del complemento (C1q, r, s; C2; C4) confieren una fuerte predisposición a LES, pero esas deficiencias son raras. Otros alelos probablemente contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad por influencias de eliminación de células apoptóticas (C1q, ligando unido a manosa [MBL]) o inmunocomplejos (FcR [receptor unido a inmunoglobulina Fc] 2A y 3A), antígenos de presentación (HLA-DR2, 3, 8 [antígeno leucocitario humano]), maduración de células B (IL-10), activación de células T (PTPN [fosfotirosina fosfatasa] 22) o quimiotaxis (MCP-1[proteína monocítica quimiotáctica]). Ninguna de estas hipótesis ha sido probada. Además de la influencia patológica susceptible en varios grupos étnicos, algunos genes influencia las manifestaciones clínicas de la enfermedad (FcR2A/3<sup>a</sup>, MBL, PDCD1 [complejo piruvato deshidrogenasa] por nefritis; MCP-1 por artritis y vasculitis). Una región en el cromosoma 16 contiene genes que predisponen a LES, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, sugiriendo la presencia de genes autoinmunitarios que, cuando interactúan con otros genes, predisponen a diferentes enfermedades autoinmunes. Se pueden también comportar como alelos protectores también. Toda esta combinación genética influye a una respuesta inmune del ambiente interno y externo; cuando esta respuesta es muy alta o muy prolongada, la enfermedad autoinmune aparece. <sup>(4)</sup>

Algunos genes predisponentes se ubican en la región del antígeno leucocítico humano (HLA, por sus siglas en inglés) (especialmente en genes con HLA de clase II DR y DQ, así como en genes con HLA de clase III que codifican C'2 y C'4). Los genes relevantes con HLA DR/DQ prácticamente duplican el riesgo de padecer LES cuando existe un haplotipo de predisposición, y lo cuadruplican o sextuplican cuando existen dos o más. Algunas proteínas que son importantes para eliminar las células apoptóticas también participan en la predisposición genética;

por ejemplo, las deficiencias homocigotas de los primeros componentes del complemento C1q, C'2, y C'4 y de algunos alelos del ligando enlazador de manosa aumentan el riesgo de padecer LES. La deficiencia de C1q imparte el mayor riesgo genético de padecer LES. La deficiencia de C1q imparte el mayor riesgo genético conocido, pero es rara. Existen por lo menos cinco regiones cromosómicas, independientemente de HLA, que contienen genes de predisposición. <sup>(4)</sup>

Dentro de una de estas regiones del cromosoma 1 existen alelos que codifican los receptores Fc $\gamma$ , que enlazan subgrupos de IgG (IgG1, -2 o -3); los estadounidenses de ascendencia africana que heredan un alelo de Fc $\gamma$ RIIA poseen un receptor que enlaza débilmente a Ig tienen predisposición para padecer LES. Una región del cromosoma 16 contiene genes que predisponen a padecer LES, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la presencia de "genes de autoinmunidad" que, al interactuar con otros genes, predisponen a padecer distintas enfermedades autoinmunitarias. Por tanto, el LES es modificado por un conjunto de genes de predisposición, algunos de los cuales interactúan. Probablemente también existen alelos de genes protectores. Estas combinaciones genéticas modifican las respuestas inmunitarias al ambiente externo e interno; cuando dichas respuestas son excesivas o demasiado prolongadas aparece la autoinmunidad. <sup>(4)</sup>

### **3.3.2 Factores inmunológicos**

La activación inmune, de células circulantes y el tejido, está acompañado del incremento de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) e interferones tipo 1 y tipo 2 (IFN's), el estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) e interleukina (IL) 10. La regulación creciente de genes inducida por los interferones es la firma genética del LES (Lupus Eritematoso Sistémico). 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+. 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 un daño irreversible del tejido en el glomérulo, las arterias, los pulmones y otros tejidos. <sup>(4)</sup>

*En las personas con LES se altera la fagocitosis y la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunitarios.* <sup>(5)</sup> Por tanto, en esta enfermedad existen antígenos que son presentados en ubicaciones que reconoce el sistema inmunitario; los antígenos, autoanticuerpos 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. 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 de tolerancia pueden guiar a una falla de la misma tolerancia de células B. <sup>(19)</sup>

En modelos de Lupus Eritematoso Sistémico y en algunos pacientes hay evidencia de células T cooperadoras CD4+ específicas para antígenos nucleosomales y contribuyen a la producción de autoanticuerpos de alta afinidad patogénica. <sup>(19)</sup>

El ADN y ARN nuclear contenidos en complejos inmunes pueden activar un linfocito B por acoplamiento de receptores tipo Toll (Toll-like receptor, TLRs), el cual funciona normalmente sensible a productos microbianos, incluido ácidos nucleicos. Estas células B específicas para antígenos nucleares pueden recibir segundas señales de TLRs y pueden ser activadas, resultando en el incremento de producción de autoanticuerpos antinucleares. <sup>(19)</sup>

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 TLRs acoplados 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. <sup>(19)</sup>

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-cell activating 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. <sup>(19)</sup>

### 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. El ejemplo más claro proviene de la observación de que fármacos como la *hidralazina*, la *procaïnamida* y la *D-penicilamina* pueden inducir una respuesta de tipo LES en humanos. <sup>(19, 20)</sup>

La exposición a la *luz ultravioleta* es otro factor ambiental que exacerba la enfermedad en muchos individuos. La exposición a luz ultravioleta causa exacerbaciones de LES en aproximadamente 70% de los pacientes. <sup>(4)</sup> ¿Cómo actúa la luz ultravioleta? No está enteramente claro, pero se sospecha que modula la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, induce los queratinocitos para producir interleucina-1 (IL-1), un factor que se sabe que influye en la respuesta inmunitaria. Además, la radiación UV puede producir apoptosis en las células y alterar el ADN de tal manera que se haga inmunógeno, tal vez por aumento reconocimiento de TLRs. <sup>(4, 19, 20)</sup>

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. La mayoría de pacientes con LES tienen autoanticuerpos 3 años

o más, antes de presentar los primeros síntomas de la enfermedad, sugiriendo que los controles de regulación de los grados de autoinmunidad de los años anteriores, cantidades y cualidades de anticuerpos y patogenicidad de las células B y T de hecho causen la enfermedad clínica. <sup>(4)</sup>

El *virus Epstein-Barr* (EBV, por sus siglas en inglés) puede ser uno de los agentes causales que pueden desencadenar LES en individuos susceptibles. <sup>(4)</sup>

Un estudio de casos y controles en niños y adultos jóvenes mostró que los anticuerpos anti-EBV estaban presentes en 99% y EBV ADN estaba presente en 100% de los pacientes con Lupus. <sup>(16)</sup> Niños y adultos con LES son más propensos de ser infectados por EBV; demostrado en estudios con afroamericanos y otras poblaciones de la misma edad, mismo sexo y misma etnia. EBV activa e infecta a linfocitos B y sobrevive en estas células por décadas; también contiene una secuencia de aminoácidos que imitan la secuencia humana de spliceosomas (ARN/proteína antígenos que a menudo son reconocidos por autoanticuerpos en personas con LES). Estos interactúan entre susceptibilidad genética, ambiente, sexo y respuesta inmune anormal resultan en inmunidad. <sup>(4)</sup>

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. <sup>(19, 20)</sup>

El *sexo femenino* es permisivo en cuanto al LES, 90% de los pacientes son mujeres; <sup>(4, 8)</sup> las hembras de varias especies de mamíferos producen respuestas humorales más altas que los de sexo masculino. Las mujeres que han recibido *anovulatorios orales con estrógenos u hormonoterapia sustitutiva* tienen mayor riesgo (riesgo leve a moderado) <sup>(31)</sup> de padecer lupus eritematoso generalizado (de alrededor del doble). El estradiol se une a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo que favorece una respuesta inmunitaria prolongada. <sup>(4, 5)</sup>

### **3.4 Patología del LES y su relación con la Nefritis Lúpica**

#### **3.4.1 Un modelo sobre la patología del LES**

Esta claro que las anormalidades inmunológicas son tan variadas y complejas como la presentación clínica. Sin embargo, como un intento de sintetizar los nuevos resultados se describirá un modelo de la patogénesis del LES. La radiación ultravioleta y otros insultos ambientales llevan a una apoptosis celular. El aclaramiento inadecuado de los núcleos de estas células resulta en una gran carga de antígenos nucleares. Una anormalidad subyacente en los linfocitos T y B es responsable de la tolerancia defectuosa, por que los linfocitos reactivos sobreviven y permanecen funcionales. Estos linfocitos son estimulados por antígenos nucleares propios, y anticuerpos son producidos contra los antígenos. Complejos de estos antígenos y anticuerpos se unen a los receptores Fc en las células B y dendríticas los cuales pueden ser interiorizados. Los componentes de ácidos nucleicos aumentan los TLRs y estimulan las células B para producir autoanticuerpos y células dendríticas reactivas para producir interferón y otras citoquinas, las cuales aumentan la respuesta inmune y causan más apoptosis. El resultado es un ciclo de antígenos liberados y una activación inmune resultante en la producción de autoanticuerpos de alta afinidad. <sup>(19)</sup>

#### **3.4.2 El daño tisular producto del LES**

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. <sup>(19)</sup>

Los niveles bajos de complemento sérico (secundarios a consumo de proteínas del complemento) y los depósitos granulares de complemento e inmunoglobulinas en el glomérulo, confirman por mucho, la compleja naturaleza inmune de la enfermedad. Autoanticuerpos específicos para células rojas, células blancas y plaquetas, opsonizan estas células y promueven su fagocitosis y lisis. No hay evidencia que los Anticuerpos Antinucleares (ANAs), los cuales están envueltos en la formación del complejo inmune, puedan penetrar las células intactas. Si el núcleo de



la célula está expuesta, los ANA's pueden ligarse a ellos. En los tejidos, núcleos de células dañadas reaccionan con los ANAs, pierden los patrones de cromatina convirtiéndose en homogéneos, y se producen los llamados cuerpos LE o cuerpos de hematoxilina. Relacionada a este fenómeno es la célula LE, las cuales se pueden fácilmente observar en sangre agitada in vitro. Las células LE son cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo sanguíneo o macrófago) que envuelve el núcleo desnaturalizado de una célula dañada. La demostración de células LE in vitro fue usada en el pasado como examen de LES. Algunas veces, las células LE son encontradas en el pericardio o en la efusión pleural de los pacientes. <sup>(19)</sup>

En el LES, la biopsia de la piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (dermal-epidermal junction, DEJ), lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y de los apéndices dérmicos. La piel sana a la inspección macroscópica también presenta depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica. En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. <sup>(4, 5)</sup>

La mayoría de estudios clínicos publicados sobre nefritis lúpica había utilizado la Clasificación para Nefritis Lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Patología Renal (RPS, por sus siglas en inglés) han publicado una nueva y similar clasificación que probablemente reemplace los estándares de la OMS (ver Tabla 9). Una ventaja de la clasificación de ISN/RPS es la adición de "a" para activo y "c" para cambios crónicos, dándole información en lo concerniente a la reversibilidad potencial de la enfermedad. Todo el sistema de clasificación se centra en la enfermedad glomerular, aunque la presencia de la enfermedad tubular intersticial y vascular es importante para el resultado clínico. En general, clase III y IV de la enfermedad, así como clase V acompañada por III o IV de la enfermedad, deberían ser tratadas con inmunosupresión agresiva si es posible, por que hay una gran probabilidad que termine en enfermedad terminal renal (ESRD, por sus siglas en inglés) si el paciente no se trata o es subtratado. Tratamiento para nefritis lúpica no es recomendado en

pacientes con clase I o II, o con cambios extensos irreversibles. En niños, un diagnóstico de LES puede ser establecido con base en la histología renal sin otro criterio adicional diagnóstico. <sup>(4)</sup>

### 3.5 Patología renal del LES

La nefritis lúpica afecta el 50% de los pacientes con LES <sup>(19)</sup> (del 40% al 70% en otra bibliografía <sup>(8)</sup>). El *principal mecanismo de la lesión son los depósitos de inmuno complejos 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. <sup>(19)</sup>

Todas las lesiones glomerulares descritas son el resultado de depósitos de inmunocomplejos que están regularmente presente en el mesangio, ó 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, *pero la razón del gran espectro de las lesiones histopatológicas (y las manifestaciones clínicas) en la nefritis lúpica permanece incierta*. <sup>(19)</sup>

Una clasificación morfológica de nefritis lúpica tiene una gran ayuda clínica. Cinco patrones son reconocidos: anomalías mínimas o no detectables (clase I); glomerulonefritis proliferativa mesangial (clase II); glomerulonefritis proliferativa focal (clase III); glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV); glomerulonefritis membranosa (clase V). Ninguna de estas es específica de LES. <sup>(19, 20)</sup>

*Glomerulonefritis Mesangial Lúpica*, es vista en el 10% a 25% de los pacientes, y es caracterizada por células mesangiales proliferativas y depósitos de inmuno complejos sin el involucramiento de capilares glomerulares. No hay o hay un leve (clase I) a moderado (clase II) incremento en la matriz mesangial intercapilar o en el número de células mesangiales. Los depósitos mesangiales granulares de inmunoglobulina y complemento siempre están presentes. <sup>(5)</sup> Tales depósitos reflejan, posiblemente, el cambio más precoz porque los inmunocomplejos filtrados se acumulan primariamente en el mesangio. Los otros cambios que se describen están habitualmente, superpuestos a los cambios mesangiales. La

mayoría de los pacientes tienen manifestaciones clínicas mínimas, tales como hematuria leve o proteinuria transitoria. <sup>(20)</sup>

*Glomerulonefritis Proliferativa Focal* (clase III) se ve en un 20% a 35% de los pacientes, y afecta a menos del 50% de los pacientes. Estas lesiones probablemente sean segmentarias (solo afectan una porción del glomérulo) o globales (todo el glomérulo). El glomérulo afectado puede exhibir formación creciente, edema, necrosis fibrinoide, proliferación de células endoteliales y mesangiales, infiltrado leucocitario, depósitos eosinofílicos o trombos intracapilares, los cuales muchas veces se correlacionan con hematuria y proteinuria. Algunos pacientes pueden progresar a glomerulonefritis proliferativa difusa. La lesión inflamatoria activa (o proliferación) puede sanar completamente o progresar a una esclerosis glomerular crónica segmentaria o global. <sup>(19)</sup>

*Glomerulonefritis Proliferativa Difusa* (clase IV), es la forma más severa de la nefritis lúpica, ocurre en 35-60% de los pacientes. Los cambios patológicos glomerulares pueden ser idénticos a los focales incluyendo proliferación del endotelio, mesangio y, algunas veces, células epiteliales, produciendo en algunos casos las semilunas epiteliales que rellenan el espacio de Bowman. El glomérulo completo es frecuentemente afectado pero también se presentan lesiones segmentarias. Ambas, la lesión aguda y la esclerosis crónica glomerular en la nefritis lúpica focal o difusa, son cualitativamente indistinguibles una de la otra; la distinción se basa únicamente en el porcentaje de glomérulos envueltos (<50% para clase III versus >50% para clase IV). Pacientes con glomerulonefritis difusa, son usualmente sintomáticos, mostrando hematuria como también proteinuria. La hipertensión y la insuficiencia moderada a severa renal son también comunes. <sup>(19, 20)</sup>

*Glomerulonefritis Membranosa* (clase V), esta caracterizada por un engrosamiento difuso de la pared de los capilares, el cual es similar al de la glomerulonefritis idiopática membranosa. Esta lesión se puede observar en 10-15% de los pacientes con nefritis lúpica, es usualmente acompañada por proteinuria severa y síndrome nefrótico, y puede ocurrir en la nefritis focal o difusa. <sup>(19)</sup>

Los depósitos de anticuerpos y complemento pueden ser detectados por inmunofluorescencia. El microscopio electrónico demuestra inmunocomplejos electrodensos que pueden ser mesangiales, intramembranosos, subepiteliales o de localización subendotelial. Todos los tipos histológicos muestran cantidades

variables de depósitos en el mesangio. En la glomerulonefritis membranosa (clase V) los depósitos se ven predominantemente entre la membrana basal y la célula epitelial visceral (subepitelial), una localización similar a la de los depósitos en otros tipos de nefropatía membranosa. Los depósitos subendoteliales (entre el endotelio y la membrana basal) se ven más a menudo en los tipos proliferativos (clase III y IV). Pero pueden ser encontrados raramente en clases I, II y V. Cuando son extensos y confluentes, los depósitos subendoteliales crean un engrosamiento homogéneo de la pared capilar, que puede verse por medio del microscopio de luz como una lesión en asa de alambre. Con frecuencia, se ven tales asas de alambre en el tipo proliferativo difuso de la glomerulonefritis (clase IV) pero también pueden estar presentes en los tipos focal (clase III) y membranoso (clase V). Habitualmente reflejan enfermedad activa. <sup>(19, 15)</sup>

Los cambios en el intersticio y los túbulos también están presentes con frecuencia en pacientes con LES, especialmente asociados a glomerulonefritis proliferativa difusa. En unos pocos casos, las lesiones tubulointersticiales pueden ser la anomalía dominante. <sup>(19)</sup>

### **3.6 Manifestaciones clínicas del LES y su relación con la Nefritis Lúpica**

Al establecer el diagnóstico de LES es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas.

#### **3.6.1 Manifestaciones sistémicas del LES**

Al principio el LES suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones. Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona. El lupus eritematoso sistémico puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con períodos de remisión relativa; no obstante, es raro que remita completa y permanentemente (falta de síntomas sin tratamiento). La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que requiere la administración de glucocorticoides y que se

acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados. <sup>(19, 20)</sup>

En la *piel* aparece el característico *eritema en forma de alas de mariposa*, en la cara, en aproximadamente 50% de los pacientes, producido por fotosensibilidad. <sup>(4, 5)</sup> Un exantema similar se puede observar en las extremidades y el tronco. Hay *urticaria*, *ampollas*, *ulceraciones y lesiones maculopapulares*, *paniculitis (lupus profundus)*, *alopecia*. La exposición al sol induce o acentúa el eritema. <sup>(4, 5, 8, 19, 20)</sup>

En las *articulaciones*, la afectación es frecuente, siendo la lesión típica una sinovitis no erosiva con pequeñas deformaciones. Las deformaciones se presentan en 10% <sup>(4, 5)</sup> pero el sistema músculo esquelético es el más frecuentemente afectado 53% al 95% de los pacientes, <sup>(6, 8)</sup> se presenta también artritis, miositis, necrosis ósea avascular. <sup>(19, 20)</sup>

*Neuropsiquiátrico*, no está del todo claro, la información se ha descrito vasculitis aguda con los consiguientes síntomas neurológicos focales. <sup>(19, 20)</sup> Se presenta disfunción cognitiva, con pérdida de memoria y concentración, ansiedad, migraña, mareos, psicosis que debe de ser distinguida por la psicosis inducida por glucocorticoides, miastenia gravis, meningitis aséptica, plexopatías y mielopatías. <sup>(4, 5, 6, 8)</sup>

En el *sistema cardiovascular* puede producirse una pericarditis (un cuarto de los pacientes, <sup>(8)</sup> miocarditis menos habitual que la anterior. Esto puede causar taquicardias y anomalías electrocardiográficas. En ecocardiografía se pueden observar anomalías sutiles o manifiestas en las valvas. Puede desarrollarse también una endocarditis verrucosa no bacteriana, en cualquier valva distintivas de las verrugas de la endocarditis infecciosa por ser más pequeñas y estar confinadas a las líneas de cierre de las valvas valvulares. Se ha producido un aumento de enfermedad coronaria debida a la aterosclerosis coronaria, se cree que es multifactorial pero todavía no está muy claro. Se puede producir taponamiento cardíaco pero es muy raro. <sup>(4, 5, 6, 8, 19, 20)</sup>

La enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis son causa común de Morbimortalidad en varios estudios cohorte de LES. Autopsias antes de la década de los 80's muestran una aterosclerosis severa en 40% de los pacientes comparado con 2% control. Otro estudio, del departamento de descarga de registros de un hospital sueco unido al registro de causa

de muerte de ese país, mostraba que de 1964 a 1995, los pacientes con LES tenían un riesgo alto de muerte resultado de enfermedad coronaria e infarto (mortalidad estandarizada 2.97, intervalo de confianza de 95% 2.78 a 3.16) y el riesgo era substancialmente alto en el grupo joven (20 a 39 años). Aterosclerosis, definida como calcificación de arterias coronarias y placa carotídea, es más común en pacientes con LES. <sup>(8)</sup>

En los pulmones, las manifestaciones más frecuentes son los derrames pleurales y la pleuritis afectando casi al 50% de los pacientes. Menos frecuente se encuentra lesión alveolar en forma de edema y hemorragia. <sup>(4, 5, 19, 20)</sup>

Con respecto al *bazo* este se puede encontrar agrandado por engrosamiento capsular, lo mismo que la hiperplasia folicular. <sup>(19, 20)</sup>

Puede verse vasculitis aguda en los tractos portales del hígado (hepatitis lúpica); los ganglios linfáticos pueden estar agrandados y contener folículos hiperactivos así como células plasmáticas, cambios que son indicativos de una activación de las células B. Pancreatitis, no es común pero puede suceder; dolor abdominal difuso, vómitos, disfagia, dispepsia, diarrea pueden ocurrir en alrededor de 30% de los pacientes. Necrosis intestinal, isquemia intestinal, ascitis puede ocurrir. <sup>(4, 5, 6, 8, 19, 20)</sup>

Ocurren manifestaciones oculares también, entre ellas conjuntivitis no específica, síndrome de Sicca (Sjögren), vasculitis retiniana o neuritis óptica que son manifestaciones serias, las manifestaciones más raras pero posibles son uveítis y esclerítis. <sup>(4, 5, 8, 19, 20)</sup>

### **3.6.2 Manifestaciones renales del LES (Nefritis Lúpica)**

La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución. <sup>(4, 5)</sup> Hasta el 74% de los pacientes pueden presentarla. <sup>(6)</sup> 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. <sup>(7)</sup>

La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica. La biopsia renal es útil para planear el tratamiento actual y futuro. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso (ISN III y IV, ver tabla) casi siempre presentan hematuria y proteinuria (mayor 500 mg/ 24 h); casi 50% desarrollan síndrome nefrótico y la mayoría padecen hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa no se corrige, casi todos los pacientes desarrollan nefropatía terminal en un lapso de dos años. <sup>(4, 5, 7)</sup>

Por tanto, está indicado administrar un tratamiento energético con inmunosupresores (casi siempre glucocorticoides y algún citotóxico), a menos que el daño sea irreversible. La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, aproximadamente 20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa mueren o desarrollan nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años de diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento enérgico del lupus y de las complicaciones renales y terapéuticas. Unos cuantos pacientes con LES y proteinuria (por lo general nefrótica) presentan cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su pronóstico es mejor que el de los individuos con glomerulonefritis proliferativa, pero es menos probable que la proteinuria mejore si recibe el tratamiento inmunosupresor necesario para la nefritis por lupus. La nefritis por lupus tiende a prolongarse, con exacerbaciones que requieren tratamiento, durante varios años. Para la mayoría de los pacientes con nefritis por lupus, la aterosclerosis acelerada no adquiere importancia hasta varios años después; es importante regular la presión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia. <sup>(4, 5, 7)</sup>

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 GFR es usualmente normal. En la clase III, esta 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. <sup>(7)</sup>

### **3.7 Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Nefritis Lúpica (NL)**

#### **3.7.1 Vista general de LES**

Se realizará una revisión breve de la manera estandarizada que se ha propuesto para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Para fines de la presente investigación, se mostrará la utilidad de los *criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR*, por sus siglas en inglés) y de otros criterios como el *Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico 2000 (SLEDAI-2k*, por sus siglas en inglés) los cuales evalúan la actividad de la enfermedad lúpica; así mismo mostraremos herramientas serológicas, las cuales por si solas son insuficientes para un diagnóstico definitivo de LES. También se mencionarán la gama de nuevos biomarcadores, los cuales prometen ser una herramienta útiles en la detección de la severidad de la enfermedad y susceptibilidad a cambios de la misma.

Para el estudio de un paciente con LES, generalmente se solicitan análisis habituales de función renal (sedimento, aclaramiento de creatinina y proteinuria de 24 horas), hemograma completo y análisis serológicos (C3, C4, CH50, ANA y anti-ADN). <sup>(17)</sup> Para el diagnóstico certero se utiliza la última revisión y clasificación de criterios del ACR, realizada en 1997, siendo aceptados y utilizados globalmente para el diagnóstico de LES:



**Tabla 6**

**Criterios para clasificar el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico**

<b>Eritema malar</b>	Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malares.
<b>Eritema discoide</b>	Placas circulares eritematosos en relieve con descamación queratósica, adherentes y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas.
<b>Fotosensibilidad</b>	La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema. Por historia del paciente u observado por el médico.
<b>Úlceras bucales</b>	Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico.
<b>Artritis</b>	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones.
<b>Serositis</b>	Pleuritis o pericarditis demostrada por medio de electrocardiograma o frote o signos de derrame.
<b>Trastornos renales</b>	Proteinuria > 0.5g/día o ≥3+, o cilindros celulares (pueden ser glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos).
<b>Trastornos neurológicos</b>	Convulsiones (en ausencia de drogas que las provocan o de trastornos metabólicos como uremia, acidosis o desbalance electrolítico). Psicosis (en ausencia de drogas que la provocan o desordenes metabólicos conocidos como uremia, acidosis o desbalance electrolítico).
<b>Trastornos hematológicos</b>	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia (<4000/ µL) o Linfopenia (<1 500/ µL) o Trombocitopenia (<100 000/ µL) en ausencia de fármacos agresores.
<b>Trastornos inmunitarios</b>	Anti-dsDNA (anticuerpo contra DNA nativo en títulos anormales) Anti-Sm (presencia de anticuerpo contra antígeno nuclear Sm) o Antifosfolípidos (hallazgos de anticuerpos antifosfolípidos positivos basados en (1) concentración anormal de IgG o IgM anticuerpo anticardiolipina), (2) resultado positivo para anticoagulante lúpico usando el método estándar, o (3) falso positivo para sífilis por al menos 6 meses y confirmado por <i>Treponema pallidum</i> inmovilización o anticuerpo de absorción fluorescente para treponema.
<b>Anticuerpos antinucleares</b>	Concentración anormal de ANA (anticuerpo antinuclear) por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA.

Fuente: Adaptado de Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

La tabla anterior muestra los criterios actualizados, la manera de hacer el diagnóstico es con la presencia de  $\geq 4$  criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente, probablemente indica que se trata de Lupus Eritematoso Sistémico. Su especificidad es de 95% y su sensibilidad de 75%. <sup>(5)</sup>

Otras literaturas reportan cifras distintas como una especificidad  $>95\%$  y sensibilidad  $>85\%$ , con la aclaración que en estadios iniciales de la enfermedad disminuyen estas cifras. <sup>(8)</sup>

El problema al abordar un paciente con LES, es que al ser una enfermedad que afecta un órgano tras otro, pueden pasar años antes que los pacientes puedan llegar a completar los criterios mínimos para el diagnóstico o, que, como sucede en el medio nacional, al existir un desconocimiento del curso de la enfermedad, quizá por ser inespecífica se pueden tratar síntomas aislados, en lugar de correlacionarlos hasta llegar a un diagnóstico global, el cual puede ser mucho tiempo después o en el peor de los casos, nunca. Datos de un centro de tercer nivel con pacientes referidos por Lupus Eritematoso Sistémico, indicó que dos tercios de todos los pacientes llenaron los criterios del ACR; aproximadamente 10% tuvieron LES inicial pero no llegaron a completar los criterios y un 25% tenían síntomas simuladores de fibromialgia y ANA positivo pero nunca desarrollaron LES. <sup>(8)</sup>

La importancia de un diagnóstico certero, que sea sensible, predictor y sobre todo que pueda mostrar cambios durante la enfermedad radica en que de esta manera se toman decisiones terapéuticas mas tempranas con un mejor resultado para el paciente. En cuanto a los biomarcadores se mencionan que deben ser: (1) biológicamente activos y fisiopatológicamente relevantes, (2) simples para uso en la rutina diaria y (3) precisos y sensibles a cambios con la patología, además deben ser marcadores indirectos para la evaluación de nuevas terapias. <sup>(22)</sup>

### **3.7.2 Biomarcadores no específicos de LES**

Existen varios biomarcadores no específicos que se producen en muchos estados inflamatorios y no son específicos para ciertas enfermedades. Por Ejemplo, la prolactina y niveles séricos de ferritina los cuales pueden estar elevados en enfermedades autoinmunes como LES. De manera

similar se menciona la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva y resistina, los cuales no son específicos de LES. <sup>(22)</sup>

### 3.7.3 Marcadores genéticos de LES

Los marcadores genéticos típicamente identifican a pacientes que pueden tener riesgo de enfermedad (tales como LES). Son útiles en el diagnóstico temprano y la monitorización de pacientes en riesgo.

*Proteína tirosina fosfato 22* (PTPN22, por sus siglas en inglés): es una tirosina específica fosfatasa en la señalización de células T, se expresa con preferencia en células T de memoria y efectoras. La expresión de esta proteína específica linfoide es un predictor en caucásicos y europeos para aumento de riesgo de enfermedades autoinmunes incluyendo LES. <sup>(22)</sup>

*Factor regulatorio de interferon-5* (IRF-5, por sus siglas en inglés): el IRF-5 codifica un factor de transcripción, regulando el interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ , por sus siglas en inglés); puede ser un marcador útil en el diagnóstico. Un simple polimorfismo en nucleótido se asoció con susceptibilidad de la enfermedad y la actividad del LES, aunque también se eleva en otros trastornos autoinmunes. <sup>(22)</sup>

*Transductor de señal y activador de transcripción 4* (STAT 4, por sus siglas en inglés): regula la producción de citoquinas, es de utilidad en la detección temprana de LES, aunque se presenta también con otras enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide (AR), Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Diabetes Mellitus tipo I (DM I). <sup>(22)</sup>

*Interferones tipo I*: han sido estudiados como biomarcadores potenciales o de actividad de enfermedad (IFIT1, OAS1, LY6E, ISG15 y MX, por sus siglas en inglés). IFIT1 se correlacionó con LES activo, pero se encontró retrasada luego de remisión clínica. <sup>(22)</sup>

Otros candidatos: se están estudiando algunos marcadores como *poli-adenosina difosfato-ribosa polimerasa* (PARP, por sus siglas en inglés), *tirosina cinasa linfoide B* (DLK, por sus siglas en inglés), *IRGAM*, *LYN* e *integrina alfa X* (ITGAX, por sus siglas en inglés), están esperando ser o no validadas. <sup>(22)</sup>

#### 3.7.4 Vista general de NL

La NL es una complicación directa del curso de la enfermedad lúpica, siendo potencialmente fatal. La NL es la principal afectación orgánica, que aparece con más frecuencia en el LES. <sup>(17)</sup>

Esta entidad ha sido considerada desde hace tiempo como el elemento individual más representativo para establecer un pronóstico global de la enfermedad. <sup>(17)</sup>

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, de esta manera se puede dar un enfoque terapéutico adecuado a la NL, sin olvidar que su entorno depende de una actividad inmunológica sistémica.

#### 3.7.5 Hallazgos de laboratorio utilizados en LES y NL

En este apartado y como parte de la investigación, se mencionan hallazgos de laboratorio usados de manera regular en el diagnóstico, tanto de LES como de Nefritis Lúpica. Sin embargo, dado la rápida progresión de las investigaciones médicas se mencionarán biomarcadores de posible utilidad para la monitorización y seguimiento de ambas entidades. Autores mencionan, que aunque algunos biomarcadores tienen una alta utilidad en el diagnóstico de LES, otros hallazgos serológicos y urinarios no se relacionan adecuadamente con la actividad nefrítica. <sup>(22)</sup>

##### 3.7.5.1 Hematología

Es poco frecuente que la anemia, leucopenia o trombocitopenia sean las formas de presentación del LES sin que haya alteración concomitantes cutáneas, articulares, neurológicas o cardiopulmonares. <sup>(22)</sup>

Se puede encontrar una *anemia* en el 80% de los pacientes, la cual se describe como normocítica normocrómica y se presenta por supresión de la médula ósea, además se puede encontrar una velocidad de sedimentación elevada. <sup>(22)</sup>

La *leucopenia* es frecuente, sobre todo a costa de la disminución del número de linfocitos, causada por la propia enfermedad o por el tratamiento. Si el paciente no está bajo tratamiento de esteroides o inmunosupresores, es un dato que indica activación del sistema inmune. El análisis de la subpoblaciones linfocitarias no es útil para predecir la evolución de la enfermedad. <sup>(22)</sup>

### **3.7.5.2 Serología**

Dentro los hallazgos de serología se iniciará solicitando niveles séricos de *creatinina*, *proteínas totales*, si se sospecha de síndrome nefrótico (además albúmina dada la proteinuria selectiva). <sup>(23)</sup>

Además 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 Educational Program), dada la prevalencia de aterosclerosis en pacientes con LES. <sup>(5)</sup>

La evaluación de *Tasa de Filtración Glomerular* (GFR, por sus siglas en inglés), la cual utiliza creatinina sérica, puede tener sus limitaciones dado que la GFR puede estar preservada mientras existe una inflamación severa, volviendo así, difícil de evaluar su verdadera cambio, al menos que sea muy evidente, <sup>(22)</sup> aunque en la práctica clínica corriente, el filtrado glomerular se mide por el aclaramiento de la creatinina endógena. <sup>(17)</sup>

### **3.7.5.3 Inmunología general**

Las determinaciones del *complemento sérico* son de utilidad en la valoración clínica inicial y seguimiento y para la toma de decisiones terapéuticas. <sup>(8)</sup> La activación de la cascada del complemento, por su vía clásica, provoca consumos de todos los factores. El control seriado de C<sub>3</sub>,

parece ser más idóneo que el de C<sub>4</sub> para valorar la actividad de la nefritis lúpica, ya que en aquellos pacientes que logran una prolongada normalización de las concentraciones de C<sub>3</sub>, el pronóstico de la enfermedad renal a largo plazo es bueno. <sup>(17)</sup>

Los *anticuerpos anti-doble hélice de ADN* (anti-dsDNA, por sus siglas en inglés), especialmente en el contexto de alteraciones renales, son altamente sugestivos de LES.

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, <sup>(8)</sup> 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, <sup>(22)</sup> 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. <sup>(5, 8)</sup>

El estado esencial para el diagnóstico de LES, es la positividad del test de *anticuerpos antinucleares* (ANA). Sin embargo, las pruebas de laboratorio pueden variar considerablemente y aunque se solicitan para descartar la presencia de conjuntivopatía más que para confirmar una sospecha diagnóstica; en estos casos un resultado positivo puede apuntar a LES. <sup>(8)</sup>

Otros autores mencionan que un resultado positivo de ANA se encuentra en 95% de los pacientes y aunque existen el LES sin ANA es muy raro en los pacientes adultos y suele acompañarse de otros anticuerpos (Anti Ro o anti-DNA). <sup>(5)</sup>

Se menciona también los anticuerpos *anti-Sm* los cuales son específicos para LES. Existen otros marcadores de valor predictivo, como *IgG anticardiolipina* (>50UI,

presagia un episodio clínico de coagulación), los *anti-Ro* (riesgo de padecer lupus neonatal, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso subagudo).<sup>(5)</sup>

#### **3.7.5.4 Biomarcadores para afección renal**

La mayoría de pacientes con nefritis lúpica 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.<sup>(22)</sup>

*Anticuerpos anti-a actina* tiene prevalencia en pacientes con Nefritis Lúpica 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.<sup>(22)</sup>

#### **3.7.5.5 Uroanálisis**

La afección renal es frecuente incluso cuando todavía no hay datos de la misma en los análisis séricos o de orina.<sup>(24)</sup>

El gran lecho capilar, la carga negativa de la membrana basal y la capacidad funcional de las células del aparato glomerular y de los túbulos colectores forman un microambiente muy susceptible a las agresiones inflamatorias mediadas por autoanticuerpos.

El *análisis urinario* es el método más importante y efectivo para detectar y monitorizar la actividad de la nefritis lúpica.<sup>(8)</sup> Se debe tomar en cuenta que al momento de tomar una muestra debe de ser, la primera muestra de la mañana, tomada bajo el método de "al chorro",<sup>(23)</sup>

recogiendo la muestra a mitad de este, no debe de refrigerarse la muestra, esto con el fin de obtener una muestra de calidad.

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 tubulointersticial. 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. <sup>(8)</sup> 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 nefrótico, pero sin sedimento importante. <sup>(8)</sup>

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. Debemos recordar que en los pacientes quienes fueron tratados con esteroides previamente, los hallazgos en los análisis de orina pueden ser menos evidentes, creando una falsa sensación de seguridad. En estos casos un alto índice de sospecha es crucial. <sup>(8)</sup>

El estudio de las proteínas ha sido importante, como parte del abordaje de la función renal, a continuación se muestra una tabla donde se observa el seguimiento de pacientes y su deterioro. El empeoramiento de la proteinuria predice el deterioro de la función renal. <sup>(8)</sup>



**Tabla 7**

**Transición de los pacientes con LES entre distintos estadios de la función renal**

Estadios de seguimiento	Estadio durante el seguimiento**					
	No. antes de la transición	Seguimiento	Normal	Proteinuria aislada	Disfunción moderada de la filtración	Deterioro grave de la función renal
			→			
<b>Normal</b>	172	300 días	113 (65)	34 (20)	24 (14)	1 (0.5)
<b>Proteinuria aislada</b>	113	300 días	28 (25)	54 (48)	28 (25)	3 (2)
<b>Disfunción moderada de la filtración</b>	103	100 días	23 (22)	34 (33)	41 (40)	5 (5)
<b>Azoemia grave</b>	21	300 días mejoría	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
			←			

\*\* Los números en la diagonal (113, 54, 41, 21) muestran cómo muchos pacientes no cambian desde el estadio inicial.

Fuente: Kelly's Texto de Reumatología 6ª edición. Tomo 2 Shaun Ruddy; Edward D. Harris, Jr; clement B. Sledge; Ralph C. Budd; John S. Sergeant. Sección X pág. 1112.

La tabla anterior muestra la probabilidad de progresión entre los distintos estadios de la enfermedad renal. Los individuos con función renal normal, *niveles de albumina sérica* mayor de 40 mg/l y tensión arterial sistólica normal tienen muchas posibilidades de mantener la función renal en el año siguiente. Sin embargo, si la albúmina es baja y la cifra de linfocitos menor de 1.000, la probabilidad de progresión es hasta de 50%. Aproximadamente el 25% de los pacientes con proteinuria, sin azoemia, progresarán a insuficiencia renal en los siguientes 10-12 meses, especialmente los que tienen hematuria en el análisis de orina y leucopenia, o bajos niveles de complemento.

Cuando la insuficiencia renal llega a niveles de creatinina sérica mayores de 400mg/l, es probable que los pacientes requieran diálisis o trasplante renal en un año. <sup>(22)</sup> En la tabla anterior se entiende a grandes rasgos que los pacientes mientras más tengan comprometida la función renal, van a progresar a gravedad, tomando la proteinuria como parámetro predictor principal.

Pese a tener estas aseveraciones con respaldo científico, otros autores ponen en duda esta certeza, asegurando que la cuantificación de proteína urinaria tiene sus limitaciones, ya que la resolución de la proteinuria puede tomar semanas a meses para que se normalice o no se normalice totalmente, independientemente de la actividad inmunológica o inflamatoria. <sup>(22)</sup>

Aún con toda la evidencia que se tiene a la mano, caemos en un estado de cuestionamiento mental sospechando que, mientras más se investiga y mientras más avance la ciencia menos sabremos por fin, de una certeza absoluta.

#### **3.7.5.6 Biomarcadores urinarios**

Los marcadores urinarios son influenciados por la concentración y descomposición de la orina, la unión a proteínas, interpretación y otros factores. Sin embargo, son útiles, ya que no son invasivos y son fáciles de obtener.

*Endotelial-1* (ET-1, por sus siglas en inglés) el cual es un péptido de 21 aminoácidos producido en la vasculatura y participa en la proliferación celular, inflamación, vasoconstricción y fibrosis. <sup>(22)</sup>

Existe una producción de ET-1 renal y extrarenal. En un estudio, el ET-21 sérico, ET-21 urinario y fracción de excreción de ET-21 (feET-21, por sus siglas en inglés) fueron evaluadas como biomarcadores para enfermedad Crónica Renal, Artritis Reumatoide y Nefritis Lúpica, encontrando que feET-21 disminuyó después del

tratamiento de la Nefritis Lúpica, por lo que puede ser de utilidad. <sup>(22)</sup>

La *Lipocalin-2*, secretada por leucocitos y células epiteliales es importante para el transporte del hierro. Los niveles urinarios se encontraron en 70 pacientes con Lupus (con o sin Nefritis Lúpica) y los controles con normalización de la creatinina urinaria; los niveles urinarios fueron predictivos en la nefritis activa. <sup>(22)</sup>

La *Proteína Quimiotaxica Monocítica-1* (MCP-1, por sus siglas en inglés) *urinaria*, fue puesta en evidencia para utilidad predictiva y de actividad de la enfermedad. Niveles elevados se encontraron previos a brotes nefríticos hasta 4 meses y el MCP-1 urinario disminuyó luego de un tratamiento exitoso. <sup>(22)</sup>

Otros biomarcadores tales como la *Hepcidina* (la cual se encontró que aumenta durante la Nefritis Lúpica activa y disminuye con la resolución) y el análisis de células T, células B y células Natural Killers en orina, encontrando que las células T(CD3+) y células B(CD20+) se correlacionaron mejor con la actividad de la Nefritis Lúpica. <sup>(22)</sup>

Se menciona también para el diagnóstico de Nefritis clase IV (de la clasificación actual de la OMS) *el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la Proteína Productora de Interferón 10* (IP10, por sus siglas en inglés) fue el más útil. <sup>(22)</sup>

Finalmente se menciona a la *Osteoprotegina* (un factor de la familia de Necrosis Tumoral) el cual causa absorción de hueso y se encuentra en muchos órganos. Los niveles urinarios de osteoprotegina se correlacionaron bien con la presencia de LES renal pero no con la severidad de la enfermedad. <sup>(22)</sup>

### 3.7.6 Biopsia renal

*La biopsia renal se utiliza primordialmente para clasificar el daño renal y no es útil para decisiones terapéuticas, al menos que está esté indicada. Raras veces ayuda al diagnóstico de LES, pero es la mejor manera de documentar la patología renal.*

*En ausencia de anormalidades renales, la biopsia no tiene nada que ofrecer y no se debería de realizar.* Las indicaciones para una biopsia renal previo al tratamiento incluyen: (1) sedimento urinario nefrítico (hematuria glomerular y cilindros celulares); (2) hematuria glomerular con proteinuria mayor de 0.5 a 1 g/día; (3) hematuria glomerular con proteinuria menor de 0.3 a 0.5 g/ día y C<sub>3</sub> disminuido o anti-dsDNA; y (4) proteinuria mayor de 1 a 2 g/día (especialmente si C<sub>3</sub> se encuentra disminuido o anticuerpos anti-dsDNA están presentes o ambos). Los hallazgos de hipertensión, bajos niveles de complemento y linfopenia indican una posible progresión de la enfermedad. <sup>(8)</sup>

Algunos autores indican que no se considera la utilidad de la biopsia renal en la Nefritis Lúpica, sin embargo se anticipa que si se combina información de los biomarcadores y la patología renal puede ser más precisas y determinante para una terapia más racional a un paciente individual. <sup>(22)</sup>

Pacientes selectos con evidencia clínica y de laboratorio de Nefritis Lúpica severa, síndrome nefrítico o nefrótico, azoemia e hipertensión pueden no requerir una biopsia renal antes del tratamiento con drogas citotóxicas. Los pacientes con anormalidades serológicas concomitantes (niveles bajos de C<sub>3</sub>, anticuerpos anti-dsDNA) o pacientes que han recibido terapia inmunosupresora pueden ser candidatos para una biopsia renal aunque tengan hallazgos más sutiles. <sup>(8)</sup>

Algunos estudios sugieren que los pacientes y los tratantes están más dispuestos a decidir iniciar una terapia agresiva cuando se cuenta con una biopsia renal, indicando la severidad renal, esto se traduce en una institución temprana de una terapia citotóxica y mejor resultado renal. <sup>(8)</sup>

Esto muestra la complejidad de la decisión de realizar una biopsia tanto para el paciente como para el médico tratante; dado que, como se ha mostrado durante la presente investigación, es difícil confiar en un

método diagnóstico, ya que ningún método actual tiene una sensibilidad del 100% por lo que algunos médicos tienen la percepción que una biopsia renal es el método diagnóstico más útil.

La decisión de repetir una biopsia es más compleja y debe de ser considerada en casos de: (1) proteinuria que deteriora sin explicación (aumento > 2g/día sin que exista síndrome nefrótico inicial o >50% de aumento con síndrome nefrótico desde el inicio), (2) deterioro de la función renal que no se puede explicar (aumento reproducible de un 30% de la creatinina sérica), (3) hematuria glomerular persistente con proteinuria mayor de 2g/día o proteinuria mayor de 3g/día (especialmente si C<sub>3</sub> esta disminuido) y (4) brote nefrítico o nefrótico. <sup>(8)</sup>

A continuación, se muestra una tabla, la cual hace relación con la clínica, histología y pronóstico de los pacientes; de esta manera se puede tomar decisiones terapéuticas englobando la enfermedad:

**Tabla 8**

**Características clínicas, histológicas y pronóstico según el tiempo histológico predominante en la primera biopsia renal**

	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>	<b>Tipo III</b>	<b>Tipo IV</b>	<b>Tipo V</b>
<b>Inci-dencia</b>	<10%	10-20%	10-20%	40-60%	10-20%
<b>Histo-logía</b>	Sin alteraciones	Ensamblamiento mesangial y/o hipocelularidad leve, IgG y C3.	Hiper-celularidad <50% glomérulos. Depósitos IgG y complemento. Mesangio Capilar.	Hiper-celularidad <50% glomérulos. Depósitos subendoteliales mesangiales y subepiteliales.	Mem-branosa pura o con lesiones proliferativas asociadas.
<b>Clínica</b>	Ninguna	Proteinuria leve o moderada. Sin Insuficiencia Renal Crónica (IRC) no Hipertensión Arterial (HTA).	Proteinuria moderada. Microhematuria HTA e IRC poco frecuentes.	Proteinuria importante. Sedimento activo, HTA e IRC casi en 50%.	Proteinuria habitual. Síndrome Nefrótico >50% Hematuria rara.

<b>Pro-nóstico</b>	Exce-lente	Bueno excepto que evoluciones a formas pro-liferativas.	Bueno, sin IRC, excepto que evolucione a Glomerulonefritis proliferativa difusa.	Progresión a IRC sin tratamiento.	Puede evo-lucionar a IRC si persiste el síndrome nefrótico.
--------------------	------------	---	--	-----------------------------------	---

Fuente: Libro de Texto, Nefrología Clínica 2ª Edición, Editorial Medica panamericana, L. Hernando, P. Aljama, M. Arias, C. Carmelo, J. Egido, S. Lamas, 2003 Madrid, España. Cap. 9.4 pág. 421

En la tabla anterior se muestran relaciones clínicas, histológicas y de pronóstico, aunque los autores de la presente investigación reconocen que su utilidad es francamente pronóstica, ya que no se utiliza la biopsia como método terapéutico, ni de rutina, puede ser una herramienta para prevenir complicaciones.

### **3.7.7 Clasificación actual de la Nefritis Lúpica**

La clasificación de la Nefritis Lúpica ha llevado un proceso a través de los años, con lo cual se propone la última, con la intención de un orden lógico y detallado, así como tomando en cuenta aspectos agudos y crónicos. Con esta clasificación que se presentará a continuación, se podrá prever el pronóstico y evolución de la NL.

#### **3.7.7.1 Antecedentes y clasificación actual**

La introducción de la biopsia renal en los años 1950's, la aplicación de la inmunofluorescencia, las técnicas del microscopio electrónico en los años 1960's y el aumento del conocimiento de mecanismos autoinmunes glomerulares derivados de estudios experimentales en enfermedades séricas y otros modelos, formaron las bases para el reconocimiento y la clasificación de varios patrones de lesión renal en LES. En 1964, la glomerulitis segmental, glomerulonefritis proliferativa difusa y la glomerulopatía membranosa fueron reconocidas como entidades distintas, seguida de la identificación en los años 1970's de lesiones mesangiales. La primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue formulada por Pirani y Pollak en Buffalo, Nueva York

en 1974 y se publicó en 1975 y 1978. La clasificación tenía clases I, II, III, IV y V sin diferencias cualitativas entre las clases III y IV, no se incluyó en esta clasificación las lesiones tubulointersticiales ni vasculares. <sup>(25)</sup>

La clasificación de la OMS fue modificada en 1982 por el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (International Study of Kidney Diseases in Children). La clasificación tenía clase I, II, III, IV, V, VI aunque con algunas modificaciones, la clase I tenía dos subclases, la clase II tenía en dos subcategorías, la clase III tenía tres categorías, la clase IV y V tenían cuatro subdivisiones respectivamente. La Clase V, que denotaba glomerulonefritis membranosa estaba subdividida; basada en la presencia de hiper celularidad mesangial y se traslapaba con la clase III y con la clase IV, además se introdujo una clase VI que denotaba una glomerulonefritis esclerosante avanzada. Para este tiempo, muchos patólogos encontraron problemas con el uso por lo que se continuó utilizando la clasificación previa de 1974. <sup>(25)</sup>

Como objetivo de mejorar la clasificación se acumularon experiencias clínico-patológicas y patogénicas desde 1982 y 1995, se modificó la clasificación original de 1974 para eliminar las inconsistencias y ambigüedades. Esta nueva clasificación (2003) preserva la simplicidad de la clasificación original de la OMS e incorpora refinamientos selectivos de actividad y cronicidad, a continuación se mostrar la nueva clasificación. <sup>(25)</sup>

**Tabla 9**

**Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS por sus siglas en inglés, respectivamente) 2003.**

**Clasificación de Nefritis Lúpica**

<b>Clase I</b>	<p>Mesangial Mínima</p> <p>Glomérulo normal por microscopio de luz, pero depósitos inmunes por inmunofluorescencia.</p>
<b>Clase II</b>	<p>Mesangial Proliferativa</p> <p>Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de matriz mesangial por microscopio de luz con depósitos mesangiales inmunes.</p> <p>Pueden existir pocos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o microscopio electrónico, pero no por microscopio de luz.</p>
<b>Clase III</b>	<p>Nefritis Lúpica Focal<sup>A</sup></p> <p>Glomerulonefritis activa o inactiva focal, segmentaria o global endo o extracapilar involucrando &lt;50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.</p>
<b>Clase III (A)</b>	<p>Lesiones activas: nefritis lúpica focal proliferativa.</p>
<b>Clase III (A/C)</b>	<p>Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante.</p>
<b>Clase III (C)</b>	<p>Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica focal esclerosante.</p>
<b>Clase IV</b>	<p>Nefritis Lúpica Difusa<sup>B</sup></p> <p>Glomerulonefritis activa o inactiva difusa, segmentaria o global endo o extracapilar involucrando ≥50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase esta dividida en nefritis lúpica segmental difusa (IV-S) cuando ≥50% de los glomérulos involucrados tienen lesiones segmentales, y nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando ≥50% de los glomérulos involucrados tienen lesiones globales.</p> <p>Segmental es definido como una lesión glomerular que involucra menos de la mitad del manojito glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos de redes pero con proliferación glomerular pequeña o sin ella.</p>
<b>Clase IV-S (A)</b>	<p>Lesiones activas: Nefritis Lúpica proliferativa segmental difusa.</p>
<b>Clase IV-G (A)</b>	<p>Lesiones activas: Nefritis Lúpica proliferativa segmental global.</p>
<b>Clase IV-S (A/C)</b>	<p>Lesiones activas y crónicas: Nefritis Lúpica proliferativa segmental difusa y</p>



	esclerosante.
<b>Clase IV-S (C)</b>	Lesiones inactivas crónicas con cicatriz: Nefritis Lúpica segmental difusa esclerosante.
<b>Clase IV-G (C)</b>	Lesiones inactivas crónicas con cicatriz: Nefritis Lúpica difusa global esclerosante.
<b>Clase V</b>	<p>Membranosa</p> <p>Depósitos inmunes Globales o segmentales subepiteliales o su secuela morfológica por microscopio de luz y por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.</p> <p>La clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o IV en cuales casos ambos estarán diagnosticados.</p> <p>La clase V puede mostrar esclerosis avanzada.</p>
<b>Clase VI</b>	<p>Esclerosis Avanzada</p> <p>≥90% de los glomérulos esclerosados sin actividad residual.</p>

A Indica la proporción de los glomérulos con lesiones activas y esclerosantes.

B Indica la proporción de los glomérulos con necrosis fibrinoide y/o células en medialuna

Fuente: Tomado de Artículo: The classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. Jan J. Weening, Vivette D. D'Ágati, Melvin M. Schwartz y compañía. J Am Soc Nephrol 15: 241-250, 2004

### 3.7.8 Actividad de la enfermedad

Para enfermedades autoinmunes, dado su comportamiento, en algunos casos de remisión y brote, debemos mantener alguna herramienta, que nos mantenga al tanto de la actividad de la patología. La estimación sistemática de la enfermedad es fundamental para las decisiones terapéuticas adecuadas. <sup>(8)</sup>

Actualmente hay cinco índices aceptados para medir la actividad de la enfermedad, con buena correlación entre ellos. <sup>(8)</sup>

**Tabla 10**

**Índices de actividad de la enfermedad\*\***

	SLAM	SLEDAI	SIS	BILAG	ECLAM	Médico
SLAM	1.0	0.827	0.884	0.786	0.755	0.614
SLEDAI		1.0	0.800	0.762	0.785	0.656
SIS			1.0	0.762	0.754	0.535
BILAG				1.0	0.725	0.629
ECLAM					1.0	0.686

\*\* SLAM, Medida de Actividad de Lupus Sistémico (Systemic Lupus Activity Measure); SLEDAI, Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); SIS, Índice de puntaje del Lupus Eritematoso Sistémico (Systemic Lupus Erythematosus Index Score); SILAG, Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (British Isles Lupus Assessment Group); ECLAM, Consenso Europeo de Medida de Actividad del Lupus (European Consensus Lupus Activity Measurement) .

Fuente: Kelly's, Texto de Reumatología. 6ª edición Tomo 2 Shaun Ruddy; Edward D. Harris, Jr; clement B. Sledge; Ralph C. Budd; John S. Sergeant. Sección X pág. 1115.

Para el tratamiento de cada paciente, se debe combinar el sentido común del clínico con estos índices cuantitativos. <sup>(8)</sup> Dado que el índice, SLEDAI, ha sido utilizado en estudios retrospectivos; se han obtenido resultados fiables cuando los datos registrados en los historiales son completos <sup>(8)</sup> y siendo el más recomendado, se menciona como el de elección para el estudio.

El valor asignado a cada variable está más relacionado con la gravedad de la afección de un órgano o de su influencia en la capacidad funcional del individuo, que con el grado de inflamación. <sup>(25)</sup>

El SLEDAI se calcula tomando 24 aspectos (presentes o ausentes) observados durante los 10 días precedentes, los elementos neurológicos (convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, cambios visuales, nervios craneales, cefalea lúpica y evento cerebro vascular) y la vasculitis tiene una valoración de 8 puntos cada uno. Las afecciones musculares y articulares, trastornos renales (cilindros, hematuria, proteinuria y piuria), cutáneas (alopecia, rash malar reciente y úlceras mucosas) y serositis (pleuritis y pericarditis) tienen un valor de 4 puntos cada uno. Los trastornos Inmunológicos (niveles bajos de complemento y aumento de anti-dsDNA) se valoran con 2 dos puntos cada uno.

Finalmente la fiebre, la trombocitopenia y la leucopenia se valoran con un punto cada uno. Se observa que, en el índice SLEDAI da mayor importancia a la afección del Sistema Nervioso Central que a la afectación cutánea o renal, relacionándolo con la actividad inmunológica que, según este índice, contiene. <sup>(8)</sup>

### **3.7.9 SLEDAI-2K**

En el año 2000 Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI el cual se denominó SLEDAI-2K. Este se ha revisado y calificado como acertado para la evaluación de la actividad lúpica. <sup>(26)</sup>

El SLEDAI-2K funciona como predictor en mortalidad y como medida de actividad de la enfermedad de manera similar al SLEDAI. <sup>(27)</sup>

Cuando se realizó el SLEDAI los investigadores se concentraron en describir la actividad pura de la enfermedad, por eso el SLEDAI original no tiene puntos activos que pueden representar cronicidad o daño. Con el tiempo, se diferenciaron las lesiones crónicas en piel, pelo y membranas mucosas, o proteinuria persistente, como equivalente a lesión activa. <sup>(27)</sup>

En estos aspectos se modificó, el SLEDAI; por lo que se utiliza el SLEDAI-2K para el estudio.

El SLEDAI da una puntuación de 0 a 105; no obstante, la manifestación de uno o dos signos en uno de los capítulos, por ejemplo, uno de los seis síntomas mayores se cataloga automáticamente como actividad severa, aunque esta puntuación sea baja, ya que prima la importancia de los signos mayores sobre la puntuación y demás signos menores presentes, se puede aplicar a cualquier grupo de edad.

La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que una actividad moderada fluctúa entre 4 y 8. Finalmente, una actividad severa o grave o un brote siempre muestra uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8. Uno o más signos dentro de los capítulos mayores, esto es 8, sitúan la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 a 5 la cataloga como menor-moderada. Durante el seguimiento de los pacientes se ha establecido que una recaída se traduce en un aumento de más de tres puntos; la mejoría está representada por una

reducción de más de tres y la persistencia de la actividad cambia a más o menos tres, lo que significa una estabilidad en dicha puntuación. La remisión es igual a cero puntos. <sup>(26)</sup>

**Tabla 11**

**Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)**

<b>Descriptor</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Convulsiones</b>	Inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o relacionadas a drogas.	8
<b>Psicosis</b>	Desde habilidad alterada de función en actividad normal hasta disturbios severos en la percepción de la realidad, incluyendo alucinaciones, incoherencia marcada por pérdida de asociación, pensamiento ilógico y desorganización bizarra o comportamiento catatónico; excluyendo la presencia de uremia o drogas.	8
<b>Síndrome Orgánico Cerebral</b>	Función mental alterada con orientación irregular o memoria irregular o alguna irregularidad intelectual, con cambios rápidos de los hallazgos clínicos. Incluye, pérdida de la conciencia con capacidad reducida para concentración e inhabilidad para la atención al medio y al menos dos de los siguientes: (1) Problema perceptual, (2) habla incoherente, (3) insomnio o sueño matutino e (4) incremento o disminución de la actividad psicomotora; excluyendo causas metabólicas, infecciosas o causadas por drogas	8
<b>Visual</b>	Cambios retinianos por Lupus Eritematoso Sistémico (cuerpos citoides), hemorragia retiniana, exudado seroso o hemorragia coroidea, neuritis óptica (no causada por hipertensión, drogas o infección)	8
<b>Nervio Craneano</b>	Nuevo episodio de neuropatía sensora o motora involucrando un nervio craneano.	8
<b>Cefalea Lúpica</b>	Cefalea severa y persistente; puede ser magañosa y sin respuesta a analgesia narcótica.	8
<b>Evento Cerebrovascular</b>	Síndrome nuevo; excluir aterosclerosis	8
<b>Vasculitis</b>	Ulceración, gangrena, nódulos en falanges suaves, infarto perilingual, hemorragias pequeñas; la vasculitis se confirma con biopsia o angiograma.	8

<b>Artritis</b>	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos de inflamación (sensibilidad, hinchazón o rubor).	4
<b>Miositis</b>	Dolor muscular proximal o debilidad asociada con elevación de los niveles de fosforilasa/aldolasa creatina, cambios electromiográficos o biopsia que muestran miositis.	4
<b>Cilindros</b>	Hemático, granulares o eritrocitarios.	4
<b>Hematuria</b>	>5 eritrocitos, por campo de alta potencia; excluir otras causas (litios, infección).	4
<b>Proteinuria</b>	>0.5g de proteína excretada en orina por 24 horas; nuevo episodio o incremento reciente de 0.5g/24 horas.	4
<b>Piuria</b>	>5 leucocitos por campo de alta potencia; descartando infección.	4
<b>Nuevo Rash Malar</b>	Nuevo episodio o recurrencia de rash inflamatorio.	2
<b>Alopecia</b>	Nuevo episodio; parcheado o anormal, pérdida de cabello difuso.	2
<b>Membrana mucosa</b>	Nuevo episodio de recurrencia de ulcera oral o nasal.	2
<b>Pleuritis</b>	Dolor de tórax pleurítico con roce pleural o derrame, engrosamiento pleural.	2
<b>Pericarditis</b>	Dolor pericardio con al menos un roce o derrame; confirmado por electrocardiograma o ecocardiograma.	2
<b>Disminución del Complemento</b>	Disminución en los niveles de CH50, C3, o C4 (más bajo que el valor inferior del laboratorio utilizado).	2
<b>Aumento de la unión al DNA</b>	>25% de unión por ensayo Farr (mayor del límite alto del laboratorio utilizado).	2
<b>Fiebre</b>	>38° centígrados después de la exclusión de infección.	1
<b>Trombocitopenia</b>	<100 000 plaquetas.	1
<b>Leucopenia</b>	Leucocitos <3000/mm <sup>3</sup> (descartando causado por drogas).	1

Fuente: Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del Lupus Eritematoso en dermatología. [Documento en Formato PDF] Dermatología Rev Mex 2008;52 (1):20-28

### 3.8 Tratamiento de Nefritis Lúpica

#### 3.8.1 Vista General del tratamiento de Nefritis Lúpica

El tratamiento de la nefritis lúpica es bastante polémico y depende en gran medida de la clase de daño y actividad de la enfermedad. <sup>(4, 7)</sup> Se debe entender que el tratamiento de nefritis lúpica esta 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. Dada la controversia en cuanto al tratamiento se presentará una serie de estudios mostrando los resultados de tratamientos, la evolución y modificaciones según año, aunque los estudios se enfocan principalmente en la terapéutica de LES, la nefritis lúpica y sus estadios son, un parámetro de comparación y efectividad terapéutica:

**Tabla 12**

**Estudios randomizados y controlados para LES moderada a severa**

Autor, Año	Principales Hallazgos
<b>Austin et al, 1986</b>	La función renal fue mejor preservada en pacientes quienes recibieron ciclofosfamida más dosis bajas de prednisolona, comparada con altas dosis de prednisolona sola; estudio de larga duración con aproximadamente 10 años de seguimiento; las diferencias entre los grupos surgió, luego de 5 años.
<b>Lewis et al, 1992</b>	Tratamiento con plasmaféresis mas un régimen estándar de prednisolona y ciclofosfamida no mejoro el desenlace clínico en pacientes con Nefritis Lúpica (NL).
<b>Boumpas et al, 1992</b>	Curso extenso de pulsos de ciclofosfamida (15 pulsos) es más efectivo que 6 meses de pulsos de metilprednisolona en la preservación de la función renal en pacientes con NL severa; la adición de un esquema de mantenimiento de trimestral a mensual de pulsos de ciclofosfamida reduce la tasa de exacerbaciones.
<b>Gourley et al, 1996</b>	En pacientes con NL, terapia con bolos mensuales de metilprednisolona fue menos efectiva que bolos mensuales con ciclofosfamida; se observo la eficacia de la combinación de terapias; la terapia ciclofosfamida se acompaño de aumento del riesgo de efectos adversos (amenorrea, displasia cervical e infecciones).
<b>Illei et al, 2001</b>	Con un seguimiento extenso (mediana de 11 años), los pulsos de ciclofosfamida continúan mostrando eficacia superior sobre los pulsos de metilprednisolona sola para el tratamiento de NL; la combinación de pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona proveen un beneficio adicional sobre los pulsos de ciclofosfamida sola sin aumentar el riesgo para efectos adversos.
<b>Illei et al, 2002</b>	Los brotes nefríticos son comunes (se observaron en aproximadamente un tercio de los pacientes) en sujetos con NL proliferativa, aun en aquellos con respuesta completa a la terapia, pero brotes no resultan en perdida de la función renal si al tratamiento se le agregan agentes inmunosupresores.
<b>Chan et al, 2000</b>	Para el tratamiento de NL proliferativa, la combinación de micofenolato mofetil (MMF, por sus siglas en inglés) y prednisolona es tan efectivo como un régimen diario de ciclofosfamida oral ( $\leq 6$ meses) y prednisolona seguida por azatioprina y prednisolona; un estudio de corta duración (2 años de seguimiento) involucrando a pacientes chinos con nefritis de $< 6$ meses de duración.
<b>Chan et al, 2005</b>	Con una duración mayor, brotes en los grupos de micofenolato mofetil fue el doble comparada con el grupo de ciclofosfamida y fue observa cuando se discontinuó el MMG; por esta razón, durante el periodo de extensión de este estudio, MMF fue continuado como una terapia de mantenimiento a dosis bajas (de 2 g/día inicialmente, reducido a 1.5g/día y luego 1 g/día en intervalo de 6 meses); tasas del doble de creatinina basal y sobrevivencia libre de recaídas fueron similares en el

	grupo de MMF (MMF como terapia de inducción y de mantenimiento) comparado con aquellos con ciclofosfamida como terapia de inducción con azatioprina como terapia de mantenimiento; el tratamiento con MMF fue asociado con menos infecciones y menos infecciones que requirieron hospitalización; azatioprina es una opción razonable para terapia de mantenimiento en NL después de la inducción con ciclofosfamida intravenosa; estudio de duración media con seguimiento de 5 años.
<b>Houssiau et al, 2002</b>	En pacientes europeos, con LES con NL proliferativa, régimen de remisión de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa (dosis acumulada de 3g) seguido de azatioprina logra los resultados clínicos comparables con aquellos obtenidos con altas dosis intravenosas de ciclofosfamida (régimen de 8 pulsos de ciclofosfamida intravenosa); estos pacientes tenían nefritis menos severa comparados con los estudios del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés; Austin, Boumpas, Gourley, Illei).
<b>Houssiau et al, 2004</b>	Seguimiento extendido (mediana de 73 meses) del reporte anterior con resultados similares; respuesta temprana (6 meses) a la terapia (definido como una disminución de la creatinina sérica y proteinuria <1g/24 horas) es predictiva para un buen resultado renal a largo plazo.
<b>Contreras et al, 2004</b>	Después de la terapia de inducción mensual y de mantenimiento trimestral con ciclofosfamida intravenosa, MMF (0.5-3 g/día), o azatioprina, la tasa libre de eventos (muerte o falla renal) y libre de recaídas la supervivencia fue mejor con MMF; sin diferencias significativas entre MMF y azatioprina; eficiencia y dosis de ciclofosfamida intravenosa significativamente menor que otros estudios randomizados controlados; 95% de los pacientes fueron hispanicos o afroamericanos.
<b>Ginzler et al, 2005</b>	Terapia de inducción de corta duración con evaluación en 24 meses y aproximadamente 2 años de seguimiento; más remisiones con MMF comparados con pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa; la mayoría de pacientes en ambos grupos no logro la remisión; pacientes sin mejoría a las 12 semanas fueron distribuidos al otro grupo; esto fue más común con ciclofosfamida intravenosa, resultando en un grupo más pequeño de pacientes con ciclofosfamida intravenosa disponibles para comparación; 56% de los pacientes fueron afroamericanos (aproximadamente 20% en los estudios de NIH).
<b>Barile-Fabris et al, 2005</b>	32 pacientes mexicanos con LES se presentaron con manifestaciones severas neuropsiquiátricas por LES. Fueron tratados con terapia de inducción con 3 pulsos de metilprednisolona intravenosa, seguidas por ciclofosfamida intravenosa mensual versus metilprednisolona intravenosa bimensual cada 4 meses por 1 año; ciclofosfamida intravenosa fue más efectiva que metilprednisolona intravenosa, resultando en una mejoría significativa en lo clínico, serológico o específico (neurológico).

Fuente: Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. 8th ed Philadelphia [USA]: Saunders Elsevier; 2008: v. II.

Los *esteroides* a dosis variables y en pulsos intravenosos han sido los más utilizados, solos o asociados. <sup>(17)</sup>

La *prednisona* a dosis bajas o moderadas se ha mostrado eficaz como tratamiento único en pacientes con formas mesangiales y proliferativa focales. <sup>(17)</sup>

Esta ha sido usada por al menos 50 años para el tratamiento de NL. A pesar de la falta de estudios controlados, dosis altas de corticosteroides

fueron más efectivas que la terapia a dosis bajas (<30 mg prednisona diarias). En estudios retrospectivos, el uso inicial de altas dosis de corticosteroides para NL severa, reservando otros inmunosupresores para aquellos pacientes quienes no tuvieron respuesta luego de algunos meses y quienes tuvieron evidencia de progresión clínica rápida, este régimen sigue siendo utilizado por muchos especialistas, especialmente para enfermedad proliferativa focal. <sup>(7)</sup>

Existen algunas terapias que se utilizan actualmente y han sido objetivo de estudio para el tratamiento de la NL:

Entre los inmunosupresores, la experiencia con *ciclofosfamida* y *azatioprina* es notable. <sup>(17)</sup> La ciclofosfamida parece destacarse como la preferida por la buena respuesta y menos complicaciones, sobre todo cuando se administra en bolo intravenoso mensual. <sup>(7)</sup> Estudios controlados y randomizados del NIH y otros han ayudado a clarificar el rol de la ciclofosfamida en el manejo de NL severa. <sup>(7)</sup>

La inmunoadsorción y la plasmaféresis, las cuales no son eficaces. <sup>(17)</sup>

El *micofenolato mofetil* (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. <sup>(17)</sup>

Las formas graves (glomerulonefritis proliferativa focal o difusa) con índices elevados de actividad, deben recibir tratamientos enérgicos y sin demora. Inicialmente deben darse esteroides a dosis altas e incluso en bolo intravenosos de 6-metilprednisolona si existe afectación del filtrado glomerular o gran proteinuria. A continuación deberá considerarse la administración de citotóxicos combinados con esteroides. <sup>(17)</sup>

Los estudios realizados por el grupo del NIH, sugieren que la combinación de prednisona oral diaria y ciclofosfamida intravenosa en bolo mensual es la mejor terapéutica para controlar la nefritis lúpica y prevenir la evolución a la insuficiencia renal crónica. <sup>(17)</sup>

Debe tenerse en cuenta que estos regímenes terapéuticos presentan mayor riesgo de complicaciones infecciosas, oncogénesis e infertilidad. <sup>(17)</sup>



Ningún régimen actual de inmunosupresores es libre de efectos secundarios potenciales y ningún agente es universalmente efectivo. Sin embargo nuevos agentes terapéuticos están siendo desarrollados, no solo para el manejo de la enfermedad activa sino para prevenir nuevos brotes de NL, pero también para minimizar los efectos secundarios, el concepto de un tratamiento vigoroso inicial en la fase de inducción seguido por terapia prolongada liviana es ampliamente aceptada. <sup>(7)</sup>

Debido a que el tratamiento no esta exento de efectos adversos potencialmente graves debe concentrarse el tipo y la extensión de la patología renal mediante biopsia para poder acreditar con más firmeza una opción terapéutica. <sup>(17)</sup>

### **3.8.2 Sistemas de tratamiento de la Nefritis Lúpica**

Como se indico al inicio de la revisión terapéutica el manejo de la nefritis lúpica, es controversial; las distintas bibliografías suelen mencionar métodos similares, mientras otras se traslapan. Por lo que únicamente se presentará la evidencia científica.

#### **3.8.2.1 Filtrado glomerular normal**

#### **3.8.2.2 Glomerulonefritis lúpica mínima o mesangial (tipos I y II de la OMS)**

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. <sup>(17)</sup> Otros autores indican que existe muy poca relación entre las manifestaciones clínicas y la clase histológica: por eso la biopsia renal constituyen una importante guía para el tratamiento, no indicada en la NL clase I ni en gran parte de la clase II, ya que estos patrones conllevan una supervivencia a cinco años de 90%-100%, respectivamente. <sup>(4)</sup> Bibliografías que defienden la

postura histológica señalan que el compromiso renal se expresa clínicamente, sólo en unas dos terceras partes de los pacientes. Un alto porcentaje de pacientes con LES pueden tener alteraciones morfológicas renales sin manifestaciones clínicas. Esta condición ha sido llamada nefropatía lúpica silente (NLS) y sólo puede ser confirmada por biopsia renal. <sup>(24)</sup>

El tratamiento sigue exclusivamente los criterios de control de las alteraciones extra renales del LES, habitualmente, dosis bajas de esteroides, antiinflamatorios no esteroideos <sup>(17)</sup> o antipalúdicos. <sup>(4)</sup>

Debe prestarse atención especial a la presencia de hipertensión arterial para la que se utilizarán preferentemente inhibidores de la enzima de conversión (IECA), bloqueantes de los receptores angiotensina (ARAI) o calcioantagonistas. <sup>(17)</sup>

### **3.8.2.3 Glomerulonefritis proliferativa focal (tipo III de la OMS)**

Es necesario recurrir a tratamientos más intensos y prolongados. Como primera opción se puede utilizar prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg, 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 ciclofosfamida intravenosa en bolos mensuales igual que se describirá para la glomerulonefritis proliferativa difusa. <sup>(17)</sup> En el régimen anterior se inicia con esteroides y se utilizan la ciclofosfamida para aquellos casos que

no remiten, se mostrará otro régimen similar, aunque con algunas variantes.

Iniciando con glucocorticoides en dosis altas, en bolo intravenoso (tratamiento pulsátil). La ciclofosfamida y la azatioprina son coadyuvantes muy útiles del tratamiento esteroideo y se asocian a una mejor conservación a largo plazo de la función renal que los esteroides en monoterapia. <sup>(4)</sup> Deben administrarse de manera simultánea a razón de 1mg/kg/día, y la dosis se reduce gradualmente en el primer semestre hasta un régimen de mantenimiento con 5 a 10mg/día mientras dure la administración de ciclofosfamida. <sup>(4)</sup>

La ciclofosfamida en pulsos intravenoso tiene la misma eficiencia que la oral y parece ser menos tóxica. Debe administrarse un régimen inicial con bolos intravenosos mensuales de ciclofosfamida durante seis meses. El tratamiento posterior depende de la actividad del proceso y casi siempre consiste en una dosis, administrada cada tres a seis meses, hasta completar un total de 12 a 18 meses. Dosis inicial de ciclofosfamida asciende a 0.5g/m<sup>2</sup> y se aumenta progresivamente hasta un máximo de 1g/m<sup>2</sup>, salvo que el enfermo experimente leucopenia y otros efectos secundarios. Este fármaco puede interrumpirse después de seis meses, tras lo cual se sustituye por azatioprina o micofenolato mofetil en tanto se haya logrado la remisión parcial o completa. <sup>(4)</sup> Con el régimen anterior se han obtenido tasas de supervivencia del riñón a cinco años de 60 a 90%. <sup>(4)</sup>

#### **3.8.2.4 Glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV de la OMS)**

La ciclofosfamida intravenosa se administra en una dosis inicial de 0.75 g/m<sup>2</sup> (aproximadamente, 15 mg/kg) diluida en 500 centímetros cúbicos de solución salina al 0.9% a 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. <sup>(17)</sup>

Tras el bolo de ciclofosfamida intravenoso se debe seguir con abundantes líquidos orales y antieméticos durante 24 horas más. La ciclofosfamida intravenosa se continúa en dosis mensuales durante seis meses consecutivos, seguidos de cuatro bolos 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 ciclofosfamida intravenosa, no sea inferior a 3.000 mm<sup>3</sup>. 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. <sup>(17)</sup>

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. <sup>(17)</sup>

#### **3.8.2.5 Glomerulonefritis membranosa**

Algunos autores reportan que la nefritis lúpica membranosa tiene una incidencia de remisión espontánea de 50%, con una supervivencia a cinco

años de 70 a 90%.<sup>(4)</sup> Aunque de cualquier manera se recomienda iniciar con esteroides al momento del diagnóstico, insuficiencia renal progresiva o síndrome nefrótico grave.<sup>(4)</sup> 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 ciclofosfamida intravenosa. Si a pesar de estas medidas no resuelve el 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.<sup>(17)</sup> A pesar de que se aplique un tratamiento inmunosupresor máximo, alrededor de 20% de los enfermos con nefritis lúpica agresiva termina sufriendo una enfermedad renal de etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés).<sup>(4)</sup>

### **3.8.3 Insuficiencia renal aguda**

Se debe realizar una biopsia renal, luego se administrarán tres bolos de 1 g de 6-metil-prednisolona seguidos, al quinto día, de un bolo de ciclofosfamida intravenoso. El resto de la premedicación y la dosis de prednisona, permanece sin cambios.<sup>(17)</sup>

La segunda y sucesivas dosis de ciclofosfamida intravenoso se administrará cuatro semanas después, si se observa algún beneficio clínico o de laboratorio. Se tendrán 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 bolo por resultar este ineficaz.<sup>(17)</sup>

#### **3.8.4 Insuficiencia renal crónica y paciente en diálisis**

Algunos autores indican que el LES tiende a mitigarse conforme avanza la uremia; es raro que los enfermos sufran nuevos brotes una vez iniciada la diálisis. <sup>(5, 17)</sup>

En caso de recaída durante un estado de insuficiencia renal crónica deberá reducir la primera dosis de ciclofosfamida intravenosa a la mitad (aproximadamente, 500 mg). Dosis posteriores con incrementos del 10% según control de leucocitos al décimo día, hasta un máximo de 750 mg/mes. <sup>(17)</sup>

Puede resultar útil administrar 2-mercaptoetanol sulfonato de sodio (Mesna) a 200 mg/cada 12 horas para prevenir la hematuria, del mismo modo que se recomienda en todos aquellos con antecedentes de cistitis hemorrágica. <sup>(17)</sup>

En el tratamiento de la nefritis lúpica, no se debe olvidar el control de la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la profilaxis de osteopenia e osteodistrofia renal. Todos estos aspectos serán de gran relevancia en la calidad de vida del paciente lúpico. Cuando la nefritis lúpica progresa hacia la insuficiencia renal crónica, bien por factores inmunológicos como no inmunológicos, la diálisis resulta imprescindible. <sup>(17)</sup>

La mayoría de los pacientes lúpicos tratados con diálisis crónica pueden ser aptos para recibir un trasplante renal. La principal condición exigible, es que, en el momento del trasplante, lleven en remisión de la enfermedad lúpica al menos un año. La supervivencia a medio y largo plazo de los enfermos lúpicos trasplantados de riñón es similar a la de los pacientes con otras causas de insuficiencia renal crónica, siendo infrecuente la recidiva de nefritis lúpica. <sup>(17)</sup>

#### **3.8.5 Agentes inmunosupresores, citotóxicos y agentes biológicos**

Dada la importancia de los agentes terapéuticos para el tratamiento de la NL, se realizará una breve revisión de las dosis recomendadas y situaciones especiales para los fármacos mas frecuentes utilizados.

### **3.8.5.1 Corticosteroides**

Se utilizan en pacientes con enfermedad moderada a severa, estos se utilizan como monoterapia o combinados con inmunosupresores. La dosis de prednisona varía desde 0.5 a 1 mg/kg/día, en una dosis única usualmente en la mañana (observar esquemas de tratamiento). Cuando los esteroides se utilizan combinados con inmunosupresores raramente se utilizan mas de 0.5 a 0.6 mg/kg de prednisona por el riesgo de infecciones, incluyendo las oportunistas. La toxicidad es el mayor problema en el LES, y su reducción paulatina debe ser importante. Generalmente, la reducción inicia después de las primeras 4 a 6 semanas, la meta es una dosis de 0.25 mg/kg cada dos días a los 2 a 3 meses, lo cual es una dosis aceptable para su uso prolongado.

El uso concomitante de otro inmunosupresores facilita la reducción y disminuye la toxicidad. En casos de dosis mayores de 0.6mg/kg/día o en enfermedad rápidamente progresiva, se utilizan bolos (1 a 3 pulsos diarios de metilprednisolona a dosis de 1000 mg/día seguidas de 0.5mg/kg/día de prednisona).<sup>(8)</sup>

### **3.8.5.2 Ciclofosfamida**

Aunque algunos centros utilizando la ciclofosfamida oral fiaría para períodos cortos (2mg/kg/día cada mañana en una dosis única por 3 a 12 meses hasta remisión), el protocolo del Instituto Nacional de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) se ha vuelto la elección para la mayoría de especialistas.<sup>(8)</sup>

Estudios randomizados con seguimiento a largo plazo han mostrado que los pulsos intermitentes de ciclofosfamida (intravenosa) es efectiva para NL moderada a severa con perfil de toxicidad mejor que la administrada oral.<sup>(8)</sup>

Después de la terapia de inducción, un régimen de mantenimiento esencial para disminuir el riesgo de brotes.

Estudios en base al protocolo del NIH han mostrado que la combinación terapéutica de pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosa mejora la supervivencia renal sin aumentar la toxicidad. Por lo que se recomienda 7 pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (0.5 a 1 g/m<sup>2</sup>) seguidas por pulsos trimestrales de al menos 1 año después de la remisión. Para pacientes con enfermedad moderada a severa, pulsos mensuales de metilprednisolona intravenosa se añaden durante el periodo de inducción. <sup>(8)</sup> A continuación se muestra una tabla con el protocolo utilizado por el NIH.

**Tabla 13**

**Protocolo del National Institute of Health para administración y monitorización de la terapia de pulsos de ciclofosfamida**

Estimar el aclaramiento de creatinina por métodos estándar
Calcular el área de superficie corporal (m <sup>2</sup> ): BSA (por sus siglas en ingles)= $\sqrt{\text{altura (centímetros)} \times \text{peso (kilogramos)}/ 3600}$ .
Ciclofosfamida dosis y administración
Dosis inicial ciclofosfamida 0.75g/m <sup>2</sup> (0.5g/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida si el aclaramiento de creatinina es menor de un tercio de lo considerado normal).
Administrar ciclofosfamida en 150 mililitros de salino normal intravenoso en 30 a 60 minutos (dosis equivalente alternativa: pulsos de ciclofosfamida oral pacientes comprometidos con el tratamiento).
Recuento de glóbulos blancos en los días 10 y 14 después del tratamiento de ciclofosfamida (pacientes deben retrasar la prednisona hasta después del examen sanguíneo; es visto para evitar leucocitosis inducida por corticosteroides).
Ajustar dosis subsecuente de ciclofosfamida a una dosis máxima de 1g/m <sup>2</sup> para conservar el nadir del recuento de glóbulos blancos >1500/μL. Si el recuento de glóbulos blancos nadir se vuelve <1500/μL, disminuir la siguiente dosis en un 25%
Repetir dosis de ciclofosfamida mensual (cada 3 semanas en pacientes con enfermedad extremadamente agresiva) por 6 meses (7 pulsos), luego trimestral por 1 año después que la remisión es lograda (sedimento urinario inactivo, proteinuria <1g/día, normalización del complemento [e idealmente anti-DNA], y actividad mínima o no extrarenal). Terapia alternativa de mantenimiento: azatioprina o MMF por 1 a 2 años.
Proteger vejiga contra cistitis hemorrágica por ciclofosfamida



Diuresis con dextrosa al 5% y 0.45% de salino (ejemplo 2 litros en 259 mililitros/ hora). Con vaciamiento continuo continuar con altas dosis de fluidos orales por 24 horas. Pacientes deben retornar a la clínica si no pueden mantener hidratación adecuada.
Considerar el uso de Mesna (cada dosis 20% del total de la dosis de ciclofosfamida) intravenosa u oral en 0, 2, 4 y 6 horas después de la ciclofosfamida. La utilización de Mesna es importante cuando no se logra una diuresis sostenida, o si el pulso de ciclofosfamida en paciente ambulatorio.
Si se anticipa dificultad para sostener diuresis (ejemplo, síndrome nefrótico severo) o con vaciamiento (ejemplo, vejiga neurógena), insertar un catéter de tres vías urinario con limpiador (flushing) continuo con solución de irrigación antibiótica o salino normal por 24 horas para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica.
Antieméticos (usualmente orales)
Dexametasona 10mg en dosis única.
Antagonista de los receptores de serotonina:  Granisetron 1 mg con la dosis de ciclofosfamida (usualmente se repita en 12 horas); ondansetron 8mg 3 veces al día por 1 a 2 días.
Monitorizar el balance de fluidos durante hidratación  Usar diuresis si el paciente desarrolla acumulación de fluidos.
Complicaciones del pulsos de ciclofosfamida
Esperados: náuseas y vómitos (efecto a nivel central de la ciclofosfamida) mejor controlados con los antagonistas de los receptores de serotonina; adelgazamiento del cabello (raramente severo con dosis de ciclofosfamida $\leq 1\text{g/m}^2$ ).
Común: infección diátesis solo si leucopenia no se controla cuidadosamente; aumento de herpes zoster (bajo riesgo de diseminación); infertilidad (hombre y mujer); amenorrea proporcional a la edad de la paciente durante el tratamiento, considerar el uso de leuprolide 3.75 mg subcutáneo 2 semanas antes de cada dosis de ciclofosfamida. En hombres utilizar testosterona 100 mg intramuscular cada 2 semanas.

Fuente: Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. 8th ed Philadelphia [USA]: Saunders Elsevier; 2008: v. II.

Investigadores europeos iniciaron una visión distinta en un protocolo llamado Euro-Lupus Nephritis Trial, donde administraron ciclofosfamida a dosis menores que el protocolo del NIH, relacionándolo con su desenlace terapéutico:

Fue un estudio prospectivo, randomizado realizado en 90 pacientes con diagnóstico de LES a quienes se les realizó biopsia renal, encontrando nefropatía lúpica en estadio de glomerulonefritis proliferativa; en estos pacientes se comparó el uso de bajas dosis de ciclofosfamida

intravenosa (seis pulsos de 500mg) versus altas dosis de ciclofosfamida intravenosas (seis pulsos de 500 mg seguidos por dos cuartos de pulso hasta una dosis máxima de 1500 mg) ambos grupos de pacientes recibieron azatioprina 2 mg/kg/día dos semanas después del último pulso de ciclofosfamida, prescrita según el protocolo, así mismo ambos grupos recibieron dosis altas de metilprednisolona (3 pulsos diarios de 750 mg/día) seguidos de prednisona oral 0.5 – 1 mg/kg/día durante 4 semanas. Estos pacientes tuvieron un seguimiento de 10 años; los datos obtenidos en el estudio confirmaron que el uso de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa seguidas del uso de azatioprina proporciona buenos resultados clínicos a largo plazo para los pacientes con glomerulonefritis proliferativa secundaria a LES.

Así mismo se confirmó el valor pronóstico de la temprana respuesta al tratamiento, ya que se demostró, que los pacientes con nefritis lúpica, quienes tenían una excelente respuesta al tratamiento (Euro Lupus Régimen) en los primeros 6 meses, presentaban a largo plazo mejores resultados si continuaban con la terapia inmunosupresora; sin embargo, aquellos pacientes que no respondían adecuadamente al régimen (Euro Lupus Régimen), en los primeros 6 meses de tratamiento, se debía considerar cambiar la terapia inmunosupresora utilizando otros medicamentos como micofenolato mofetil, rituximab, ciclosporina. <sup>(28)</sup>

Algunos autores validan el estudio europeo, con la premisa que este régimen se puede usar en pacientes con NL moderada. <sup>(8)</sup> Los efectos secundarios de la ciclofosfamida se discuten después en la investigación.

### **3.8.5.3 Azatioprina**

Se describe una dosis inicial de 1 mg/kg/día seguida de una dosis de mantenimiento de 2 - 3 mg/kg/día. En

diversos estudios, se ha demostrado que la azatioprina no es superior al uso de dosis altas de esteroides, sin embargo, se ha utilizado con buenos resultados en enfermedad moderada o severa durante el embarazo por su seguridad. <sup>(8)</sup>

#### **3.8.5.4 Micofenolato Mofetil**

Se utiliza en pacientes refractarios a tratamiento con esteroides u otro agente citotóxicos, sin embargo, esta indicación solo se ha documentado en series pequeñas de casos. Por la falta de estudios con series grandes, no se ha podido demostrar que el micofenolato sea superior al uso de ciclofosfamida sobre todo cuando se refiere a casos graves. <sup>(8)</sup>

#### **3.8.5.5 Rituximab**

Su efecto es disminuir las células B (más no, las plasmáticas) resultando en una dramática y predecible linfopenia periférica en la mayoría de los pacientes con al menos 4 a 12 meses después de la terapia. Los datos que se encuentran no son grandes, ni controlados. Los protocolos terapéuticos utilizan un régimen de 375 mg/m<sup>2</sup> por 4 semanas, aunque existen esquemas más cortos (500 a 1000 mg por 2 semanas). <sup>(28)</sup>

### **3.8.6 Otros Agentes**

#### **3.8.6.1 Metotrexato**

Aunque existe evidencia substancial que apoye la efectividad del metotrexato en la artritis reumatoide, existe datos escasos en su uso en LES. Las recomendaciones actuales sugieren su uso para manifestaciones articulares y cutáneas. <sup>(8)</sup>

### 3.8.6.2 Ciclosporina

Es un agente comúnmente utilizado para la NL membranosa a dosis de 1 a 2 mg/kg. Series de casos pequeñas sugieren su beneficio clínico en otras manifestaciones del LES, tales como rash, trombocitopenia y anemia aplásica. Recientemente, la ciclosporina ha mostrado su eficiencia comparada con azatioprina, en la prevención de brotes en pacientes con NL proliferativa después de la inducción a la remisión con ciclofosfamida oral. Su uso es limitado, a pesar de la evidencia. <sup>(8)</sup>

## 3.9 Complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico

Las causas que se relacionan con amenaza de vida en el lupus eritematoso sistémico, son las siguientes <sup>(8)</sup>:

- Exacerbación de las manifestaciones preexistentes de lupus eritematoso sistémico. <sup>(8)</sup>
- Desarrolló de nuevas manifestaciones de la enfermedad. <sup>(8)</sup>
- Infecciones que son resultado de inmunosupresión. <sup>(8)</sup>
- Los efectos adversos del tratamiento. <sup>(8)</sup>
- Malignidad que es resultado de empleo prolongado citotóxicos. <sup>(8)</sup>
- Las enfermedades graves agudas que no se relacionan al lupus eritematoso sistémico, pero cuyas manifestaciones pueden influenciarse o exacerbarse por influencia de la enfermedad lúpica. La afección pulmonar más común es infecciosa. <sup>(8)</sup>

La hemorragia alveolar es una complicación seria pero rara en pacientes con lupus eritematoso sistémico, con elevada morbilidad y mortalidad. <sup>(7)</sup>

Otras patologías menos frecuentes pero no por eso menos complicadas son las mielopatías, que se pueden presentar con manifestaciones devastadoras, evolucionando en cuestión de horas a días. <sup>(8)</sup>

Existe una elevada prevalencia de riesgos vasculares, de 10 a 50 veces más alta que en pacientes sanos, <sup>(29)</sup> la mortalidad y morbilidad cardiovascular y cerebrovascular es secundaria a arterioesclerosis acelerada, la enfermedad oclusiva coronaria es frecuente, ya sea, por arterioesclerosis o por trombosis. Se han presentado casos de ruptura ventricular izquierda, regurgitación mitral

aguda después de ruptura de una cuerda tendinosa, y disección aórtica. Los accidentes cerebrovasculares, se manifiestan de manera aguda con hemiplejía, afasia, disfunción cerebral, ceguera cortical u otros defectos de la función cerebral, que pueden ser causados por hemorragia intracraneal por ruptura de un aneurisma, trombosis por vasculitis o vasculopatía secundaria a anticuerpos antifosfolípido, o por embolias. <sup>(8)</sup>

El lupus eritematoso sistémico, afecta de manera importante el desenvolvimiento social y el ánimo del paciente, provocando complicaciones en su estado psíquico. En niños y adolescentes, tanto la enfermedad como el tratamiento utilizado, pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente. En un estudio realizado en 41 pacientes de 9 a 18 años y 32 padres, con un mes de evolución de la patología, para evaluar la percepción del impacto de la enfermedad en el desenvolvimiento académico, para lo cual se utilizaron test de evaluación a escala. Encontrándose que, en el 40% de los niños hay afección cognitiva; siendo las aéreas afectadas la inteligencia, notas académicas, aritmética, comprensión de lectura, memoria visual y habilidad para resolver problemas de complejión. Los pacientes reportaron dificultad para resolver tareas escolares, teniendo problemas de memoria y concentración, refirieron estar tristes por los efectos de la enfermedad. 81% de pacientes consideraron que tendrían mejor rendimiento si no cursaran con la enfermedad. En relación al tratamiento, se reporto mayor ausentismo en pacientes con tratamiento intravenoso, que en los que utilizan medicamentos orales. Los padres tuvieron expectativas altas de sus hijos, y están más atentos en el desarrollo intelectual, ya que reportaron, en comparación con los pacientes, mayor porcentaje al referirse a la dificultad en la capacidad ha desarrollar exitosamente las tareas escolares (52% reportaron los padres y 22% los pacientes). 53% de los padres refirieron que los niños estaban tristes por los efectos de la enfermedad en sus tareas escolares, comparado con el 41% en los pacientes, esto evidencia que los padres están más atentos y con mayores expectativas respecto al estado anímico de los pacientes. <sup>(30)</sup>

Una de las más serias complicaciones del LES, es la enfermedad renal. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes, tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad. La presentación varía desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal. <sup>(5, 8, 31)</sup>

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico tiene efectos adversos relacionados con diversas complicaciones, que se asocian al medicamento específico utilizado.

Los pacientes con tratamiento con corticoesteroides/citotóxicos están más susceptibles a desarrollar patologías como; endocarditis, por anomalías valvulares clínicas o subclínicas que pueden predisponer a las infecciones. También son susceptibles a desarrollar tuberculosis, para lo cual debe realizarse un control estricto de hallazgos clínicos especialmente en pacientes que viven en regiones de prevalencia; otra patología es *pneumocystis jirovecii*, para lo cual no se utiliza profilaxis a menos que se esté utilizando un tratamiento con dosis altas de corticoesteroides solos o combinados con citotóxicos, si los CD4 se encuentran debajo de 300 células/ $\mu$ L. <sup>(8)</sup>

La toxicidad de los corticoesteroides representa uno de los mayores problemas en el lupus eritematoso sistémico, por lo cual debe utilizarse una dosis adecuada, hay que considerar la protección de la osteoporosis tan pronto como se inicie el tratamiento. <sup>(8)</sup>

Los glucocorticoides suprimen la formación ósea, alteran el crecimiento, inducen obesidad; en adultos el uso crónico causa osteoporosis a largo plazo debido a que reduce la formación ósea y aumenta la resorción, estando los niños y adolescentes en periodo crítico se considera la posibilidad de mayor alteración en el crecimiento, se ha reportado aumento en el número de fracturas. Se realizó un estudio con 60 niños comparados con 195 niños, evaluando el contenido mineral, pero no se encontró que el tratamiento con dosis altas se asocie a déficit de minerales óseos, por lo cual se considera que su uso en niños no se relaciona con desmineralización ósea. <sup>(32)</sup>

Hablando de infecciones, se ha evidenciado que la dosis de corticoesteroide, es el determinante principal independiente del riesgo de infección en pacientes que utilizan ciclofosfamida asociada con altas dosis de corticoesteroides. <sup>(8)</sup>

La azatioprina es un medicamento que se discontinúa por los efectos adversos, aunque es más frecuente que sea por falta de eficacia, el control de la actividad de la tiopurina metiltransferasa es controversial, se recomienda detectar un aproximado de 1 en 300 individuos con niveles muy bajos, estos pacientes, son susceptibles de una aplasia medular abrupta y prolongada con la utilización de dosis usuales de azatioprina. <sup>(8)</sup>

El uso de ciclofosfamida se asocia con toxicidad ovárica que va relacionada con la edad de la paciente y con la dosis del medicamento; depende de la edad del paciente en el momento que se inicia el tratamiento y la dosis acumulada, así mismo, se asocia con brotes que se observan en aproximadamente un tercio de los pacientes, respuesta incompleta y en casos raros la refractariedad al tratamiento; ha surgido como limitación significativa de la terapia citotóxica. Entre sus efectos adversos, la alopecia reversible y náusea, son más comunes, como también mielotoxicidad. En los hombres puede provocar toxicidad gonadal, <sup>(8, 31, 32)</sup> que puede ser observada con 7g de dosis acumulativa, correspondiente aproximadamente a 2 meses de terapia oral diaria; esta afección gonadal y el desarrollo de malignidad, son menos frecuentes aunque mucho más serios; también puede ocurrir una variedad de infecciones incluyendo infecciones bacterianas e infecciones oportunistas, como *pneumocystis jirovecii* (*n. carinii*), infecciones fúngicas, norcardia, y reactivación de infecciones latentes, incluyendo herpes zoster, tuberculosis y papiloma virus humano. Otro efecto encontrado con el uso intermitente de pulsos de ciclofosfamida junto con hidratación adecuada ha eliminado prácticamente los casos de carcinoma de vejiga, aunque la cistitis hemorrágica puede verse en pacientes con vejiga neurógena, o en casos donde la adecuada hidratación o vaciamiento frecuente de vejiga no se sigue meticulosamente. <sup>(8)</sup>

Otro medicamento utilizado en casos de prueba en pacientes con lupus eritematoso sistémico refractario al tratamiento convencional, el rituximab, con el cual no se han reportado infecciones oportunistas, pero reacciones alérgicas por lo general leves o moderadas si pueden ocurrir. <sup>(8)</sup>

Tabla 15

Monitorizaciones recomendadas de la terapia citotóxica en Lupus Eritematoso Sistémico

MEDICAMENTO	DOSIS	TOXICIDADES QUE REQUIEREN CONTROL	EVALUACIÓN DE BASE	CONTROL DE LABORATORIO
<i>Azatioprina</i> (FDA categoría D para embarazo)[□]	50-100 mg/día en 1-3 dosis con comidas.	Mielosupresión, hepatotoxicidad, enfermedades linfoproliferativas.	CBC, plaquetas, creatinina, AST o ALT.	CBC y plaquetas cada 2 semanas, con cambios en dosificación; con pruebas de base cada 1-3 meses.
<i>Micofenolato Mofetil</i> (FDA categoría C en embarazo)	1-3 g/día en 2 dosis dividiendo; las dosis con las comidas.	Mielosupresión, hepatotoxicidad, infección.	CBC, plaquetas, creatinina, AST o ALT.	CBC y plaquetas cada 2 semanas, con cambios en dosificación; con pruebas de base cada 1-3 meses.
<i>Ciclofosfamida</i> (FDA categoría D en embarazo)	50-150 mg/día en una sola dosis, con una refacción; muchos líquidos, vaciar vejiga antes de acostarse.	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, enfermedad mieloproliferativa, malignidad.	CBC, plaquetas, creatinina, AST o ALT, uroanálisis.	CBC con diferencia cada 1-2 semanas con cambio en dosificación y luego cada 1-3 meses; manteniendo un recuento de glóbulos blancos >4000/mm <sup>3</sup> ajustando la dosis; uroanálisis y AST o ALT cada 3 meses; el uroanálisis cada 6-12 meses después del cese.
<i>Metotrexato</i> (FDA categoría X para embarazo)	7.5-15 mg/semana en 1-3 dosis con comida o leche/agua.	Mielosupresión, fibrosis hepática, neumonitis.	Radiografía de tórax, pruebas serológicas de hepatitis B y C en pacientes de alto riesgo, AST o ALT, albúmina, fosfatasa alcalina y creatinina.	CBC con plaquetas, AST, albúmina, creatinina cada 1-3 meses.



<i>Ciclosporina</i> (FDA categoría C para embarazo)	100-400 mg/día en 2 dosis al mismo tiempo todos los días con comida o entre comidas.	Insuficiencia renal, anemia, hipertensión.	CBC, creatinina, ácido úrico, pruebas de función hepática, presión sanguínea.	Creatinina cada 2 semanas hasta estabilizar, luego mensualmente; CBC, potasio, y pruebas de función hepática cada 1-3 meses; niveles de ciclosporina solo cuando se utilizan dosis altas.
---	--	--	---	---

ALT: alanino transaminasa; AST: aspartato transaminasa; CBC: recuento completo de sangre; FDA: Food and Drug Administration.

□Azatioprina puede ser utilizada durante el embarazo si es necesario.

Fuente: Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. 8th ed Philadelphia [USA]: Saunders Elsevier; 2008: v. II.

### 3.10 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 SLE evolucionan a estadios finales de enfermedad renal. <sup>(5, 8)</sup>

En un 20% de los pacientes la insuficiencia renal será la causa de muerte. <sup>(31)</sup>

Varias de las complicaciones del lupus eritematoso sistémico se agravan con la presencia de nefritis lúpica. Por ejemplo: los pacientes con hemorragia alveolar usualmente tienen nefritis lúpica como condición preexistente. La mortalidad en estos pacientes es de 40 a 90%, <sup>(7)</sup> 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. <sup>(8)</sup>

La proteinuria de rango nefrótico se asocia con riesgo de precoz de arterosclerosis. <sup>(7, 33)</sup> 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. <sup>(33)</sup>

Como se mencionó previamente, la complicación más temida de la nefropatía lúpica es el progreso a Insuficiencia Renal Crónica. <sup>(5, 8)</sup>

El mejor control de las manifestaciones extrarenales y la prolongación de la vida del enfermo con Lupus Eritematoso Sistémico, hacen que el número de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica de origen lúpico haya aumentado de forma significativa en los últimos años. <sup>(33)</sup> 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. <sup>(17)</sup>

La existencia de insuficiencia renal crónica puede ocurrir aún en ausencia de evidencia clínica o inmunológica de actividad lúpica <sup>(7, 33)</sup> ya que una glomeruloesclerosis 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 glomeruloesclerosis en una nueva biopsia, la persistencia de inflamación o la ocurrencia de nuevos brotes contribuyen a la progresión de la lesión renal. <sup>(33)</sup>

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 insuficiencia renal crónica 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. <sup>(7)</sup>

Los pacientes con insuficiencia renal, sin importar la causa desencadenante, tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares; como ya se mencionó previamente el lupus eritematoso sistémico, 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. <sup>(33)</sup>

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; <sup>(7, 33)</sup> la uremia es un factor predisponente para infecciones. <sup>(8)</sup> Durante los primeros meses la mortalidad aumenta debido a las

infecciones que resultan como complicación del tratamiento inmunosupresor, <sup>(7, 8)</sup> siendo un cuarto de las muertes a causa de infecciones consecuencia del tratamiento inmunosupresor, <sup>(8)</sup> 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. <sup>(5)</sup>

### **3.11 Pronóstico de Lupus Eritematoso Sistémico**

La supervivencia es de 90% a 95% a dos años, de 82% a 90% a cinco años, de 71% a 80% a 10 años y de 63% a 75% a 20 años. <sup>(5)</sup>

El pronóstico de la enfermedad se considera determinado por la concentración de creatinina sérica al momento del diagnóstico, hipertensión arterial, presencia de síndrome nefrótico, anemia, hipoalbuminemia, hipocomplementemia. <sup>(5, 6, 8)</sup>

El lupus eritematoso sistémico deja secuelas que pueden ser fatales. Las causas de mortalidad en los primeros años son atribuibles a la actividad de lupus y a infecciones, y la muerte tardía es atribuible a enfermedades cardíacas arterioescleróticas. <sup>(6, 8)</sup>

Considerando los factores biológicos y sociales; se encuentra que el pronóstico es más sombrío entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los de raza blanca, así como en los pacientes que no tienen seguro social o que pertenecen a un estatus socioeconómico bajo. <sup>(6)</sup>

### **3.12 Pronóstico de la Nefritis Lúpica**

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; 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 (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. <sup>(29)</sup>

El mal pronóstico a cambiado para mejorar según algunos estudios, sin embargo los datos varían extremadamente, ya que según las características de grupos determinados menos del 5% a más del 60% evolucionan a falla renal, el pronóstico es determinado por la severidad de daño renal y se modifica según el tratamiento utilizado. <sup>(7, 33)</sup>

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. <sup>(7)</sup>

El pronóstico a corto plazo (menos de dos años) está influenciado por la concentración de creatinina sérica, edad avanzada, proteinuria elevada, hipoalbuminemia, enfermedades asociadas. <sup>(6, 33)</sup> 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; <sup>(7)</sup> 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. <sup>(17)</sup>

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. <sup>(8, 17)</sup>

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. <sup>(33)</sup>

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. <sup>(7)</sup>

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. <sup>(5, 17, 33)</sup>

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. <sup>(7)</sup>

Las características histológicas, el grado de actividad y cronicidad, y la severidad del daño tubulointersticial en la biopsia han sido predictores. <sup>(7)</sup>

Por lo cual, considerando la clasificación de la sociedad internacional de nefrología/sociedad de patología renal (INS/RPS, por sus siglas en inglés) podemos encontrar que la nefritis tipo I tiene excelente pronóstico, la tipo II tiene buen pronóstico, <sup>(33)</sup> aunque el progreso es extremadamente variado, ya que, los que presentan proliferación en un pequeño porcentaje de glomérulos tienen buena respuesta al tratamiento siendo menos del 5% los que progresan a falla renal después de cinco años de seguimiento.<sup>(7)</sup> Las lesiones esclerosantes y las lesiones necrotizantes empeoran el pronóstico. La tipo III tiene un buen pronóstico sin insuficiencia renal, excepto que evolucione a glomerulonefritis proliferativa difusa, algunos con clase III, se transformarán en clase IV con el tiempo, pacientes con mayor proliferación, aquellos con rasgos de necrosis tienen pronóstico semejante a los pacientes con nefropatía clase IV. <sup>(7)</sup>

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. <sup>(7)</sup> 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. <sup>(33)</sup>

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipo de estudio**

Descriptivo transversal.

### **4.2 Unidad de análisis**

Registros clínicos de pacientes con Nefritis Lúpica que fueron atendidos en la consulta externa de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de especialistas en reumatología.

### **4.3 Población y muestra**

#### **4.3.1 Población**

Los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios Colegio Americano de Reumatología (ACR, American Collage of Rheumatology) atendidos en la Consulta Externa de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, y clínicas privadas de especialistas en reumatología.

#### **4.3.2 Tamaño de la muestra**

Todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica, diagnosticados del 2000 al 2010.

### **4.4 Criterios de selección**

#### **4.4.1 Criterios de inclusión**

Se incluyó en el estudio todos los expedientes de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico; los cuales fueron diagnosticados con los criterios actualizados y revisados del año 1997 del Colegio Americano de Reumatología. <sup>(8)</sup>

Se incluyó todos los expedientes de pacientes con algún grado de afectación renal basados en los criterios "Índice de Actividad de Lupus

Eritematoso Sistémico 2000" (SLEDAI-2K, por sus siglas en inglés [Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000]) en su apartado de actividad renal. <sup>(27)</sup>

Se incluyó expedientes de pacientes mayores de 8 años, ambos sexos y guatemaltecos. <sup>(15)</sup>

Se incluyó los expedientes de los pacientes del año 2000 al 2010.

#### **4.4.2 Criterios de Exclusión**

Se excluyó los expedientes de pacientes que tengan datos ilegibles o los cuales no se puedan interpretar o que se encuentren incompletos.

Se excluyó los expedientes de pacientes que tengan alguna patología diagnosticada diferente a Lupus Eritematoso Sistémico y que producto de esta, tengan algún grado de afectación renal.



#### 4.5 Definición y Operacionalización de Variables

	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento de Medición
Datos demográficos	Sexo	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios, entre ellos las características clínicas y cromosómicas. <sup>(34)</sup>	Dato anotado en el registro clínico: femenino o masculino.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
	Edad	Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica. <sup>(34)</sup>	Dato anotado en el registro clínico: en años.  Se clasificó de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor de 15 años.</li> <li>• De 15 a 30 años.</li> <li>• De 31 a 65 años.</li> <li>• Mayor de 65 años.</li> </ul>	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.
	Escolaridad	Nivel de educación recibida por un individuo.	Dato recolectado del registro clínico se clasificó de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna.</li> <li>• Educación primaria.</li> <li>• Educación secundaria.</li> <li>• Educación de diversificado.</li> </ul>	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Educación universitaria.</li> </ul>			
	<b>Etnia</b>	Termino vago, no científico, para designar a un grupo de personas genéticamente relacionadas que comparten determinadas características físicas. <sup>(34)</sup>	<p>Dato recolectado del registro clínico se tomarán en cuenta de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indígena.</li> <li>No indígena.</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
	<b>Tipo de institución de atención en salud</b>	Lugar donde recibe un individuo la atención en salud.	<p>Se clasificaron de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospital General San Juan de Dios.</li> <li>Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.</li> <li>Clínicas Privadas de Reumatología.</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
<b>Tiempo de evolución de morbilidad</b>	<b>Tiempo de evolución Lupus Eritematoso Sistémico</b>	Secuencia en unidad temporal de desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico desde el momento del diagnóstico	<p>Se clasificarán de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Menor de 1 año</li> <li>1 a 2 años</li> <li>2 a 3 años</li> <li>3 a 4 años</li> <li>4 a 5 años</li> <li>5 a 6 años</li> <li>6 a 7 años</li> <li>7 a 8 años</li> <li>8 a 9 años</li> <li>9 a 10 años</li> </ul>	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor de 10 años</li> </ul>			
	<b>Tiempo de evolución de Nefritis Lúpica</b>	Secuencia en unidad temporal de desarrollo de Nefritis Lúpica desde el momento del diagnóstico.	<p>Se clasificarán de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Menor de 1 año</li> <li>1 a 2 años</li> <li>2 a 3 años</li> <li>3 a 4 años</li> <li>4 a 5 años</li> <li>5 a 6 años</li> <li>6 a 7 años</li> <li>7 a 8 años</li> <li>8 a 9 años</li> <li>9 a 10 años</li> <li>Mayor de 10 años</li> </ul>	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.
<b>Características clínicas</b>	<b>Edema</b>	Acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos. <sup>(34)</sup>	Acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos. Recolección de datos clínicos del examen físico en los expedientes clínicos de los pacientes a estudiar. Se valoró la presencia o ausencia del mismo.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
	<b>Presión Arterial</b>	Tensión ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de las arterias. <sup>(34)</sup>	<p>Recolección de datos clínico del examen físico en los expedientes clínicos de los pacientes a estudiar. Se clasificó de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal (&lt;120/80</li> </ul>	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos.

			<p>mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre hipertensión (120-139/80-89 mmHg)</li> <li>• Grado I (140-150/90-99 mmHg)</li> <li>• Grado II (&gt;160/&gt;100 mm Hg)</li> </ul>			
<b>Ayudas diagnósticas</b>	<b>Análisis serológico renal.</b>	Uso de datos de laboratorio, que incluye las pruebas sanguíneas para determinar un diagnóstico, <sup>(31)</sup> la valoración clínica de la función renal, válida en la mayoría de situaciones, incluye: concentración plasmática de creatinina y de urea. <sup>(17)</sup>	<p>Valores séricos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• creatinina (normal &lt;1.2 mg/dl – aumentado &gt;1.1 mg/dl)</li> <li>• nitrógeno de urea (normal &lt;21 mg/dl y elevado &gt;20 mg/dl)</li> </ul> <p>Se tomaron los valores según los datos de referencia del laboratorio que realizó la prueba.</p> <p>Recolectados de expedientes clínicos de pacientes a estudiar.</p>	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.
	<b>Análisis serológico no renal</b>	Uso de datos de laboratorio, que incluye las pruebas sanguíneas para determinar un diagnóstico. <sup>(34)</sup>	<p>Los valores séricos tomados para la investigación fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albúmina (normal 3.5 a 5.5 g/dl – bajo &lt;3.5 g/dl)</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• VLDL (colesterol; valor alto &gt;40 mg/dl - normal &lt;41 mg/dl)</li> <li>• HDL (colesterol; valor bajo &lt;40 mg/dl- normal &gt; 39 mg/dl)</li> <li>• LDL (colesterol; valor alto &gt; 100 mg/dl - normal &lt; 101 mg-dl)</li> <li>• Triglicéridos (normal &lt;151 mg/dl - alto &gt;150mg/dl)</li> <li>• Glucosa sérica en ayunas (normal menor de 100 mg/dl, intolerancia a la glucosa 100-125 mg/dl, alta mayor de 125)</li> </ul> <p>Se tomaron los valores según los datos de referencia del laboratorio que realizó la prueba. Cada variable se mide según lo especificado en los valores.</p> <p>Recolectados de expedientes clínicos de pacientes a estudiar.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

	<b>Análisis de orina</b>	Examen físico, microscópico o químico de la orina. <sup>(34)</sup>	<p>Los valores se establecieron así:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedimento urinario (activo – no activo)</li> <li>• Ph (ácido menor de 5 – normal de 5 a 8 – alcalina mayor de 8)</li> <li>• Densidad (baja &lt;1.001 normal 1.001 a 1.030– alta &gt;1.030)</li> <li>• Hematuria (microhematuria: &gt;5 eritrocitos por campo – macrohematuria - Normal)</li> <li>• Proteinuria en orina simple (normal &lt;3+- elevado : &gt; 2+)</li> <li>• Orina de 24 horas de recolección: (normal &lt;5 g/24h - elevado : &gt;0.5 g/24h)</li> </ul> <p>Se tomaron los valores según los datos de referencia del laboratorio que realizó la prueba.</p> <p>Recolectados de expedientes</p>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
--	--------------------------	--	--	-------------	---------	---------------------------------

		clínicos de pacientes a estudiar.			
<b>Biopsia</b>	Clasificación histológica aceptada por la OMS para las diferentes clases de nefritis lúpica.	Incluyen cualquiera de las clases: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clase I</li> <li>• Clase II</li> <li>• Clase III (y sus variantes: A, A/C, C)</li> <li>• Clase IV (y sus variantes :S [A], G [A], S [A/C], S [C], G [C] )</li> <li>• Clase V</li> <li>• Clase VI</li> </ul>	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos.
<b>Análisis serológicos inmuno-lógicos</b>	Marcadores de las enfermedades del tejido conectivo que puedan medirse en plasma o suero, y que puedan dar especificidad al diagnóstico o al pronóstico. <sup>(8)</sup>	Valores séricos que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complemento C<sub>3</sub> (normal 88 a 252 mg/dl para hombre y 88 a 206 mg/dl para mujeres –bajo &lt; 88mg)</li> <li>• Complemento C<sub>4</sub> (normal 12 a 72 mg/dl para hombres y 13 a 75 mg/dl para mujeres – bajo &lt;12 mg/dl)</li> <li>• anti-dsDNA (positivo –</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

			<p>negativo )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-Sm (positivo - negativo )</li> <li>• ANA: (positivos - negativos )</li> </ul> <p>Se tomaron los valores de referencia del laboratorio donde se realizó la prueba. Cada variable se mide según lo especificado en los valores.</p>			
	<b>Aclareamiento de Creatinina</b>	<p>Extracción de una sustancia de sangre por vía renal. La función del riñón puede ser valorado midiendo la cantidad de una sustancia específica excretada en la orina durante un período de tiempo determinado. <sup>(31)</sup> La filtración glomerular se mide por el aclareamiento de creatinina endógena. <sup>(17)</sup></p>	<p>Fórmula aritmética que develará la función renal de los expedientes clínicos de los pacientes a estudiar, se utilizará la fórmula de Cockcroft y Gault:</p> <p>Aclareamiento=</p> $\frac{(140 - \text{edad}) * (\text{peso en kg})}{\text{creatinina plasmática (mg/dl)}} * 72$ <p>Al ser de sexo femenino se multiplicó el resultado por 0.85.</p> <p>Se utilizó la fórmula MDRD (modification of diet in renal disease) al no encontrar el peso en los expedientes clínicos.</p>	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos.



			<p>Se utilizaron los siguientes rangos propuestos por KDOQUI (Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative, por sus siglas en inglés):</p> <p>mL/min por 1.73m<sup>2</sup></p> <p><b>0</b> &gt;90 con factores de riesgo para Insuficiencia Renal Crónica.</p> <p><b>1</b> ≥90 con daño renal demostrado</p> <p><b>2</b> 60-89.</p> <p><b>3</b> 30-59.</p> <p><b>4</b> 15-29.</p> <p><b>5</b> &lt;15.</p>			
	<p><b>Indicé de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico 2000</b></p> <p>(SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)</p>	<p>Serie de criterios (24 en total) clínicos y de laboratorio, actualizado en el año 2000 con base al SLEDAI realizado en 1992, contiene una revisión por sistemas y determina con cierta certeza el grado de actividad o intensidad del brote de la enfermedad lúpica. <sup>(26, 27)</sup></p>	<p>La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8.</p> <p>Finalmente, una actividad severa o grave o un brote siempre mostrarán uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8.</p> <p>Uno o más signos dentro de los</p>	Cualitativa	Ordinal	Anexo de los criterios a la boleta de recolección de datos.

			<p>acápites mayores, esto es 8, sitúa la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como menor-moderada.</p> <p>Durante el seguimiento del paciente se han establecido parámetros adicionales relacionados con la puntuación; así, una recaída se traduce en un aumento de más de tres puntos; la mejoría está representada por una reducción de más de tres y la persistencia de la actividad cambia a más o menos tres, lo que significa una estabilidad en dicha puntuación, sin cambios. La remisión es igual a cero puntos. Una recaída puede mostrar un aumento de más de tres puntos, la disminución de la actividad se observa con reducción de tres o más puntos, mientras que la persistencia de la actividad es igual o más o menos tres; la remisión puede mostrar una puntuación igual a cero por un mínimo de tres meses, aunque</p>			
--	--	--	--	--	--	--

			raramente se alcanza, y el paciente manifiesta valores bajos por largos períodos.			
<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de tratamiento inmunorre-guladores</b>	Control de las funciones de respuesta inmunológica <sup>(34)</sup> a través de la administración de fármacos.	La aplicación de los siguientes tratamientos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteroides (orales o intravenosos)</li> <li>• Ciclofosfamida (oral o intravenosa)</li> <li>• Azatioprina</li> <li>• Micofenolato Mofetil</li> <li>• Hidroxicloro-quina</li> <li>• Metotrexato</li> <li>• Rituximab</li> <li>• Otro</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
	<b>Tipo de tratamiento antihiperten-sivo</b>	Regulación de la presión arterial a través de fármacos. <sup>(35)</sup>	Aplicación de los siguientes tratamientos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</li> <li>• Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)</li> <li>• Diuréticos</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

	<b>Tipo de tratamiento de trastornos hiperlipídicos</b>	Reducción de concentraciones altas de triglicéridos o colesterol a través de fármacos. <sup>(35)</sup>	La aplicación de los siguientes tratamientos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatinas</li> <li>• Resinas de unión de ácidos biliares</li> <li>• Niacina</li> <li>• Derivados del ácido fíbrico</li> <li>• Inhibidor de la absorción de colesterol ezetimiba</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
	<b>Tratamiento dialítico</b>	Proceso donde se intercambian bidireccionalmente el agua y los solutos en dos soluciones de diferente composición, separadas entre sí por una membrana semipermeable. <sup>(17)</sup>	Aplicación de tratamiento sustitutivo renal, el cual puede ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemodiálisis</li> <li>• Diálisis peritoneal</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
<b>Estado de la enfermedad</b>	<b>Recaída de Nefritis Lúpica</b>	Paciente quien se encuentra en remisión y presenta alteraciones propias de un aumento de actividad renal autoinmune característica de nefropatía lúpica.	Se clasificaron de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recaída.</li> <li>• No Recaída.</li> </ul> Se definió recaída y no recaída con base a criterio de médico tratante.  No Recaída se refiere a la remisión o el mantenimiento de	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

			<p>las pruebas de laboratorio luego que el paciente estuvo en tratamiento. Se toma en cuenta la desaparición de células y restos en el sedimento urinario; reducción de la proteinuria a menor de 1 g/día o el mantenimiento de esta, sin que exista una nueva elevación de la proteinuria día; enfermedad extrarenal inactiva e idealmente normalización de los test serológicos de lupus.</p> <p>Se tomó como recaída el aumento en la proteinuria día, sedimento activo luego de estar inactivo, manifestaciones extrarenales que ya habían sido controladas.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

## **4.6 Técnicas, Procedimiento e Instrumentos en la recolección de datos**

### **4.6.1 Técnicas**

En el Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social los expedientes son físicos. Se solicitaron los expedientes y se nos autorizó la revisión; por lo que se realizó observación y selección sistemática de los datos para transcribirlos a la boleta de recolección de datos.

En las clínicas privadas especializadas en reumatología, se acudió a cada una de ellas y se solicitó la autorización pertinente, obteniéndola de los doctores que quisieron participar y los que no, se descartaron. Una vez obtenido el permiso, se realizó una observación y selección sistemática de los datos para transcribirlos a la boleta de recolección de datos. En los lugares donde los expedientes se encontraban en formato digital, el doctor encargado nos facilitó el permiso; a pesar de ello se siguió el mismo procedimiento de autorización y recolección.

### **4.6.2 Procedimiento**

En el Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social los expedientes son físicos y se encuentran archivados en sus respectivos departamentos de Archivo y Estadística.

En el Hospital General San Juan de Dios, se nos proporcionó una base de datos de las personas que han consultado a ese nosocomio, a la consulta externa de reumatología, de donde se filtró una base de datos de pacientes con las características que necesitábamos (en la base de datos solo se manejaban números de historia clínica, diagnóstico, edad y consultas); se asistió durante la mañana al departamento de registro y estadística, donde se dio la base de datos filtrada y durante tres semanas se nos proporcionó diario una cantidad variable de expedientes para revisarlos. Se informó previamente a esta visita a los reumatólogos encargados de la consulta externa. También se tuvo permiso firmado por las autoridades pertinentes del Hospital General San Juan de Dios para proceder. Se llenaron las boletas de recolección de datos.

En el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se solicitó y se obtuvo el permiso por escrito el cual nos autorizaba la recolección de datos, de parte de las autoridades pertinentes. Previamente se había conversado con los reumatólogos encargados de la consulta externa y se firmó el acuerdo de confidencialidad de los datos a recolectar de los expedientes clínicos. Se organizó y se acordaron varias semanas con el departamento de registro para realizar la revisión y recolección de datos de los expedientes clínicos, el procedimiento fue similar al del Hospital San Juan de Dios.

En las Clínicas Privadas, durante aproximadamente 7 semanas, se realizó la lista de reumatólogos en la ciudad de Guatemala, (solo 1 reumatólogo ejerce fuera de la ciudad, en el departamento de Huehuetenango, los demás están concentrados en la ciudad de Guatemala) se obtuvieron datos de 23 reumatólogos para poder ser contactados; de los cuales 1 ya no ejerce, 3 no se pudieron contactar, intentándose por medio de correo, teléfono u oficina. Cinco reumatólogos decidieron no participar en el estudio, 7 reumatólogos refirieron no contar con pacientes que llenarán el perfil que se buscaba de estos mismos. Se obtuvieron pacientes de 7 reumatólogos. Las listas de reumatólogos se obtuvieron de la asociación de medicina interna de Guatemala, de la asociación de reumatólogos de Guatemala, guía telefónica sección médicos reumatólogos 2010 y páginas de internet de hospitales que tienen lista de doctores, que ahí, ejercen. A los doctores contactados, se les presento una hoja de confidencialidad (la cual debían de firmar), un resumen ejecutivo de la investigación y la boleta de recolección de datos que se usaría en los expedientes de pacientes con nefropatía asociada a lupus. Al acordar la dinámica de la recolección de datos de los expedientes, se iniciaba la recolección de datos, esto podía tomar varios días dependiendo de el primer contacto con el reumatólogo, si era él o la secretaría quien nos proporcionara los expedientes, el horario que no interfiriese con la consulta diaria.

#### **4.6.3 Instrumentos**

Se utilizó una boleta de recolección de datos. La primera parte consta de datos generales del paciente. Se anotaron todas las iniciales del nombre del paciente, se colocaron primero la(s) inicial(es) de nombre(s)

y luego la(s) inicial(es) de apellido(s). Luego se anotó la fecha de nacimiento con el formato "dd/mm/aaaa". Se calculó la edad únicamente en años cumplidos a la fecha de recolección de datos y estos se clasificaron según los rangos establecidos. Se anotó el estado de la enfermedad como "recaída" o "no recaída". Se procedió anotar el sexo del paciente. Luego se inscribía la escolaridad como "primaria", "secundaria", "diversificado", "universitaria", "ninguna" en cantidad de años. Se escribía la variable etnia con los ítems "indígena", "no indígena", "negro/a". Se anotaba el tiempo de evolución de la Nefritis Lúpica como del LES, según los rangos establecidos en las variables.

Se procedió anotar la variable tipo de institución donde recibe atención médica con los ítems "HGSJDD" para el Hospital General San Juan de Dios, "IGSS" para Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y "CP" para Clínica Privada especializada en Reumatología. Luego, se anotó la fecha de diagnóstico de LES y el de Nefritis Lúpica según los rangos establecido en las variables. Se procedió, anotar el puntaje de SLEDAI-2K al inicio de la enfermedad y el SLEDAI-2K de la última evaluación, si el médico tratante la anotó, se puede observar en la sección de variables los rangos.

Luego, la segunda parte de la boleta de recolección de datos consta de un cuadro de doble entrada con cinco columnas en su orden: "Variable", "Valor", "Inicio", "6 meses", "12 meses" y "Actual", los últimos tres en referencia prospectiva desde inicio hasta actual.

Luego se procedió a revisar las filas de variables y relacionarlas con los techos de las columnas, los cuales están separados según su función y las variables de la presente metodología: se inicia con "manifestaciones clínicas" anotando el edema y la presión arterial, con sus respectivos valores.

Luego se anotaba el "análisis serológico renal" inscribiendo en rangos establecidos sus datos. Se revisó a continuación el "análisis serológico no renal" anotando sus valores establecidos en la boleta. Luego existe el apartado "análisis de orina" donde se completaron las variables disponibles según su valor asignado. En la siguiente casilla se engloba la "biopsia" donde se anotaba únicamente el tipo histológico según sea reportada.



En el "análisis serológico inmunorregulador" se anotó los apartados presentes según el valor propuesto por los autores. Para la función renal se tiene previsto evaluarlo con la variable "aclaramiento de creatinina" el cual puede aplicarse, según las fórmulas propuestas en las variables y los rangos establecidos, se anotan en la boleta.

Se anotó a continuación la variable "tratamiento inmunorregulador" donde se presentan distintas opciones para transcribir su presencia o ausencia de uso. Luego se completa las opciones para la variable "tratamiento antihipertensivo" si este fuere aplicado en el expediente.

Después se encasilló el "tratamiento para hiperlipidemia" donde se anotaron según los valores de la boleta, aquellos utilizados.

Luego esta la variable "tratamiento dialítico" donde se transcribe su uso o no. Por último, en el cuadro de doble entrada esta la variable "otros tratamientos" donde se dejó abierto un espacio para todos aquellos tratamientos que no fueron contemplados preconceptionales de la investigación y que puedan surgir una vez iniciado el trabajo de campo donde se puede llenar el nombre del mismo y su aplicación según los distintos momentos evaluados.

Debajo del cuadro de doble entrada se leen los nombres completos de las abreviaciones iniciando por "abreviaturas de variables" y finalizando con "abreviaturas de valores".

Al final de la boleta existe un espacio abierto con el nombre "OBSERVACIONES" por si existió alguna situación relevante a la cual debió prestarse especial atención y anotarse al momento de la recolección de datos, tanto del expediente clínico como la referencia del médico encargado.

#### **4.7 Aspectos Éticos de la Investigación**

En el estudio a realizar, se analizó datos de registros clínicos y laboratorios únicamente. Esto no conlleva ningún tipo de riesgo directo a la persona en ningún aspecto fisiológico, psicológico o social. <sup>(36, 37)</sup> Esto se clasifica como investigación de riesgo mínimo. <sup>(38)</sup> Se realizó un pacto de confidencialidad con el médico tratante asegurando con esto, respetar el derecho de confidencialidad de los pacientes. <sup>(39)</sup>

## **4.8 Procesamiento y análisis de resultados**

### **4.8.1 Procesamiento**

Se llenaron las boletas de recolección de datos, de los expedientes seleccionados para el estudio, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Las boletas de recolección de datos fueron ingresadas a una hoja de cálculo en Excel® Microsoft Office® 2007, para luego ser procesadas en un programa estadístico; STATA/SE® para Windows® versión 11.0 (fecha publicación .21 octubre 2009) (Data Analysis and Statistical Software, STATA).

### **4.8.2 Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo, basada en tablas de frecuencia y proporciones comparando las variables establecidas.

## **4.9 Alcances y límites de la investigación**

### **4.9.1 Alcances**

El presente estudio aporta información nacional sobre Nefropatía Lúpica con lo que hasta ahora no se cuenta, por tomar en consideración un hospital de referencia nacional como lo es el Hospital General San Juan de Dios, Clínicas Privadas especializadas en Reumatología, que están centralizadas en la Ciudad de Guatemala y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. La caracterización clínica y terapéutica de la nefropatía lúpica, estos últimos y la relación con el tratamiento, los datos demográficos y sus diferentes resultados, podrá ser base para futuros estudios relacionados con el tema.

### **4.9.2 Límites**

A pesar de los alcances de la investigación, no se contó con el recurso económico ni humano para poder realizarlo a nivel nacional (en hospitales departamentales), tomando en cuenta que existe únicamente 1 reumatólogo (en Huehuetenango) fuera

de la ciudad capital, miembro de la asociación de reumatología de Guatemala.

Debido a que el estudio era de carácter voluntario, los médicos que no desearon colaborar con el estudio, disminuyeron la cantidad de pacientes a evaluar.

No se encontró información estadística nacional relacionada a nefropatía lúpica, por lo que se utilizan cifras extranjeras para realizar comparaciones.

Las diferentes pruebas de laboratorio y los diferentes laboratorios que las procesaron, tenían diferentes rangos de comparación en algunas pruebas, en la gran mayoría de casos fue resuelto por la estructura y terminología utilizada en la boleta de recolección de datos explicada en la operacionalización de las variables.

El subregistro en los expedientes, los datos que no fueron anotados o ingresados en los expedientes y los datos no claros en los expedientes disminuyeron la cantidad y calidad de la información a recabar.

Por procesos de registro, en las diferentes instituciones, no se logro conocer el número de pacientes fallecidos durante el tiempo de estudio.



## 5. RESULTADOS

A continuación se presenta los resultados obtenidos de 94 expedientes clínicos de pacientes mayores de 8 años de edad que padecen nefropatía lúpica, que consultaron al Hospital General San Juan de Dios (n=30), Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (n=33) y clínicas privadas especializadas en reumatología (n=31) del año 2000 al 2010. Se presenta a continuación características demográficas, clínicas, de laboratorio y tratamiento; siendo éstas presentadas por tiempo de evolución y por instituciones.

**Tabla 5.1**

**Características demográficas de pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>	<b>f (%)</b>
<b>Edad</b>	
Masculino	9 (9.5)
Femenino	85 (90.4)
<b>Grupos Etarios</b>	
<15 años	3 (3.2)
15-30 años	50 (53.8)
31-65 años	38 (40.8)
>65 años	2 (2.1)
<b>Escolaridad</b>	
Sin educación	5 (5.3)
Primaria	30 (32.2)
Secundaria	21 (22.6)
Diversificado	27 (29)
Universitaria	10 (10.7)
<b>Etnia</b>	
Indígena	9 (9.6)
No indígena	85 (90.4)
<b>Lugar de origen por región</b>	
Región I	48 (51)
Región II	4 (4.3)
Región III	11 (11.7)
Región IV	11 (11.7)
Región V	11 (11.7)
Región VI	7 (7.4)
Región VII	2 (1.3)

Región I (Metropolitana): Guatemala. Región II (Norte): Alta Verapaz y Baja Verapaz. Región III (Nororiental): Chiquimula, El Progreso, Izabal y Zacapa. Región IV (Suroriental): Jalapa, Jutiapa y Santa Rosa. Región V (Central): Chimaltenango, Escuintla y Sacatepéquez. Región VI (Suroccidental): Retalhuleu, San Marcos, Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán y Quetzaltenango. Región VIII (Petén): Peten.

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadístico.

Se evaluaron un total de 94 expedientes de pacientes, distribuidos en tres grupos principales representando distintos sectores de salud del país. El sector público se representó por el Hospital General San Juan de Dios, la seguridad social por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y el sector privado por clínicas privadas de reumatología, todos ellos en la ciudad de Guatemala.

El sexo de los pacientes se distribuyó en 90% femenino y 10% masculino. La media de edad para los pacientes fue de 30.3 ( $\pm 11$ ). Se distribuyó la edad en cuatro grupos etarios, se encontró que la mitad de los pacientes correspondía al grupo entre los 15 a 30 años.

Se recolectó el número de años de escolaridad de los pacientes, donde se encontró una media de 9.2 ( $\pm 4.6$ ) años dentro de lo cual cabe resaltar que la distribución más baja fue de 5% correspondiente a los que no estudiaron. El porcentaje más alto de estudio fue de 30% correspondiente a la educación primaria.

La procedencia se dividió según las regiones de Guatemala. Se encontró que la mitad de los pacientes eran procedentes de la Región Metropolitana, distribuyéndose el resto de pacientes, en todo el país.

**Tabla 5.2**

**Tiempo de evolución de lupus eritematoso sistémico y tiempo de evolución de nefritis lúpica en pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Tiempo de Evolución LES <sup>A</sup>	Tiempo de Evolución de NL <sup>B</sup>			
	N=94 f (%)			
	< 1 año	2-5 años	5-10 años	> 10 años
< 1 año	<b>10 (100)</b>	--	--	--
2-5 años	2 (5.1)	<b>37 (94.9)</b>	--	--
5-10 años	4 (16.7)	7 (29.1)	<b>13 (54.1)</b>	--
> 10 años	4 (20)	2 (10)	<b>13 (65)</b>	1 (1.1)

A: Lupus Eritematoso Sistémico. B: Nefritis Lúpica.

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadístico.

Se evaluó el tiempo de evolución del Lupus Eritematoso Sistémico y de Nefritis Lúpica, donde se observó que la media del tiempo de evolución del Lupus Eritematoso Sistémico fue de 5.8 años mientras que de la Nefritis Lúpica fue de 3.7 años. En la tabla anterior cabe mencionar que las intersecciones de los distintos tiempos de evolución se relacionan antes de los diez años de ambas enfermedades, para después de diez años perder este patrón.

**Tabla 5.3**

**Características clínicas de pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Características Clínicas	Tiempo de Evolución N=94 f (%)						
	Inicio	p	6 meses	p	12 meses	p	Actual
<b>Edema</b>							
Presente	32 (34)		12 (17.6)		5 (8.9)		19 (20.4)
Ausente	62 (65.9)		56 (82.3)		51 (91.1)		74 (79.6)
		<0.01		<0.001		0.1	
<b>Presión Arterial</b>							
Normal <sup>A</sup>	68 (72.3)		53 (77.9)		44 (78.6)		71 (76.3)
Pre hipertensión <sup>B</sup>	7 (7.4)		6 ( 8.8)		8 (14.2)		14 (15)
Hipertensión Grado I <sup>C</sup>	15 (15.9)		9 (13.2)		4 (7.1)		6 (6.4)
Hipertensión Grado II <sup>D</sup>	4 (4.3)		--		--		2 (2.1)
		0.05		<0.001		0.005	

A: <120/80 mmHg. B: 120-39/80-89 mmHg. C: 140-160/90-99 mmHg. D: >160/100 mmHg.

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadístico.

Se analizaron dos características clínicas principales. El edema fue más frecuente al inicio de la nefritis y al momento de la recolección de datos, aunque la mayoría de los pacientes nunca lo presentó. Se encontró diferencia en el tiempo de evolución, a excepción entre los doce meses y actualmente.

El grado de la presión arterial normal fue el más frecuente durante la evolución de la enfermedad en dos terceras partes. El grado menor reportado fue la hipertensión grado II que únicamente se presentó al inicio.

Se evaluó el Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico 2000 (SLEDAI-2K) al inicio de la enfermedad así como en la última consulta, encontrando que el 90% de los tratantes no lo utilizaba, del restante 10%, dos terceras partes se utilizaron en clínicas privadas.

**Tabla 5.4**

**Caracterización de análisis renal de pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Pruebas Diagnósticas	Tiempo de Evolución			
	N=94 Media (25-75 percentiles)			
	Inicio	6 meses	12 meses	Actual
<b>Análisis Séricos</b>				
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.3 (0.6-1.3)	1.3 (0.6-1.1)	1.2 (0.6-0.9)	1.4 (0.6-1.1)
<b>Orina 24 horas</b>				
Proteinuria en 24 horas (g/24horas)	1.5 (0.5-1.78)	0.8 (0.2-0.9)	0.8 (0.2-0.7)	0.8 (0.3-0.8)
<b>Análisis de Función Renal</b>				
Aclaramiento de Creatinina	90 (59-128)	102 (68-125)	115 (71-131)	102 (66-142)

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadísticos.

Se analizaron la evolución de las pruebas diagnósticas más utilizadas. La media de la creatinina sérica se mostró arriba de lo normal en todo el tiempo. Inicia en un nivel elevado para luego descender a los 12 meses, pero luego se eleva a un nivel mayor que el inicial.

La proteinuria en 24 horas se mostró elevada durante todo el tiempo de evolución. El comportamiento de la media de la proteinuria en 24 horas, fue inicialmente más elevado, después descendió aunque no a la normalidad, y mantenerse constante.

El aclaramiento muestra una mejora desde el inicio. El mejor valor de aclaramiento fue a los 12 meses, en la etapa actual disminuye, aunque permanece normal.



**Tabla 5.5**

**Ayudas diagnósticas utilizadas, en pacientes con nefropatía lúpica, en las instituciones investigadas.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Ayudas Diagnósticas	f (%)			
	Inicio	6 meses	12 meses	Actual
<b>Análisis Serológicos no Renales*</b>				
<b>Albumina</b>				
Normal	14 (38.8)	10 (50)	5 (45.4)	19 (65.5)
Disminuida	22 (61.1)	10 (50)	6 (54.5)	10 (34.5)
<b>Lipoproteínas de muy baja densidad</b>				
Normal	1 (5.8)	2 (28.5)	--	3 (100)
Elevado	16 (94.1)	5 (71.4)	1 (100)	--
<b>Lipoproteínas de alta densidad</b>				
Normal	24 (66.7)	15 (68.1)	13 (68.4)	19 (55.9)
Disminuido	12 (33.3)	7 (31.8)	6 (31.6)	15 (44.1)
<b>Lipoproteínas de baja densidad</b>				
Normal	23 (62.1)	8 (36.3)	10 (55.6)	25 (73.5)
Elevados	14 (37.8)	14 (63.4)	8 (44.4)	9 (26.4)
<b>Triglicéridos</b>				
Normal	13 (30.9)	6 (28.5)	8 (38.1)	21 (51.2)
Elevados	29 (69)	15 (71.4)	13 (61.9)	20 (48.8)
<b>Glucosa</b>				
Normal	61 (87.1)	41 (89.1)	35 (92.1)	56 (94.9)
Intolerancia	7 (10)	4 (8.7)	3 (7.8)	1 (1.7)
Elevada	2 (2.8/)	1 (2.1)	--	2 (3.3)
<b>Análisis de Orina</b>				
<b>Sedimento</b>				
Activo	38 (43.8)	8 (15.7)	13 (37.1)	12 (16.9)
No activo	49 (56.3)	43 (84.3)	22 (62.9)	59 (83.1)
<b>Hematuria</b>				
Microhematuria	38 (43.2)	16 (30.7)	12 (31.6)	21 (29)
Macrohematuria	9 (10.2)	2 (3.8)	5 (13.7)	7 (9.7)
Normal	41 (46.5)	34 (65.4)	21 (55.2)	44 (61.1)

\*: Los porcentajes no cuentan cuando el médico no realizó los análisis.

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadísticos.

Al observar los análisis serológicos no renales se encontró que la utilización de todas ellas es mayor al inicio y al final. Cabe resaltar que la albúmina disminuida fue dos veces mayor al inicio que en el momento actual. La glucosa se mantuvo en rangos normales.

Los análisis de orina mostraron que el sedimento activo era mayor el inicio correspondiente a 43% mientras que disminuye hasta un 16%. La hematuria microscópica y macroscópica disminuye de igual manera.

**Tabla 5.6**

**Ayudas diagnósticas utilizadas, en pacientes con nefropatía lúpica, según evolución.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Ayudas Diagnósticas	Tiempo de evolución			
	Inicio	6 meses	12 meses	actual
<b>N=94 f (%)</b>				
<b>Análisis Serológico Renal</b>				
Creatinina	94 (100)	68 (72)	56 (59)	93 (99)
Nitrógeno de urea	81 (86.2)	51 (54)	44 (46.3)	72 (76)
<b>Análisis Serológicos no Renales</b>				
Albúmina	36 (38)	20 (21)	11 (11.7)	29 (30.8)
Lipoproteínas de muy baja densidad	20 (21)	7 (7.4)	1 (1.1)	3 (3.1)
Lipoproteínas de alta densidad	36 (38.2)	22 (23.4)	19 (20)	34 (36)
Lipoproteínas de baja densidad	37 (39.3)	22 (23.4)	18 (19)	34 (36)
Triglicéridos	42 (44.6)	21 (22.3)	21 (22.3)	41 (43.6)
Glucosa	70 (74.5)	46 (48.9)	38 (40.4)	59 (62.7)
<b>Análisis de Orina</b>				
Orina simple	87 (92.5)	51 (54)	35 (37.2)	71 (75.5)
<b>Orina 24 horas</b>				
Proteinuria en 24 horas	86 (91.4)	55 (58.5)	50 (53)	80 (85)
<b>Histológico</b>				
Biopsia renal	35 (37)	--	2 (2.1)	1 (1%)
<b>Análisis Serológico Inmunológico</b>				
C <sub>3</sub> <sup>D</sup>	88 (93.6)	58 (61.7)	49 (52)	80 (85)
C <sub>4</sub> <sup>E</sup>	88 (93.6)	58 (61.7)	49 (52)	80 (85)
Anti-DNA doble cadena	74 (78.7)	42 (44.6)	45 (47.8)	62 (65.9)
Anti-Smith	16 (17)	5 (5.3)	8 (8.5)	16 (17)
<b>Función Renal</b>				
Aclaramiento de Creatinina	92 (97.8)	68 (72.3)	56 (59.5)	93 (99)

A: Hospital General San Juan de Dios. B: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. C: Clínicas Privadas de Reumatología. D: Fracción del Complemento 3. E: Fracción del Complemento 4

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.

Se realizó una comparación entre los distintos métodos diagnósticos mas frecuentes entre las distintas instituciones de atención médica. Para este fin se compara únicamente los métodos utilizados en el diagnostico de la Nefritis Lúpica.

Se encontró, que el método mas utilizado de las tres instituciones fue la creatinina sérica, utilizada en un 100% de los expediente, seguido por la proteinuria en 24 horas, fracción del complemento 3, fracción del complemento 4 y anti-DNA doble cadena.

Dentro del análisis serológico renal se utilizó con más frecuencia la creatinina sérica al inicio en todos los pacientes, 72% a los 6 meses, 59% a los 12 meses y 93% en la última evaluación. El control de glucosa fue el más utilizado dentro de los análisis serológicos no renales en 74% al inicio, 48% a los 6 meses, 40% a los 12 meses y 62% durante la última evaluación.

La proteinuria se utilizó de manera frecuente. Al inicio se utilizó al 91%, a los 6 meses 58%, a los 12 meses 53% y en la última evaluación se utilizó 85%. La biopsia renal se utilizó como método de clasificación histológica al inicio en 37%, a los 6 meses no se utilizó, a los 12 meses en 2% y en la última evaluación en 1%. El tipo histológico más frecuente fue el tipo IV con 39.4%.

**Tabla 5.7**

**Caracterización de análisis serológico, inmunológico y evolución; en pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	N=94 f (%)						
	Inicio	p	6 meses	p	12 meses	p	Actual
<b>Análisis Serológico</b>							
<b>Inmunológico</b>							
Fracción del Complemento 3 Disminuido	67 (76.1)	0.1	21 (36.2)	0.1	17 (34.7)	0.01	33 (41.2)
Fracción del Complemento 4 Disminuido	52 (59.1)	<0.001	16 (27.6)	0.06	18 (39.1)	0.009	23 (29.4)
Anti-DNA doble cadena Positivo	54 (72.9)	0.04	29 (69)	<0.001	27 (60)	0.02	42 (67.7)

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.

El consumo de la fracción del complemento 3 fue notablemente mayor al inicio de la Nefritis Lúpica, el cambio mayor en cuanto a los valores totales se da desde los 12 meses al momento actual.

El consumo de la fracción del complemento 4 fue remarcablemente mayor al inicio de la Nefritis Lúpica, los cambios significativos se dan durante todo el transcurso de la enfermedad, finalizando en la mitad de los pacientes que lo presentaban.

El anti-DNA de doble cadena se muestra mayor al inicio de la enfermedad, para descender en aproximadamente la mitad y ascender después de un año.

**Tabla 5.8**

**Tratamientos inmunorreguladores aplicados en pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	Tiempo de Evolución					
	Inicio	6 meses		12 meses		Actual
	N=94 f (%)					
		p		p		p
<b>Tratamiento Inmunorregulador</b>						
Esteroides orales	91 (96.8)		66 (70.2)		51 (91)	87 (92)
		<0.001		<0.001		0.05
Esteroides Intravenosos	12 (12.7)		1 (1.5)		3 (5)	8 (8.5)
		0.7		0.8		0.6
Ciclofosfamida Intravenosa	62 (66)		34 (50)		25 (44.6)	36 (38)
		<0.001		<0.001		<0.001
Azatioprina	40 (42.5)		24 (35.2)		20 (35.7)	38 (40.4)
		<0.001		<0.001		<0.001
Micofenolato mofetil	2 (2.1)		6 (8.8)		4 (7.4)	19 (20.2)
		<0.001		0.001		0.001
Hidroxicloroquina	65 (69.1)		45 (66.1)		36 (64)	52 (55)
		0.001		>0.001		<0.001
Metotrexato	17 (18)		22 (32)		20 (35)	34 (36)
		<0.001		<0.001		<0.001
Ciclosporina	--		1 (1.5)		1 (1.8)	3 (3.2)
		--		0.9		<0.001

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.

El tratamiento inmunorregulador más utilizado en toda la evolución de la enfermedad fueron los esteroides orales con picos de uso al inicio de la nefritis lúpica y durante la

última evaluación. La Ciclofosfamida intravenosa se utiliza con más frecuencia para el tratamiento específico de nefritis lúpica con un 66% en comparación con los esteroides intravenosos en 12%.

**Tabla 5.9**

**Otros tratamientos aplicados en pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	Tiempo de Evolución			
	Inicio	6 meses	12 meses	Actual
	<b>N=94</b>			
	<b>f (%)</b>			
<b>Tratamiento Antihipertensivo</b>				
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina	38 (40.4)	29 (42.6)	30 (53.5)	50 (53)
Antagonistas de Receptores de Angiotensina II	12 (13)	10 (14.7)	6 (10.7)	17 (18)
Diuréticos	28 (30)	16 (23.5)	11 (19.6)	20 (21.2)
<b>Tratamiento para Hiperlipidemia</b>				
Estatinas	13 (13.87)	6 (8.8)	10 (17.8)	13 (13.8)
<b>Tratamiento Sustitutivo Renal</b>				
Hemodiálisis	6 (6.3)	4 (5.8)	5 (8)	7 (7.4)

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.

Se evaluaron los tratamientos aplicados debido a complicaciones de la Nefritis Lúpica. Encontrando que los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina fueron los más utilizados durante el tiempo de evolución de la enfermedad; incluso aumentando su uso, desde el inicio (40%) hasta la última evaluación (53%).

Para las hiperlipidemias se utilizó, más frecuentemente, las estatinas. Mostrando diferencia estadística durante todo el transcurso de la enfermedad.

Con respecto al tratamiento sustitutivo renal, la hemodiálisis fue mayor al final de la evaluación de la enfermedad, mostrando diferencias estadísticas; la diálisis peritoneal no fue utilizada.

Se evaluó la administración terapia inmunorreguladora según la institución tratante encontrando, datos similares sin diferencia estadística a excepción de la azatioprina la cual se administra de menor manera en el Hospital General San Juan de Dios. Los tratamientos más utilizados fueron, los esteroides orales, ciclofosfamida intravenosa y la hidroxicloroquina con distribución similar en todas las instituciones, sin diferencia estadística. El tratamiento sustitutivo renal, según el tipo de institución, muestra una frecuencia mayor en el Hospital General San Juan de Dios, donde se utilizó en un 83% de los tratamientos iniciales (anexo 11.2, tabla 11.6).

**Tabla 5.10**  
**Ciclofosfamida intravenosa y tiempo de evolución en pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	Tiempo de Evolución			
	Inicio (Sin Ciclofosfamida)	6 meses (Administración de Ciclofosfamida al Inicio)	12 meses (Administración de Ciclofosfamida a los 6 meses)	Actual (Administración de Ciclofosfamida a los 12 meses)
<b>N=94</b>				
<b>f (%)</b>				
<b>Aclaramiento de Creatinina</b>				
Estadios de Enfermedad Renal				
A1 ( $\geq 90$ mL/min por $1.73\text{m}^2$ )	34 (38.2)	27 (58.7)	14 (50)	12 (48)
A2 (60-89 mL/min por $1.73\text{m}^2$ )	31 (34.8)	9 (19.5)	7 (25)	6 (24)
A3 (30-59 mL/min por $1.73\text{m}^2$ )	16 (17.9)	4 (8.7)	5 (14.8)	5 (20)
A4 (15-29 mL/min por $1.73\text{m}^2$ )	4 (4.5)	3 (6.5)	--	--
A5 ( $< 15$ mL/min por $1.73\text{m}^2$ )	4 (4.5)	3 (6.5)	2 (7.1)	2 (8)
Media (I.C 95%)				
Aclaramiento de Creatinina	90.2 (79.3-101.2)	100.4 (85.5-115.3)	114 (88.5-140.3)	96.2 (76.2-116.3)

Fuente Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.

Se realizó una comparación de la función renal en función a la administración de ciclofosfamida intravenosa. Se muestra que la media del aclaramiento de creatinina al inicio sin ninguna terapéutica es menor que a los 6 meses, 12 meses y última evaluación.

**Tabla 5.11**

**Recaída de pacientes con nefropatía lúpica.**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	f (%)
<b>Estado de la enfermedad</b>	
Recaída	35 (37.2)
No recaída	59 (62.7)

Fuente: Boletas de recolección de datos. Análisis estadístico.

El 37.2% de pacientes presentó recaída después del tratamiento.

Llama la atención, aunque no fue un objetivo del estudio, el 58% de pacientes no recibieron atención por parte de un nefrólogo.





## 6. DISCUSIÓN

Se evaluaron 94 expedientes de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010, en tres distintas instituciones proveedoras de salud, en la ciudad de Guatemala. La red de atención nacional pública, se representó por el Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), el cual aporta el 31.9% de los expedientes de pacientes. La seguridad social, por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGGS), donde se tomó el 35.11% de los expedientes. Además las clínicas privadas de reumatología, quienes pertenecen a la Asociación Guatemalteca de Reumatología aportó el 32.9% de los expedientes. Se tuvo de esta manera una distribución similar entre todas las instituciones.

El sexo femenino correspondió al 90%, esto es acorde a lo que describe en el informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre la estrategia regional para las enfermedades crónicas, así como libros de texto con datos epidemiológicos de Estados Unidos de Norteamérica. <sup>(3, 4, 5)</sup> Aunque los datos de la OPS y los libros de texto de Norteamérica son de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el presente estudio se basa en Nefritis Lúpica (NL). Por ende todos los expedientes analizados debían tener LES.

La distribución etaria se realizó según la experiencia española, en un estudio donde se hicieron 6819 biopsias. Las muestras fueron tomadas por médicos que se denominaron "Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología", en 33 hospitales de adultos y 12 hospitales infantiles. Las biopsias se realizaron debido a un aumento en glomerulonefritis IgA y una abrupta disminución de las glomerulonefritis membranoproliferativas descritas previamente en Francia; además de la necesidad de obtener datos epidemiológicos propios. En el estudio español se utilizaron tres grupos etarios, pacientes menores de 15 años, de 15 a 65 años y mayores de 65 años. Ellos encontraron que en los pacientes de 15-65 años la NL era la segunda patología más frecuente. <sup>(17)</sup> En la presente tesis se modificó los grupos de edad, debido a la distribución de la pirámide poblacional de Guatemala. Se utilizó un grupo de pacientes menores de 15 años, de 15 a 30 años, 30 a 65 años y mayores de 65 años. Se encontró que la mayoría de los pacientes pertenecían a edades entre 15 a 30 años (53%).

La escolaridad fue un aspecto importante a evaluar. La media para escolaridad fue de 9.2 años. En Hospital General San Juan de Dios se encontró el menor nivel educativo, ya que el 66% de los pacientes que asistieron tenía un grado de educación primaria o menor. El IGSS y las clínicas privadas de reumatología tuvieron un grado de

escolaridad similar entre ellas. Por ejemplo, ninguna presentó pacientes con nefropatía lúpica sin educación y ambas presentaron un nivel educativo primario o superior de 42%.

Al momento del diagnóstico se puede observar que los pacientes que asistieron al HGSJDD presentaban edema e hipertensión con más frecuencia que los que ingresaron por primera vez al IGSS y clínicas privadas. Así mismo, los laboratorios de ingreso del HGSJDD se encontraban alterados en mayor frecuencia que los pacientes del IGSS y clínicas privadas de reumatología.

Se evaluó si existió intervención por parte de un nefrólogo en la evolución de la enfermedad y tratamiento. Dado que la Nefritis Lúpica debe de tener un abordaje multidisciplinario, se encontró que, independientemente de la institución de salud evaluada, más de la mitad (58%) de los pacientes nunca fueron vistos por un especialista renal.

Se evaluó el tiempo de evolución del Lupus Eritematoso Sistémico y de la Nefritis Lúpica. Se relacionó el tiempo de evolución bajo el mismo rango de años, encontrando que el 100% de los pacientes con LES, que tenían <1 año de evolución presentaban ese mismo período de tiempo de evolución para NL. Los pacientes de 2-5 años de LES fueron más frecuentes para NL, en el mismo período. De la misma manera, de 5-10 años, para ambas entidades patológicas. Es importante mencionar que este patrón continúa hasta antes de los diez años de evolución de ambas enfermedades, tiempo del cual, se disocian y la NL se hace menos prevalente, esto se debe a que se desconoce el paradero de los pacientes con NL de >10 años de evolución. Se sabe que los pacientes con NL presentan una sobrevida menor a los 10 años cuando debutan con esta complicación lúpica. <sup>(31)</sup>

Como parte de un diagnóstico temprano, se evaluó el uso del Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico 2000 (SLEDAI-2k). Se encontró que el 90% de los médicos tratantes no lo utilizó, dejando así de percibir la actividad al momento de la evaluación. Esto deja una brecha en la identificación de la enfermedad activa. Se encontró, que del restante 10% que utilizó el SLEDAI-2k, dos terceras partes (75%) se realizó en clínicas privadas.

Tomando en cuenta, las distintas instituciones evaluadas para el estudio, se realizó una comparación para observar la disponibilidad de los métodos diagnósticos más importantes. La creatinina sérica se solicitó en todas las evaluaciones en los tres centros prestadores de servicio de salud. De esta forma, se tuvo un control de la función renal, aunque autores aseguran que la creatinina sérica y aclaramiento de

creatinina (la cual para calcularla necesita la misma) no experimentara cambios significativos debidos al medio de inflamación del LES. <sup>(22)</sup> Sin embargo, es el método más práctico y disponible del país.

Se debe solicitar albúmina sérica para descartar síndrome nefrótico, <sup>(19)</sup> o pérdidas por proteinuria crónica. En los resultados del presente estudio, se observó que 38% de los centros prestadores de servicios de salud la solicitaba.

Según las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre colesterol de Estados Unidos, se debe de solicitar perfil de colesterol y lipídicos, dado la alta prevalencia de aterosclerosis en pacientes con LES. <sup>(5)</sup> A pesar de esto, este tipo de análisis se utilizó en 60% en el HGSJDD, 36% en el IGSS y 22% en clínicas privadas de reumatología. De esta manera se puede subdiagnosticar problemas relacionadas a aterosclerosis.

La utilización de la biopsia renal es primordialmente para clasificar el daño renal y no es útil para decisiones terapéuticas, <sup>(8)</sup> en el estudio fue utilizado en 37% de los servicios de salud evaluados. El tipo histológico más frecuente, fue el tipo IV, con 39.4% en el presente estudio; autores describen que el tipo histológico más frecuente es el IV. <sup>(7)</sup> El 92% de las biopsias se ejecutaron al inicio de la enfermedad.

Para la caracterización clínica se utilizó el edema presente en la evaluación y la presión arterial. Se encontró que el edema fue más frecuente al inicio de la enfermedad, hubo disminución hasta antes de los 12 meses, después de este período aumentó la frecuencia. La presión arterial anormal más frecuencia fue la Hipertensión Grado I, aunque con la evolución de la enfermedad y la aplicación de tratamiento antihipertensivo, disminuyó hacia la última evaluación en 50%. La evolución de la enfermedad, antes y después del tratamiento, da un panorama tangible de cambios que se producen de manera clínica.

Existen dos pruebas para seguimiento renal importante utilizado en este estudio, la creatinina sérica y la proteinuria en 24 horas. La media del análisis sérico muestra creatinina arriba del nivel normal, aunque los rangos intercuartiles dan un panorama limítrofe durante toda la enfermedad. La proteinuria de 24 horas fue mayor al inicio de la enfermedad pero luego disminuyó, aunque la media no logró alcanzar un nivel normal. La proteinuria se utilizó en los distintos centros prestadores de salud, en más de 90% y es el método más acertado para evaluar la función renal en NL. <sup>(8)</sup>

La fracción del Complemento 3 (C<sub>3</sub>) estaba disminuida respecto al valor normal al inicio de la enfermedad. A los 6 y 12 meses aumentó hasta niveles normales en aproximadamente la mitad, permaneciendo de esta manera hasta la última evaluación.

Esto da una pauta de efectividad terapéutica, ya que los pacientes que normalizan el C3 durante el tratamiento, mejoran el pronóstico de la enfermedad renal a largo plazo. <sup>(17)</sup> Las fracciones del complemento fueron utilizadas con más frecuencia al inicio de la enfermedad. Esto deja brechas en la detección de actividad lúpica renal, ya que las dos fracciones del complemento evaluadas son útiles para la toma de decisiones terapéuticas durante la evolución de la enfermedad. <sup>(8)</sup>

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son altamente sugestivos de actividad lúpica renal. <sup>(8)</sup> Los resultados mostraron que al inicio 73% de los pacientes presentaban anticuerpos positivos, reduciendo este número a 69% a los 6 meses, 60% a los doce meses, aunque en la última evaluación continuaba positivo en 67% de los pacientes. Esto evidencia que el tratamiento (del inicio a 12 meses) disminuye los niveles de anti-dsDNA.

Los tratamientos inmunorreguladores más utilizados fueron los esteroides orales, ciclofosfamida intravenosa, azatioprina e hidroxicloroquina. Los esteroides orales fueron el tratamiento más utilizado durante toda la evaluación de la enfermedad, no existe diferencia entre su utilización entre los centros prestadores de salud, aunque su uso se apega al tratamiento del LES. Varios autores refieren que los esteroides a dosis variables han sido los más utilizados, solos o asociados; en especial la prednisona en dosis bajas o moderadas. <sup>(17)</sup>

La ciclofosfamida intravenosa se administró durante la elevación de proteinuria y creatinina sérica. Fue utilizada con más frecuencia al inicio del tratamiento, el 66% de los tratantes iniciaron con ciclofosfamida intravenosa y un 12% utilizó esteroides intravenosos, sin diferencia en cuanto al centro prestador de servicio de salud.

Los estudios realizados por el grupo de National Institute of Health (EEUU), sugieren que la combinación de prednisona oral diaria y ciclofosfamida intravenosa, en bolo mensual, es la mejor terapéutica para controlar la NL. <sup>(17)</sup> En el presente estudio, al inicio de la enfermedad, la combinación de ciclofosfamida intravenosa y esteroides orales fue la más utilizada, en 66% de los pacientes.

La azatioprina fue utilizada de manera regular, aunque al analizar los datos por centro prestador de servicio de salud se encontró que en Hospital General San Juan de Dios se utilizó en un 13%, en el IGSS en 51% y en clínicas privadas de reumatología en 61%; esto se debe probablemente al costo elevado del medicamento. El micofenolato mofetil se utilizó en 2% de los pacientes, aunque se sabe que los efectos secundarios son menores que la ciclofosfamida, no ha demostrado ser superior, únicamente cuenta con series de estudios pequeños. <sup>(8)</sup>

Se realizó una comparación entre los estadios del aclaramiento de creatinina en pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa. Se encontró que los estadios fueron disminuyendo de grado a través del tiempo. El aclaramiento de creatinina inicio con una media de 90.2 ml/min por 1.73m<sup>2</sup> (79.3-101.2), después de doce meses de tratamiento evolucionó a 114 ml/min por 1.73m<sup>2</sup> (88.5-140.3). La media del aclaramiento de creatinina aumentó durante todas las evaluaciones, finalizó arriba de la media inicial.

El 8% de los pacientes necesitaron hemodiálisis en algún momento de la evolución de la enfermedad y ninguno fue tratado con diálisis peritoneal. En el presente estudio no se tomó en cuenta las personas que fallecieron, por lo que se desconoce la mortalidad. El 37% de los pacientes con NL presentó recaída en el transcurso de la enfermedad, este dato no se compara con alguna bibliografía dado que no se encuentra una medición similar a la realizada.



## 7. CONCLUSIONES

- 7.1 El 90% de pacientes diagnosticados con Nefropatía Lúpica pertenecía al sexo femenino. El 53.8% tenía una edad comprendida entre 15-30 años y 42.6% tenía más de 30 años. La media de escolaridad fue de 9.2 años. La distribución según lugar de servicio de salud representó el 31.9% para el Hospital General San Juan de Dios, 35.1% el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y 32.9% para las clínicas privadas de reumatología. La etnia más frecuente (90.4%) en los pacientes fue no indígena.
- 7.2 El 100% de los pacientes con <1 año de evolución de LES tuvieron <1 año de evolución de NL. El 94% de los pacientes de 2-5 años con LES tuvieron el mismo tiempo de evolución de NL. Después de diez años únicamente el 1% de los pacientes coincidieron en el tiempo de evolución.
- 7.3 La hipertensión arterial (Grado I/II) estuvo presente en 20% de los pacientes al inicio, 9% a los 6 meses, 4% a los 12 meses y 8% en la última evaluación. El edema se presentó 34% de los pacientes al inicio, 17.6% a los 6 meses, 8.9% a los 12 meses y 20.4% en la última evaluación.
- 7.4 Los métodos diagnósticos más utilizados fueron: creatinina sérica en 100%, proteinuria en 24 horas en 93.6%, las fracciones del complemento en 93.6%, orina simple en 92.5% y anticuerpos anti-DNA de doble cadena en 78.7%. Para clasificación histológica se utilizó la biopsia renal en 37%.
- 7.5 El Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico no se utilizó en el 90% de las evaluaciones. Del restante 10%, dos terceras partes (75%) se utilizó en clínicas privadas de reumatología.
- 7.6 Los tratamientos inmunorreguladores utilizados con más frecuencia durante toda la enfermedad fueron los esteroides orales (78.4%), hidroxicloroquina (52.6%), ciclofosfamida intravenosa (41.7%), la azatioprina (32.4%) y esteroides intravenosos (26%).
- 7.7 Los tratamientos de las complicaciones de la Nefritis Lúpica más utilizados en relación a hipertensión fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en 39%. Para trastornos hiperlipídicos las estatinas fueron más utilizadas en 11% de los pacientes. La hemodiálisis se utilizó en 8% de los pacientes.
- 7.8 La media del aclaramiento de creatinina en pacientes quienes fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa se encontró así: al inicio con 90.2 mL/min por

1.73m<sup>2</sup>, a los 6 meses con 100.4 mL/min por 1.73m<sup>2</sup>, a los 12 meses con 114 mL/min por 1.73m<sup>2</sup> y la última evaluación con 96.2 mL/min por 1.73m<sup>2</sup>.

- 7.9 El 37.2% de los pacientes presentaron recaídas en algún momento de la evolución de la NL.



## **8. RECOMENDACIONES**

### **8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

- 8.1.1 Promover el diagnóstico temprano de Nefritis Lúpica, a través de una referencia pronta a Hospitales de tercer nivel del paciente lúpico.
- 8.1.2 Fortalecer el abastecimiento de fármacos eficientes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, dado sus serias complicaciones.
- 8.1.3 Fomentar a hospitales de referencia el abordaje de pacientes con nefritis lúpica de manera multidisciplinaria incluyendo reumatólogos, y nefrólogos.

### **8.2 A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

- 8.2.1 Promover la investigación científica desde su génesis intelectual hasta su financiamiento para Lupus Eritematoso Sistémico y sus complicaciones, en especial la nefritis lúpica.

### **8.3 A la Asociación Guatemalteca de Reumatología:**

- 8.3.1 Fomentar la investigación académica dentro de la asociación y fortalecer la relación con las instituciones médicas educativas para mejorar datos médicos estadísticos sobre Nefropatía Lúpica.
- 8.3.2 Utilizar el Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico 2000 (SLEDAI-2k) o métodos similares para completar la evaluación del paciente.
- 8.3.3 Incluir al nefrólogo en el abordaje temprano de pacientes con Nefropatía Lúpica.



## **9. APORTES**

- 9.1 Se presentará los resultados del estudio, en la reunión mensual del mes de noviembre del año 2010, de la Asociación Guatemalteca de Reumatología.
- 9.2 Se presentará los resultados del estudio, en el VII Congreso Latinoamericano de Medicina Interna del 16-18 de Febrero del año 2011.
- 9.3 Se publicarán los resultados del estudio, en la revista semestral de la asociación Guatemalteca de Medicina Interna, en la segunda publicación del año 2010.
- 9.4 Aporta una experiencia del comportamiento de la Nefropatía Lúpica en Guatemala, en especial a los especialistas reumatólogos y nefrólogos.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Presentan informe sobre la situación epidemiológica de las enfermedades crónicas no transmisibles en Guatemala. Comunicado de prensa. [Actualizado 26 agosto 2009; Accedido 1 agosto 2010]. [http://new.paho.org/gut/index.php?option=com\\_content&task=view&id=138&Itemid=259](http://new.paho.org/gut/index.php?option=com_content&task=view&id=138&Itemid=259)
2. Organización Panamericana de la Salud. Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI). Villa Nueva, Guatemala. 2006. Publicado, Washington D.C. 2007. No. Reporte NLM WK 810.
3. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia Regional y Plan de Acción para un Enfoque Integrado sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades Crónicas. Informe de un Grupo Científico de la OPS. Washington, DC [USA]: OPS; 2007. No. Reporte NLM WT 50.
4. Hannahs B, Systemic Lupus Erythematosus. En: Fauci A, ét al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. United States of America: McGraw Hill; 2008; p. 2075-2082.
5. -----. Hannahs B, Lupus Eritematoso Generalizado. En: Fauci A, ét al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006; vol II p. 2158-2166.
6. Crow MK, Systemic Lupus Erythematosus. En: Goldman L, Ausiello D, ét al. Cecil, Medicine. 23rd ed. Philadelphia, [USA]: Elsevier, Saunders; 2007; vol II.
7. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V, Secondary Glomerular Disease, Systemic Lupus Erythematosus. En: Brenner BM, ét al. Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia, [USA]: Saunders Elsevier; 2007. v. II, p. 1067 – 1079.
8. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. 8th ed Philadelphia [USA]: Saunders Elsevier; 2008: v. II.
9. Samayoa EA, Cáceres J, Beber R, Montenegro P. Infecciones en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: Reporte de 107 Pacientes, Análisis de su Etiología y Factores de Riesgo. Revista de Medicina Interna de Guatemala 5 (1): 10-7, jun. 1994.
10. Samayoa EA, Cáceres J, Beber R, Montenegro P. Lupus Eritematoso Sistémico, Experiencia con 181 pacientes. Hospital General San Juan de Dios. Casuística

General, Análisis Comparativo de Acuerdo al Sexo, Grupo Etario y Procedencia de los Pacientes. Vol 2, No. 1 ene. 1994.

11. Castellanos C, Cajas E, Páez P, ét al. Patrón de Expresión Clínica y Epidemiológica de un grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en dos Centros Especializados en Reumatología y una Clínica Privada. Revista de Medicina Interna de Guatemala. 2005. Vol 15, p.7-16.
12. Orellana Meléndez E. Determinación de Morbimortalidad de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Guatemala. [Tesis de Graduación Licenciatura]. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, Facultad de Medicina; 1989.
13. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Memoria Anual de Vigilancia Epidemiológica 2007. [Documento en Formato PDF] Guatemala: MSPAS: Centro Nacional de Epidemiología; 2008.
14. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Sistema de Información Gerencial (SIGSA), Bioestadística 2009; Bioestadística 1er. Semestre 2010. Guatemala: MSPAS. [Actualizado Agosto, 2010; Accesado 7 agosto 2010]. <http://sigsa.mspas.gob.gt/>
15. Behrman RE, ét al. Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid [España]: Elsevier Saunders; 2004. p. 810.
16. Sauza del Pozo J, Martínez E, García D, Salas R. Prevalencia del Lupus Eritematoso Generalizado en la Población Mexicana. Rev Reumatología 1991; 6:54
17. Frutos MJ, Martín G, Valera A, Nefritis Lúpica. En: L. Hernando Avendaño, Nefrología Clínica. 2ª ed. Madrid, [España]: Editorial Médica Panamericana; 2003.
18. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Papel del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología: Pasado, Presente y Futuro. [Documento en Formato PDF] Revista de Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 2000. Vol XX Suplemento 5.
19. Abbas AK, Diseases of the Immune System, Systemic Lupus Erythematosus. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Astar J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed, Philadelphia [USA]: McGraw-Hill; 2010
20. -----. Abbas AK, Enfermedades de la Inmunidad, Lupus Eritematoso Sistémico. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran, Patología

- Estructural y Funcional. 7ª ed. Madrid [España]: McGraw-Hill Interamericana; 2005: p.232-239.
21. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. [Documento en Formato PDF] N Engl J Med 358:9. February 28, 2008.
  22. Manoharan A, Madaio MP. Biomarkers in Lupus Nephritis. [Documento en Formato PDF] Rheum Dis Clin N Am 36 (2010) 131-143.
  23. Surós AB, Surós JB. Surós, Semiología Médica y Técnica Exploratoria. 8ª ed. Barcelona, [España]: 2004.
  24. Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Pinto JA, Bianco NE, Zabaleta-Lanz M. Silent Lupus Nephritis. [Documento en Formato PDF] Inmunología Vol. 23 / Núm 23 / Julio-Septiembre 2004: 278-283.
  25. Weening JJ, D'Ágati VD, Schwartz MM, et al. The classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus. [Documento en Formato PDF] J Am Soc Nephrol 15: 241-250, 2004.
  26. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del Lupus Eritematoso en dermatología. [Documento en Formato PDF] Dermatología Rev Mex 2008;52 (1):20-28
  27. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. [Documento en Formato PDF] J Rheumatol 2002;29:288-91
  28. Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, Sebastiani GD, et al. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. [Documento en Formato PDF] ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 46, No. 8 August 2002, pp 2121-2131.
  29. McCune WJ. Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis. [Documento en Formato PDF] n engl j med 353; 21
  30. Moorthy LN, Peterson MG, Hassett A, Baratelli M, Lehman TJ. Impact of Lupus on school attendance and performance. [Documento en Formato PDF] Lupus 2010; 19; 620; DOI: 10.1177/0961203309355810.
  31. González LA, Vásquez GM, Uribe OU, Ramírez LA. Nefropatía Lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. [Documento en Formato PDF] REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA VOL. 13 No. 4, Diciembre 2006, pp. 307-333.

32. Leonard MB, et al. Long-Term, High-Dose Glucocorticoids and Bone Mineral Content in Childhood Glucocorticoid-Sensitive Nephrotic Syndrome. [Documento en Formato PDF] N Engl J Med 351; 9. August 26, 2004.
33. Sisó Almirall A. Historia Natural de la Nefropatía Lúpica. [Tesis Doctorado]. España: Universidad de Barcelona, Departamento de Medicina, 2008.
34. Mendizábal JA, et al. Diccionario Mosby Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. 5ª ed. Madrid [España]: Ediciones Harcourt; 2000.
35. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11va. ed. DF [México]: McGraw-Hill Interamericana; 2007; cap 35 pg 934.
36. Hudson R, Laclette JP, Lomeli C, Mancilla R, Morales M, Ostrosky P. Código Ético para el Personal Académico del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. [PDF] Universidad Nacional Autónoma de México. Edición 2007; p. 11-13.
37. Parc Científic de Barcelona. Observatori de Bioètica i Dret. Informe Belmont 1979. [Accesado 28 abril 2010]. Disponible en: [www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf](http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf)
38. National Institute of Health. USA: Office of Extramural Research. Bioética Beneficencia. [Actualizado 01 marzo 2008; accesado 28 abril 2010]. Disponible en: [http://phrp.nihtraining.com/beneficence/04\\_beneficence.php](http://phrp.nihtraining.com/beneficence/04_beneficence.php)
39. National Institute of Health. USA: Office of Extramural Research. Bioética Beneficencia. [Actualizado 01 marzo 2008; accesado 28 abril 2010]. Disponible en: [http://phrp.nihtraining.com/beneficence/19\\_beneficence.php](http://phrp.nihtraining.com/beneficence/19_beneficence.php)



## 11. ANEXOS

### 11.1 Anexo 1 - Boleta de recolección de datos

#### PARTE 01

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**TRATAMIENTO Y EVOLUCION DE NEFRITIS LUPICA**  
**PACIENTES ATENDIDOS EN PRACTICA PRIVADA Y ATENCION EN SERVICIOS SALUD PÚBLICA**

INICIALES \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ EDAD (años): <15 15-65 >65

ESTADO DE ENFERMEDAD: Recaída No recaída SEXO Masculino Femenino

ESCOLARIDAD: Ninguna Primaria Secundaria Diversificado Universidad

TRATADO POR NEFROLOGO (previo): Si/No

ETNIA: Indígena No Indígena Negro/a TIPO DE INSTITUCION: HGSJDD IGSS CP

FECHA DX LES: \_\_\_\_\_ \* TIEMPO EVOL. LES: \_\_\_\_\_

FECHA DX NL \_\_\_\_\_ \* TIEMPO EVOL NEFRITIS \_\_\_\_\_

SLEDAI (inicial): REM LEV MOD GRA SLEDAI (actual): REM LEV MOD GRA

Variable	Valor	Inicio	6 Meses	12 Meses	Actual
<b>Manifestaciones Clínicas</b>					
Edema	(pre/ au)				
Presión Arterial	( nl/pre/I/II)				
<b>Análisis Serológico Renal</b>					
Creatinina Sérica	( nl/ ele)				
BUN	( nl/ ele)				
<b>Análisis Serológico no Renal</b>					
Albumina	(nl/dis)				
VLDL	(nl/ ele)				
HDL	(nl/dis)				
LDL	(nl/ele)				
Triglicéridos	(nl/ele)				
Glucosa	(nl/int/ele)				
<b>Análisis de orina</b>					
Sedimento	(act/noact)				
Ph	(ac/nl/alc)				
Densidad	(dis/ele)				
Hematuria	(mic/mac/nl)				
Proteinuria	(nl/ele)				
Orina 24 horas	(nl/ele)				
Proteínas >500 ó >3+					
<b>Biopsia</b>	Tipo histológico				
<b>Análisis Serológico Inmunológico</b>					

< 1 año
1- 2 años
2- 3 años
3- 4 años
4- 5 años
5- 6 años
6- 7 años
7- 8 años
8- 9 años
9- 10 años
> 10 años

**PARTE 02**

C <sub>3</sub>	(nl/dis)				
C <sub>4</sub>	(nl,dis)				
Anti-dsDNA	(pos/neg)				
Anti-sm	(pos/neg)				
ANA	(pos/neg)				
<b>Aclaramiento de Creatinina</b>	(A0,A1,A2,A3,A4,A5)				
<b>Tratamiento inmunoregulador</b>					
Esteroides orales	(apli/noapli)				
Esteroides intravenoso	(apli/noapli)				
Ciclofosfamida oral	(apli/noapli)				
Ciclofosfamida intravenoso	(apli/noapli)				
Azatioprina	(apli/noapli)				
Micofenolato mofetil	(apli/noapli)				
Hidroxicloroquina	(apli/noapli)				
Metotrexato	(apli/noapli)				
Rituximab	(apli/noapli)				
<b>Tratamiento antihipertensivo</b>					
IECA	(apli/noapli)				
ARA II	(apli/noapli)				
Diuréticos	(apli/noapli)				
<b>Tratamiento para hiperlipidemia</b>					
Estatinas	(apli/noapli)				
Resinas de unión a biliares	(apli/noapli)				
Niacina	(apli/noapli)				
Derivados de a. fibrico	(apli/noapli)				
Inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba)	(apli/noapli)				
<b>Tratamiento dialítico</b>					
Hemodiálisis	(apli/noapli)				
Diálisis peritoneal	(apli/noapli)				
<b>OTROS TRATAMIENTOS</b>	Nombre				
	(apli/noapli)				

**Abreviaturas/variables:** HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios; IGGS: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; CP: Clínica Privada; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; HDL: High Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; BUN: Nitrógeno de Urea; C3/C4: Complement; anti-dsDNA: Anticuerpos anti-DNA Doble Cadena; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ARAII: Antagonistas de Receptores de Angiotensina II.

**PARTE 03**

**Abreviaturas valores:** *REM*: remisión; *LEV*: leve; *MOD*: moderada; *GRA*: grave; *pre*: presente; *au*: ausente; *nl*: normal; *pre*: prehipertensión; *I*: hipertensión grado I; *II*: hipertensión grado II; *ele*: elevado; *dis*: disminuido; *int*: intolerancia a glucosa; *act*: activo; *noact*: no activo; *ac*: ácido; *alc*: alcalino; *mic*: microhematuria; *mac*: macrohematuria; *pos*: positivo; *neg*: negativo; *A0*: aclaramiento >90 con factores de riesgo; *A1*:  $\geq 90$  mL/min por  $1.73\text{m}^2$  con daño renal demostrado; *A2*: 60-89 mL/min por  $1.73\text{m}^2$ ; *A3*: 30-59 mL/min por  $1.73\text{m}^2$ ; *A4*: 15-29 mL/min por  $1.73\text{m}^2$ ; *A5*: <15 mL/min por  $1.73\text{m}^2$ ; *apli*: aplicado; *noapli*: no aplicado;

OBSERVACIONES

---

---

---

---

---

---

---

---

## 11.2 Anexo 2 Tablas de resultados

Tabla 11.1

### Características clínicas y demográficas de pacientes con nefropatía lúpica por institución

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

DATOS DEMOGRÁFICOS	Tipo de Institución			p
	HGSJDD <sup>A</sup>	IGGS <sup>B</sup>	CP <sup>C</sup>	
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Número pacientes</b>	30	33	31	
<b>Sexo</b>				
Masculino	4 (13.3)	2 (6.06)	3 (9.68)	0.6
Femenino	26 (86.67)	31 (93.9)	28 (90.3)	
<b>Grupos etarios</b>				
<15 años	3 (10)	--	--	0.12
15-30 años	17 (58.6)	18 (54.5)	15 (48.4)	
31-65 años	8 (27.6)	14 (42)	16 (51.6)	
>65 años	1 (3.5)	1 (3)	--	
<b>Escolaridad</b>				
Sin educación	5 (16.6)	--	--	0.001
Primaria	15 (50)	5 (15.6)	9 (30)	
Secundaria	6 (31.5)	6 (18.7)	7 (23.3)	
Diversificado	3 (10)	8 (25)	6 (20)	
Universitaria	1 (3.3)	13 (40.6)	8 (26.6)	
<b>Etnia</b>				
Indígena	7 (23.3)	1 (3)	1 (3.2)	0.008
No indígena	23 (76.6)	32 (96.9)	30 (96.77)	
<b>Lugar de Origen por región<sup>D</sup></b>				
Región I	18 (60)	16 (48.4)	14 (45.1)	0.9
Región II	2 (6.6)	1 (3.2)	1 (3.2)	
Región III	2 (6.6)	5 (15.1)	4 (12.9)	
Región IV	3 (10)	4 (12.1)	4 (12.9)	
Región V	3 (10)	4 (12.1)	4 (12.9)	
Región VI	2 (6.7)	2 (6.1)	3 (9.7)	
<b>Edema</b>				
Presente	17 (56.7)	9 (27.2)	6 (19.3)	0.005
Ausente	13 (43.3)	24 (72.7)	25 (80.6)	
<b>Presión Arterial<sup>E</sup></b>				
Normal	17 (56.6)	26 (78.8)	25 (80.7)	0.03
Pre hipertensión	1 (3.3)	3 (9)	3 (9.7)	
Hipertensión Arterial (Grado I/ Grado II)	12 (40)	4 (12)	3 (9.7)	
<b>Laboratorios</b>				
Media (Percentil 25%-75%)				
Creatinina sérica (mg/dl)	1.7 (0.8-1.6)	1.34 (0.7-1.2)	1.08 (0.6-1.16)	--
Aclaramiento de Creatinina (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.9 (41-98)	90.2 (61-123)	108.7 (71-142)	--
Proteinuria 24 horas (g/24h)	2.59 (0.5-3)	1.09 (0.5-1.5)	0.89 (0.5-1)	--
<b>Tiempo de Evolución (años)</b>				
Media (Desviación estándar)				
LES	5.9 ±3.3	5.7 ±3.6	5.8 ±3.7	0.17
Nefritis Lúpica	4.7±2.9	3.3±2.4	3.2±2.4	0.36

**A:** Hospital General San Juan de Dios. **B:** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. **C:** Clínicas Privadas de Reumatología. **D:** *Región I* (Metropolitana): Guatemala. *Región II* (Norte): Alta Verapaz y Baja Verapaz. *Región III* (Nororiental): Chiquimula, El Progreso, Izabal y Zacapa. *Región IV* (Suroriental): Jalapa, Jutiapa y Santa Rosa. *Región V* (Central): Chimaltenango, Escuintla y Sacatepéquez. *Región VI* (Suroccidental): Retalhuleu, San Marcos, Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán y Quetzaltenango. *Región VIII* (Petén): Peten. **E:** <120/80 mmHg. Pre hipertensión: 120-39/80-89 mmHg. Grado I: 140-160/90-99 mmHg. Grado II: >160/100 mmHg.

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis Estadísticos.

**Tabla 11.2**

**Estado de la enfermedad/intervención por nefrólogo de pacientes con nefropatía lúpica por institución**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

f(%)	Tipo de Institución N=94			p
	HGSJDD <sup>A</sup> n=30	IGGS <sup>B</sup> n=33	CP <sup>C</sup> n=31	
<b>Estado de la enfermedad</b>				
Recaída	7 (23.3)	14 (42.4)	14 (45.2)	0.2
No Recaída	23 (76.7)	19 (57.6)	17 (54.8)	
<b>Intervención por nefrólogo</b>				
Si	16 (53.3)	12 (36.3)	11 (35.5)	0.3
No	14 (46.7)	21 (63.7)	20 (64.5)	

**A:** Hospital General San Juan de Dios; **B:** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; **C:** Clínicas privadas de reumatología. Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis Estadísticos.

**Tabla 11.3**

**Caracterización de análisis renal, en el Hospital General San Juan de Dios de Dios, de pacientes con nefropatía lúpica**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Pruebas Diagnosticas	Tiempo de Evolución N=30			
	Inicio	6 meses	12 meses	Actual
<b>Media (25-75 percentiles)</b>				
<b>Análisis Séricos</b>				
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.7 (0.8-1.6)	1.5 (0.7-1.7)	1.7 (0.6-1.3)	1.9 (0.6-1.1)
<b>Orina 24 horas</b>				
Proteinuria en 24 horas (g/24horas)	2.6 (0.5-3)	1.2 (0.4-1.07)	1.7 (0.6-1.3)	1.9 (0.6-1.1)
<b>Análisis de Función Renal</b>				
Aclaramiento de Creatinina	76.9 (41-98)	90.1 (53-117)	94.4 (52-131)	90 (62-123)

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis Estadísticos.

**Tabla 11.4**

**Caracterización de análisis renal, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de pacientes con nefropatía lúpica**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Pruebas Diagnosticas	Tiempo de Evolución			
	Inicio	N=33		Actual
Media (25-75 percentiles)		6 meses	12 meses	
<b>Análisis Séricos</b>				
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.3 (0.7-1.2)	1.1 (0.6-0.8)	1.2 (0.6-0.9)	1.3 (0.6-1.1)
<b>Orina 24 horas</b>				
Proteinuria en 24 horas (g/24horas)	1.09 (0.5-1.5)	0.6 (0.1-0.5)	1.2 (0.6-0.9)	1.35 (0.6-1.1)
<b>Análisis de Función Renal</b>				
Aclaramiento de Creatinina	91 (60.5-125)	101.8 (67-125)	93 (71-128)	103 (66-142)

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis Estadísticos.

**Tabla 11.5**

**Caracterización de análisis renal, en clínicas privadas de reumatología, de pacientes con nefropatía lúpica**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

Pruebas Diagnosticas	Tiempo de Evolución			
	Inicio	N=31		Actual
Media (25-75 percentiles)		6 meses	12 meses	
<b>Análisis Séricos</b>				
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.08 (0.6-1.16)	0.79 (0.6-0.8)	0.7 (0.5-0.8)	0.9 (0.6-1)
<b>Orina 24 horas</b>				
Proteinuria en 24 horas (g/24horas)	0.88 (0.5-1)	0.58 (0.2-0.6)	0.7 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1)
<b>Análisis de Función Renal</b>				
Aclaramiento de Creatinina	105 (67-142)	114 (88-155)	113 (74.5-132.5)	111 (69-150)

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis Estadísticos.

**Tabla 11.6**

**Tratamiento inmunorregulador y sustitutivo, en pacientes con nefropatía lúpica, por tipo de institución**

Datos recolectados, de registros clínicos, en Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, de pacientes que consultaron del año 2000 al 2010. Guatemala septiembre 2010.

	Tipo Institución			p
	HGSJDD <sup>A</sup> n=30	IGGS <sup>B</sup> n=33	CP <sup>C</sup> n=31	
<b>Tratamientos Inmunorreguladores (inicio)</b>				
Esteroides orales	29 (96.7)	32 (96.9)	30 (96.7)	0.9
Esteroides Intravenosos	4 (13.3)	4 (12.1)	4 (12.9)	0.9
Ciclofosfamida Intravenosa	24 (80)	20 (60)	18 (58)	0.1
Azatioprina	4 (13.3)	17 (51.5)	19 (61.3)	<0.001
Micofenolato mofetil	--	1 (3.03)	1 (3.2)	0.6
Hidroxicloroquina	22 (73)	22 (66.7)	21 (67.4)	0.8
Metotrexato	8 (23.6)	5 (15)	4 (12.9)	0.3
<b>Tratamiento Sustitutivo (inicio)</b>				
Hemodiálisis	5 (16.7)	1 (3)	--	0.01

**A:** Hospital General San Juan de Dios. **B:** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social **C:** Clínicas Privadas de Reumatología.

Fuente: Boleta de recolección de datos. Análisis estadísticos.