

2 112418
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

ALTERACIONES CLINICO LABORATORIALES TEMPRANAS
ASOCIADAS A NEFROPATIA PROLIFERATIVA EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE LA INFANCIA.

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA: DR. ALEX AMITH TAPIA ESPINOSA

DIRIGIDA POR: DRA. MARIA DEL ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

DR. JOSE D. GAMBOA MARRUFO

MEXICO D.F. SEPTIEMBRE DE 2001.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

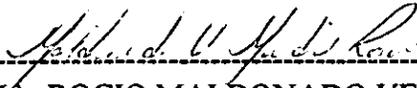


DR ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Jefe del Servicio de Medicina Interna Y Reumatología.

**Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"**



DRA MA. ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ.

Profesor Adjunto al Curso Universitario de Reumatología y Pediatría.

**Jefe del Servicio de Medicina Interna y Reumatología
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

2001

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme dado fortaleza de espíritu para salir adelante.

A mi Esposa Ruth Elizabeth Tuñón y a mi hija Ruth Elizabeth Tapia a quienes amo con todas mis fuerzas y quienes me sirven de inspiración para luchar día a día.

A mi madre Silvia Espinosa viuda de Tapia y a mis hermanos Arkin, Melvin, Arleiny, Osiris y Karina quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional.

A mis maestros del Servicio de Reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez a quienes admiro y respeto mucho.

Al Hospital Infantil de México por haberme acogido en su seno y brindarme sus instalaciones para mi aprendizaje.

INDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Justificación.....	7
III.	Hipótesis.....	7
IV.	Objetivo General.....	8
V.	Objetivo Específicos.....	8
VI.	Tipo de Estudios.....	8
VII.	Criterios de Inclusión.....	8
VIII.	Criterios de Exclusión.....	9
IX.	Métodos.....	9
X.	Análisis Estadístico.....	10
XI.	Consideraciones Éticas.....	10
XII.	Definición de Variables.....	11
XIII.	Resultados	15

XIV. Discusión.....	25
XV. Conclusiones.....	27
XVI. Bibliografía.....	28

ALTERACIONES CLÍNICO LABORATORIALES TEMPRANAS ASOCIADAS A NEFROPATIA PROLIFERATIVA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE LA INFANCIA (LEG)

INTRODUCCIÓN:

Con la introducción de los corticosteroides y agentes inmunosupresores, el pronóstico de los niños con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y nefropatía lúpica ha mejorado de manera importante, así Meislin y Rothfield predijeron una tasa de supervivencia del 20% a los 10 años del inicio de la enfermedad en niños con LEG y enfermedad renal en 1968 (1). A través de los años 70's y 80's, el pronóstico de niños con LEG continuó mejorando (2), así Walravens y Chase reportaron 75% de supervivencia a los 10 años en los niños con LEG con afección renal en 1976 (3). Una frecuencia de supervivencia de más del 80% fue reportada en los inicios de los 80 (3). Para los 90's la frecuencia de supervivencia reportada es del 90% a los 10 años (11).

La enfermedad renal en LEG está asociada a un fuerte predictor de mal pronóstico. La prevalencia de enfermedad renal en 8 grandes estudios de cohorte consistente de 2649 pacientes con LEG, varió del 31 al 65% (4).

La nefritis lúpica está probablemente presente en todos los niños con lupus en algún grado y es el mayor determinante del pronóstico de esta enfermedad. Aproximadamente el 50% (11) a 75% (6) de los niños tienen evidencia de afección renal al momento del diagnóstico. La nefritis lúpica se presenta en al menos 75% (5) u 80% (8) en algún momento de su evolución, es más frecuente y de mayor gravedad en niños que en adultos (5,6), y es la forma de presentación en más del 20% de los pacientes con LEG (15). Aunque los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento han mejorado significativamente el pronóstico, la nefritis lúpica persiste como una importante causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con LEG para lo cual el tratamiento es potencialmente tóxico, prolongado y difícil de llevar a cabo (16).

La evidencia histológica de enfermedad renal puede preceder al desarrollo de cambios en el sedimento urinario por meses (5). La nefritis lúpica es usualmente asintomática, aunque unos pocos niños desarrollen hematuria macroscópica o síndrome nefrótico (5). Los cambios histopatológicos glomerulares se correlacionan en alguna extensión con las características de la enfermedad (5).

La presentación clínica del síndrome nefrótico agudo incluye edema, hipertensión, azoemia, sedimento urinario nefrótico (hematuria, leucocituria, cilindros granulares, cilindros hialinos, cilindros de glóbulos rojos, cilindros leucocitarios), proteinuria, hipocomplementemia (especialmente C3) y altos títulos de AntiDNA) (7). La disminución de los niveles en LEG del complemento puede indicar una activación incipiente de la nefritis lúpica. La evaluación de laboratorio deberá incluir colección urinaria de 24 horas para determinación de proteínas y depuración de creatinina. La hipoalbuminemia con proteinuria significativa (p. ej. excreción de más de 3.5g de proteínas por día) es un componente del síndrome nefrótico y ocurre entre el 13 y 26% de pacientes con nefritis lúpica activa. La hipercolesterolemia es otro marcador y complicación clínica del síndrome nefrótico. La elevación de la creatinina sérica es un signo relativamente tardío y no útil como indicador temprano de mal pronóstico. La disminución de la depuración de creatinina sugiere la necesidad de un tratamiento más vigoroso cuando otras guías de la actividad de la enfermedad son poco confiables.

En un intento por evaluar la nefropatía lúpica subclínica, Almeida y cols. realizaron radioinmunoensayo y biopsia renal a 30 pacientes adultos con LEG sin signos de afección renal (sin sedimento urinario activo, sin proteinuria, y creatinina sérica menor de 1.3mg/dl), sus resultados demostraron una alta prevalencia de GMN IIb y depósitos de inmunoglobulina M en la microscopía por fluorescencia (13).

La biopsia renal es útil en establecer el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad, siendo particularmente útil en pacientes con lupus largamente establecido o en aquellos en que se ha modificado la nefritis por agentes inmunosupresores.

En la nefritis lúpica mesangial rara vez se tiene evidencia de enfermedad renal, aunque puede haber mínima proteinuria y hematuria microscópica. En la GMN proliferativa focal puede haber proteinuria y leve hematuria pero la insuficiencia renal está ausente o es mínima y el síndrome nefrótico es infrecuente. Niños con glomerulonefritis (GMN) difusa tienen hematuria y proteinuria la mayoría de las veces y, en 60%, síndrome nefrótico o insuficiencia renal. La GMN lúpica membranosa se presenta con un síndrome nefrótico persistente y un tercio cursan con hipertensión.

La esclerosis glomerular representa una lesión en estadio final en la que el síndrome nefrótico, la falla renal e hipertensión son frecuentes (5).

El deterioro repentino de la función renal por drogas (anti-inflamatorios no esteroideos o combinaciones de diuréticos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), medios de contraste, trombosis de la vena renal, o nefritis intersticial aguda, podría ocurrir y deberá ser parte del diagnóstico diferencial de azoemia progresiva en un paciente con nefropatía lúpica (7).

En LEG, una autoinmunidad generalizada está presente con auto-anticuerpos dirigidos contra una variedad de componentes propios, y el papel de los anticuerpos en la generación de daño orgánico no está claro. Sólo débiles asociaciones con el locus MHC han sido observadas y las más fuertes se han relacionado con los genes para C4A ó C4B ó con una disminución en la producción del factor de necrosis tumoral. Algunos pacientes con lupus incluso tienen déficits de componentes del complemento, por ejemplo, deficiencia del receptor del complemento CR-1 (8). En un estudio de Reveille J.D. y colaboradores, se demostró la presencia del alelo DRB1- 08 en la población hispana de Texas con LEG, siendo más probable que esta población padezca de enfermedad renal y cardíaca como también de una alto puntaje en la actividad de la enfermedad (9), también se ha demostrado una mayor mortalidad en el sexo masculino con respecto al femenino en la población mexicana (10). La evaluación de un niño con LEG debe incluir la determinación de la presión sanguínea; una tensión arterial elevada sugiere ya sea vasculitis o GMN proliferativa difusa. La hipertensión como un signo de presentación inicial del LEG en la infancia es raro pero se desarrolla en el 40-60% de niños durante el curso de la enfermedad. Las convulsiones pueden ser un síntoma de presentación en niños quienes han desarrollado insuficiencia o falla renal y se presenta con una encefalopatía hipertensiva. La insuficiencia renal crónica y la enfermedad renal en estadio final se desarrolla más frecuentemente en niños hipertensos que en aquellos sin hipertensión sugiriendo que el involucro renal temprano asociado con hipertensión puede ser predictivo de una falla renal posteriormente (11). Baqi y colaboradores (17), Sevinc Emre y colaboradores (16) demostraron una significativa asociación de progresión de la enfermedad a estadio terminal y la sobrevida del paciente con un elevado nivel de creatinina sérica, hipertensión arterial persistente, hipocomplementemia C3, nefropatía lúpica clase IV y síndrome nefrótico.

La enfermedad renal puede ser definida histopatológicamente mediante material obtenido para biopsia renal y evaluada por microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. La clasificación más ampliamente utilizada de la nefritis lúpica es la siguiente (4) (7):

1. Clase I - Histología normal o de cambios mínimos: las biopsias en esta clase muestran muy pocos o ningún cambio por microscopías de luz, inmunofluorescencia ó electrónica.

2. Clase II - Mesangial: Las anomalías en esta clase están limitadas al mesangio. Dos subgrupos de enfermedad mesangial están incluidos en esta clase de nefritis lúpica: II a- glomérulo normal por microscopía de luz, con depósitos de complejos inmunes mesangiales, por microscopía electrónica o de fluorescencia- y IIb- celularidad y/o matriz mesangial incrementada, en adición a depósitos mesangiales. En el caso de enfermedad mesangial, es difícil distinguir lesiones mesangiales tempranas que están en transición a clases ominosas de nefritis lúpica de aquellas lesiones mesangiales que reflejan una nefropatía cualitativamente leve y estable.

3. Clase III - Glomerulonefritis Proliferativa Focal: Las lesiones en esta categoría exhiben obliteración de menos de la mitad de las nefronas. La afectación segmentaria es característica, pero no invariable. La lesión predominante que alcanza el espacio capilar glomerular es la hiper celularidad debido al incrementado número de células mesangiales, endoteliales, y/o células hematógenas infiltrantes. Las lesiones inflamatorias activas incluyen karyorrhexis, necrosis fibrinoide, adhesiones a la cápsula de Bowman, medias lunas celulares e infiltrados inflamatorios intersticiales.

4. Clase IV - Glomerulonefritis Proliferativa Difusa: Esta categoría está caracterizada por marcada hiper celularidad, necrosis, esclerosis y engrosamiento de asas capilares la cual lleva a extensa obliteración de asas capilares en más de la mitad del glomérulo. La afectación global del glomérulo es más frecuente que en la enfermedad focal, pero el patrón casi nunca es uniforme.

Los estudios de inmunofluorescencia típicamente muestran depósito de inmunoglobulinas, componentes del complemento, y ocasionalmente fibrina tanto en la glomerulonefritis proliferativa focal y difusa. La microscopía electrónica de las biopsias clases III y IV muestran depósitos mesangiales, paramesangiales, y subendoteliales característicos. Sin embargo los depósitos subendoteliales e intramembranosos incluso son frecuentes cuando estas enfermedades son modificadas por el tratamiento.

5. Clase V - Nefropatía Membranosa: El engrosamiento regular de las paredes capilares periféricas del glomérulo es la marca de esta clase de nefropatía lúpica. La nefropatía membranosa temprana, puede tener inicialmente una apariencia normal, mientras las lesiones membranosas más desarrolladas es relativamente fácil de identificar en la microscopía de luz. El engrosamiento del asa

capilar tiene una apariencia rígida. Pocas veces este tipo de nefropatía se presenta como nefropatía membranosa pura.

La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares finos, extensos de inmunoglobulinas y usualmente menos depósitos de componentes del complemento a lo largo de las asas capilares y el mesangio. Por microscopía electrónica, la nefropatía membranosa muestra mayormente depósitos subepiteliales, membranosos y de complejos inmunes mesangiales.

6. Clase VI - Esclerosis Glomerular: La glomeruloesclerosis segmentaria en la ausencia de enfermedad membranoproliferativa extensa o nefritis intersticial, puede no ser un hallazgo ominoso, sin embargo lesiones escleróticas extensas indican un pobre pronóstico.

Aunque claramente, no sin excepción, hay una correlación entre el tipo histopatológico de la enfermedad renal lúpica y las características clínicas antes mencionadas. La nefritis lúpica mesangial está acompañada por hallazgos diagnósticos normales o con un grado leve de proteinuria, pero típicamente ausencia de hipertensión arterial o de sedimento urinario anormal. La glomerulonefritis lúpica proliferativa focal o difusa están frecuentemente asociadas con el peor pronóstico para supervivencia renal y pueden estar acompañadas por síndrome nefrótico, hipertensión significativa y anomalías en el sedimento urinario. La nefritis lúpica membranosa presenta frecuentemente proteinuria de moderado a alto grado, usualmente sedimento urinario anormal en la ausencia de hipertensión arterial. En resumen, la nefropatía mesangial está generalmente asociada con un excelente pronóstico, mientras la nefropatía lúpica proliferativa, especialmente la variante difusa, está frecuentemente caracterizada por hipertensión, cristales de células rojas y significativo deterioro de la función renal. Un síndrome nefrótico en la ausencia de hipertensión arterial, sedimento urinario activo ó significativa hipocomplementemia, sugiere la variante membranosa de la nefropatía lúpica. La Nefropatía membranosa está asociada con un buen pronóstico y relativa preservación de la función renal, sin embargo, en la presencia de proteinuria persistente en rango nefrótico, la nefropatía lúpica membranosa puede, en efecto, llevar a pérdida de la función renal y a estadio final de la enfermedad.

La biopsia renal puede estar indicada cuando los hallazgos clínicos son indeterminados y se requiere la evidencia objetiva de nefritis lúpica activa previo al inicio del tratamiento. Más frecuentemente una biopsia renal se requiere para determinar si el tratamiento agresivo con citotóxicos es necesario (4).

Finalmente, si hay pérdida de la función renal, la biopsia podría ayudar a distinguir a un paciente con elevado índice de actividad pero con baja a moderada cronicidad, como un excelente candidato para tratamiento inmunosupresor de un paciente con una moderada a alta cronicidad en quien la probabilidad de reversibilidad es muy baja para justificar terapia inmunosupresora adicional (4).

Aunque la biopsia renal es un procedimiento relativamente seguro, el número de complicaciones en cada centro está en relación con la experiencia del encargado de realizar la biopsia, con el buen estado del equipo, y con la tecnología empleada para la localización del riñón; estos factores reducen las complicaciones y sobre todo la gravedad de las mismas. En todos los casos es de esperarse eritrocituria microscópica por lo menos en la primera orina producida después de haberse practicado la biopsia. En cambio la hematuria macroscópica que ocurre en 1 a 3% de los casos puede persistir por más de tres días y requerir transfusión de sangre (14).

|

La presencia de hematoma perirrenal se descubre clínicamente en 1.5% de los casos; con USG asciende de 13 a 64%, y con centelleografía hasta 60 a 90% de los casos. Se informa frecuencia de fistula arteriovenosa renal en 6 a 18% de los casos, e índice de muertes de 0.1% relacionadas directamente con la biopsia (14).

JUSTIFICACION:

La frecuencia de Nefritis lúpica en pacientes pediátricos afectados por LEGI se presenta en al menos 75 (5) a 80% (8) de los pacientes en algún momento de su evolución y se ha concluido que es de mayor gravedad en niños que en adultos (5) (6).

Se sabe que la evidencia histológica de enfermedad renal puede preceder al desarrollo de cambios en el sedimento urinario por meses (5). Sin embargo para tomar decisiones terapéuticas tempranas es necesario sospechar e identificar indicios de estos cambios ya que la nefritis lúpica es usualmente asintomática en las etapas iniciales, aunque unos pocos niños desarrollan hematuria macroscópica o síndrome nefrótico. Los cambios histopatológicos glomerulares se correlacionan en alguna extensión con las características de la enfermedad. Por otro lado tendrá que tomarse en cuenta que en nuestro medio el retraso en el diagnóstico de la enfermedad va desde meses hasta 2 años, los cambios a nivel renal, tendrían que ser buscados de manera acuciosa desde la primera evaluación de los pacientes.

Identificar alteraciones clínico laboratoriales tempranas que se asocien a glomerulonefritis tipos III y IV, permitirá planear protocolos de estudio y tratamiento oportunos para mejorar el pronóstico de los pacientes con LEGI.

HIPOTESIS:

Existen alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas mínimas asociadas a glomerulonefritis lúpica proliferativa tipo III y IV.

JUSTIFICACION:

La frecuencia de Nefritis lúpica en pacientes pediátricos afectados por LEGI se presenta en al menos 75 (5) a 80% (8) de los pacientes en algún momento de su evolución y se ha concluido que es de mayor gravedad en niños que en adultos (5) (6).

Se sabe que la evidencia histológica de enfermedad renal puede preceder al desarrollo de cambios en el sedimento urinario por meses (5). Sin embargo para tomar decisiones terapéuticas tempranas es necesario sospechar e identificar indicios de estos cambios ya que la nefritis lúpica es usualmente asintomática en las etapas iniciales, aunque unos pocos niños desarrollan hematuria macroscópica o síndrome nefrótico. Los cambios histopatológicos glomerulares se correlacionan en alguna extensión con las características de la enfermedad. Por otro lado tendrá que tomarse en cuenta que en nuestro medio el retraso en el diagnóstico de la enfermedad va desde meses hasta 2 años, los cambios a nivel renal, tendrían que ser buscados de manera acuciosa desde la primera evaluación de los pacientes.

Identificar alteraciones clínico laboratoriales tempranas que se asocien a glomerulonefritis tipos III y IV, permitirá planear protocolos de estudio y tratamiento oportunos para mejorar el pronóstico de los pacientes con LEGI.

HIPOTESIS:

Existen alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas mínimas asociadas a glomerulonefritis lúpica proliferativa tipo III y IV.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar las alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas asociadas a glomerulonefritis lupica proliferativa tipos III y IV.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar las alteraciones mas frecuentes del sedimento urinario, tempranas, asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV

2. Identificar otras variables clínicas y paraclínicas incipientes que estén asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR).

2. Edad \leq de 18 años.

3. De \leq 3 meses de evolución con signos y síntomas o alteración laboratorial relacionados con afección renal.

4. Con diagnóstico de Glomerulonefritis secundario a LEGI confirmado por biopsia

5. Con determinaciones de examen general de orina y química sanguínea durante los tres meses previos a la biopsia renal.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar las alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas asociadas a glomerulonefritis lúpica proliferativa tipos III y IV.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar las alteraciones mas frecuentes del sedimento urinario, tempranas, asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV

2. Identificar otras variables clínicas y paraclinicas incipientes que estén asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR).

2. Edad \leq de 18 años.

3. De \leq 3 meses de evolución con signos y síntomas o alteración laboratorial relacionados con afección renal.

4. Con diagnóstico de Glomerulonefritis secundario a LEGI confirmado por biopsia

5. Con determinaciones de examen general de orina y química sanguínea durante los tres meses previos a la biopsia renal.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar las alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas asociadas a glomerulonefritis lupica proliferativa tipos III y IV.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar las alteraciones mas frecuentes del sedimento urinario, tempranas, asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV

2. Identificar otras variables clínicas y paraclínicas incipientes que estén asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR).

2. Edad \leq de 18 años.

3. De \leq 3 meses de evolución con signos y síntomas o alteración laboratorial relacionados con afección renal.

4. Con diagnóstico de Glomerulonefritis secundario a LEGI confirmado por biopsia

5. Con determinaciones de examen general de orina y química sanguínea durante los tres meses previos a la biopsia renal.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar las alteraciones clínicas y en el sedimento urinario tempranas asociadas a glomerulonefritis lupica proliferativa tipos III y IV.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar las alteraciones mas frecuentes del sedimento urinario, tempranas, asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV

2. Identificar otras variables clínicas y paraclínicas incipientes que estén asociadas a Glomerulonefritis proliferativa Tipo III y IV.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR).

2. Edad \leq de 18 años.

3. De \leq 3 meses de evolución con signos y síntomas o alteración laboratorial relacionados con afección renal.

4. Con diagnóstico de Glomerulonefritis secundario a LEGI confirmado por biopsia

5. Con determinaciones de examen general de orina y química sanguínea durante los tres meses previos a la biopsia renal.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.Diagnóstico de nefropatía no secundaria a LEGI.

2.Expedientes con información incompleta.

METODOS:

1.Se identificarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica confirmada por biopsia renal. Que cumplan con el menos 4 criterios de clasificación de ACR para LEG

2.Se recabará información demográfica y clínica al inicio (durante los primeros tres meses), y durante la evolución de la enfermedad (> 3 meses de evolución), para completar el instrumento de recolección de datos que se muestra en el Anexo 2.

3.Se recabará información clínica y de laboratorio asociada a afectación renal durante los primeros tres meses previos al diagnóstico de nefropatía por biopsia (ver Anexo 2.).

4.Los estudios de laboratorio registrados serán: Biometría hemática, velocidad sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva, urea y creatinina sanguínea, uroanálisis, depuración de creatinina en orina de 24 hrs, proteínas en orina de 24 hrs, anticuerpos antinucleares, antiDNA, C3 y C4, y/o anticuerpos anticardiolipina, que se hayan llevado a cabo durante los primeros tres meses previos al diagnóstico de nefropatía por biopsia. (ver Anexo 2).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Diagnóstico de nefropatía no secundaria a LEGI.

2. Expedientes con información incompleta.

METODOS:

1. Se identificarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica confirmada por biopsia renal. Que cumplan con el menos 4 criterios de clasificación de ACR para LEG

2. Se recabará información demográfica y clínica al inicio (durante los primeros tres meses), y durante la evolución de la enfermedad (> 3 meses de evolución), para completar el instrumento de recolección de datos que se muestra en el Anexo 2.

3. Se recabará información clínica y de laboratorio asociada a afectación renal durante los primeros tres meses previos al diagnóstico de nefropatía por biopsia (ver Anexo 2.).

4. Los estudios de laboratorio registrados serán: Biometría hemática, velocidad sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva, urea y creatinina sanguínea, uroanálisis, depuración de creatinina en orina de 24 hrs, proteínas en orina de 24 hrs, anticuerpos antinucleares, antiDNA, C3 y C4, y/o anticuerpos anticardiolipina, que se hayan llevado a cabo durante los primeros tres meses previos al diagnóstico de nefropatía por biopsia. (ver Anexo 2).

ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresarán con medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias.

CONSIDERACIONES ETICAS

No requiere por tratarse de estudio retrospectivo cuya fuente de información primaria son expedientes clínicos.

/

ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresarán con medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias.

CONSIDERACIONES ETICAS

No requiere por tratarse de estudio retrospectivo cuya fuente de información primaria son expedientes clínicos.

/

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Edad: Se consignará en años actualizada a la fecha de aplicación del instrumento de recolección de datos la cual será considerada como actual, también se calculará la edad el momento del diagnóstico de LEG, la del inicio de manifestaciones de afección renal y de la biopsia.

Sexo: Será captada subrayando: en caso de femenino (FEM) y (MÁSC) en caso masculino.

Escolaridad: Será recabada como el número total de años escolares completos que fueron cursados

Manifestaciones clínicas iniciales (primeros tres meses): Serán captadas asentando en las casillas correspondientes el número que corresponde a las enunciadas en este apartado estableciendo su presencia bajo la definición operacional presente según la ACR y en el caso de hipertensión arterial los valores de la misma superior a los valores percentiles considerados como normales para una persona en relación con su sexo, edad, peso y talla.

Manifestaciones clínicas durante el curso (después de tres meses): Serán captados asentando en las casillas correspondientes el número que corresponde a las enunciadas en este apartado estableciendo su presencia bajo la definición operacional presente según la ACR y en el caso de hipertensión arterial los valores de la misma superior a los valores percentiles considerados como normales para una persona en relación con su sexo, edad, peso y talla.

Manifestaciones clínicas iniciales y durante la evolución: Son aquellas que se presentan tanto al inicio como durante la evolución de la enfermedad

Alteraciones laboratoriales iniciales (primeros tres meses): Se asentarán en la casilla correspondiente el número que corresponda, aceptando como presentes si cumplen con la definición según la ACR.

Alteraciones laboratoriales durante el curso (después de tres meses): Se asentarán en la casilla correspondiente el número que corresponda, aceptando como presentes si cumplen con la definición según la ACR.

Alteraciones laboratoriales al inicio/evolución: se presentan tanto al inicio como durante la evolución del LEG.

Alteraciones tempranas de nefritis lúpica: Se tomarán como presentes las alteraciones clínicas y laboratoriales asociadas a nefropatía lúpica en los tres meses previos a la biopsia renal que cumplan con las definiciones operacionales establecidas.

Alteraciones serológicas iniciadas: Se tomarán como presentes las determinaciones de Anti-dsDNA, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticardiolipinas IgM (AcACLIgM) y anticardiolipinas IgG (AcACLIgG), Complemento C3 y Complemento C4 al inicio del diagnóstico de LEG.

Alteraciones serológicas al momento de la biopsia renal: Se tomarán como presentes las determinaciones de Anti-dsDNA, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG y C3, C4 al momento de la biopsia renal

Biopsia Renal: Será recabada:

La fecha de realización de la biopsia renal.

El Tipo histológico será recabada del informe por escrito reportado por patología y corresponderá a la clasificación de daño renal avelado por la OMS.

El Índice de actividad se obtendrá del informe por escrito emitido por patología que corresponda a este enunciado de manera numérica.

El Índice de cronicidad se obtendrá del informe por escrito emitido por patología que corresponda a este enunciado de manera numérica.

SLEDAI /MEX Será asentada la puntuación total alcanzada según el instrumento de SLEDAI-MEX. Ver anexo 2

Hemoglobina (Hb) asentada en g/dl según se documente en examen de laboratorio. Valores Normales para el promedio de edad de los pacientes tanto al momento del diagnóstico (basal) como al de la biopsia renal :13 a 15.5g/dl

LEU Leucocitos asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio. menos de 4,000 leucocitos/mm³.

LIN Linfocitos asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio. Linfopenia: menos de 1500 linfocitos/mm³

Plaq Plaquetas asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio

VSG Velocidad de sedimentación globular asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio

Hipertensión arterial: Elevación persistente de la presión arterial, superior a los valores percentiles considerados como normales para una persona en relación con su sexo, edad, peso y talla documentada en el expediente

Oliguria: Emisión de volúmenes de orina inferiores a 12ml/hora/m² de superficie corporal documentada en el expediente

EGO. Examen general de Orina asentada en número correspondiente a la alteración presente según se documente en examen de laboratorio previo como corresponde 1. Leucocituria (presencia de más de 5 leucocitos/campo o mas de 2000xmm³), 2. Eritrocituria (más de 5 eritrocitos/campo o más de 800xmm³), 3. Albuminuria (Presencia de albúmina en el examen general de orina, determinada mediante Dipstick, igual a mayor a 1+), 4. Cilindros hialinos, granulosos, eritrocitarios, leucocitarios en el EGO

Urea en mg/dl según se documente en el examen de laboratorio. Valor normal: 7 – 22mg/dl

Cr/S: Creatinina sérica acantada en mg/dl según se documente en examen de laboratorio. Valor Normal para el promedio de edad de los pacientes del estudio al momento de la biopsia renal: 0.5 a 1.0mg/dl.

Dep. creat. Depuración de creatinina acantada en ml/min/m² superficie corporal según se documente en examen de laboratorio. Valor Normal: 89 a 165ml/mi/m² S.C.

Proteinuria en orina de 24 horas g/L documentada en las recolecciones urinarias de 24hrs. Proteinuria: mayor de 0.5g/día

Proteinuria en orina de 24 horas mg/hora/m² S.C.: valor calculado que resulta de dividir dividir gramos de proteínas en orina de 24 horas entre el tiempo y la superficie corporal del paciente. Su valor es considerado normal si el resultado es igual o menor a 4mg/m²/hr, leve si los rangos oscilan de más de 4 a 10mg/m²/hr, significativa si van de más de 10 a menos de 40mg/m²hr y proteinuria en rango nefrótico con valores iguales o mayores a 40mg/m²/hora.

Presentación aislada: se refiere cuando alguna de las variables clínicas ó hematológicas asociadas a nefropatía lúpica se presenta en una sola determinación en los tres meses previos a la realización de la biopsia renal.

Presentación persistente: se refiere a la variable clínica ó hematológica asociada a nefropatía lúpica que se presenta en al menos dos determinaciones en los tres meses previos a la biopsia renal.

RESULTADOS

Se revisaron 30 expedientes de pacientes con diagnóstico de LEGI de acuerdo a los criterios del CAR, con edad < 18 años y con N.L. proliferativa tipo III y IV comprobadas por biopsia.

25 pacientes (83.3%) son del sexo femenino. La edad promedio al inicio de la enfermedad fué de 10.8 ± 3.0 años, al diagnóstico de 11.4 ± 2.7 años, al inicio de las manifestaciones renales de 11.3 ± 2.7 años, mientras que la edad promedio al momento de la biopsia renal fué de 11.5 ± 2.6 años. Ver cuadro #1

Para el sexo femenino, el promedio del SLEDAI-MEX al Dx. De LEGI fué de 12.6 ± 3.3 puntos, al diagnóstico de nefropatía lúpica por biopsia de 11.2 ± 3.6 puntos, mientras que para el sexo masculino el SLEDAI-MEX al diagnóstico fué de 9.8 ± 2.0 puntos y a la biopsia de 9.0 ± 2.5 puntos. Para el grupo total (fem. y masc.), el SLEDAI-MEX al diagnóstico fué de 12.1 ± 3.3 puntos y al momento de la biopsia de 10.8 ± 3.5 puntos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que más frecuentemente se encontraron tanto al inicio, evolución, como al inicio/evolución de la enfermedad fueron las siguientes: fatiga en 27 pacientes (90%), exantema malar en 23 (76.7%), fotosensibilidad en 19 (63.4%), vasculitis cutánea en 19 (63.4%) y mioartralgias en 19 (63.4%). Se observa que las manifestaciones generales y a nivel del sistema músculoesquelético y en piel son las más frecuentes en nuestros pacientes con LEG y nefropatía proliferativa. Ver cuadro #2.

La frecuencia de positividad para los ANA, tanto al momento del diagnóstico (96.7% = 29 pacientes) como al de la biopsia renal (83.3% = 25 pacientes), fueron superiores al 80%, mientras que para el Anti-DNA tanto al Dx. (83.3% = 25 pacientes) como al momento de la biopsia (70% = 21 pacientes) las frecuencias fueron superiores al 70%. La frecuencia de hipocomplementemia C3 al momento del diagnóstico (96.7% = 29 pacientes) es mayor que el de la hipocomplementemia C4

(83.3% = 25pacientes) o igual sucede con la hipocomplementemia C3 (80.0% = 24pacientes) vs la hipocomplementemia C4 (76.7% = 23 pacientes) al momento de la biopsia. Ver cuadros #3 y 4.

En el cuadro #4, podemos observar que el valor promedio \pm SD de la hemoglobina para ambos sexos como para el grupo total (masculino + femenino), se encuentran por debajo de los límites normales siendo esto más evidente en el sexo femenino. Los leucocitos presentan, tanto a nivel basal como al momento de la biopsia, un promedio \pm SD mayor para el sexo masculino con respecto al femenino de aproximadamente 1000 y 1280 leucos/mm³ respectivamente. Contrariamente a los valores promedios de la Hb y los leucocitos, los linfocitos presentan valores promedios menores en el sexo masculino con respecto al femenino, tanto al Dx. de LEG como en la biopsia renal, de aproximadamente 500 y 750 linfos/mm³ respectivamente. Los valores promedios de las plaquetas se aprecian menores en el sexo masculino. Para el grupo total (femenino y masculino), el valor promedio y la mediana de los leucocitos, linfocitos y plaquetas están en límites normales, no así la mediana de los linfocitos que evidencia linfopenia. |

En cuanto a las alteraciones clínicas asociadas a Nefritis Lúpica (N.L.), el edema de miembros inferiores, tanto de manera aislada como también de manera persistente, fue el que más se presentó, con una frecuencia del 33.4%, el edema bipalpebral en 23.4%, la HTAS en 20%, y la disminución del volumen urinario en 6.7%.

Dentro de las manifestaciones laboratoriales del sedimento urinario, las que se presentaron con mayor frecuencia tanto de manera aislada como persistentemente fueron las siguientes: la eritrocituria en 26 pacientes (86.7%), la albuminuria en 24 pacientes (80%) y la leucocituria en 17 pacientes (56.6%). La cilindruria se presentó exclusivamente de manera aislada, siendo lo más frecuente los cilindros granulosos que se presentaron en el 73.3% de los pacientes.

En cuanto a las pruebas de función renal los niveles de urea fueron los que se encontraron elevados con mayor frecuencia, tanto aislada como persistentemente en 25 pacientes (83.3%).

En cuanto a la creatinina sérica, 18 pacientes presentaron valores normales de la misma, dos presentaron niveles de creatinina sérica entre 1.0 y 2.0 mg/dl y 10 valores superiores a 2.0mg/dl (12 de 30 pacientes, o sea el 40%, presentaron creatinina sérica elevada). De los 10 pacientes que contaron con resultados de depuración de creatinina, 6 tuvieron valores por debajo de límites normales.

La proteinuria en g/L/24horas se presentó de manera aislada y de manera persistente en 16 pacientes (53.4%)

Mientras que la proteinuria determinada en mg/hora/m² S.C. se presentó en el 76.6% de los pacientes tanto de manera aislada como persistente.

En cuanto al tratamiento médico implementado, el 100% de los pacientes fue manejado con PDN a dosis de 2mg/kg/día previo a la realización de la biopsia renal y en todos los pacientes el reporte de la biopsia condujo a una decisión terapéutica que fue el de incluirlos al esquema de Lehman (19) (modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez) de pulsos CFM.

CUADRO #1**PROMEDIO, MEDIANA, MODA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA EDAD AL****INICIO DE LAS MANIFESTACIONES Y DEL DIAGNOSTICO DE LEGI, Y AL****INICIO DE MANIFESTACIONES RENALES Y DE LA BIOPSIA RENAL.**

	1	2	3	4
Nº PACIENTES	30	30	30	30
PROMEDIO	10.9	11.4	11.3	11.5
MEDIANA	11.1	12.0	11.5	12.0
MODA	9.1	9.1 ^a	9.1 ^a	10.0
DESVIACION ESTANDAR	3.1	2.7	2.7	2.7

*Múltiples modas existen, el valor más pequeño se muestra. 1: Edad al inicio de las manifestaciones de LEG; 2: Edad al diagnóstico de LEG; 3: edad al inicio de manifestaciones renales de LEG; 4: Edad a la biopsia de LEG.

CUADRO #2

MANIFESTACIONES CLINICAS Y HEMATOLOGICAS AL INICIO (MENOR O IGUAL

A 3 MESES) O DURANTE LA EVOLUCION (MAS DE 3 MESES) DE LEGI.

MANIFESTACIÓN CLÍNICO LABORATORIAL	AL INICIO	EN LA EVOLUCIÓN	AL INICIO Y EVOLUCIÓN	AUSENTE
	PACIENTES (%)	PACIENTES (%)	PACIENTES (%)	PACIENTES (%)
FATIGA	21 (70)	0	6 (20)	3 (10.0)
PERDIDA DE PESO	12 (40)	0	2 (6.7)	7 (23.3)
EXANTEMA MALAR	3 (10)	5 (16.7)	15 (50)	7 (23.3)
FOTOSENSIBILIDAD	8 (26.7)	4 (13.3)	7 (23.3)	11 (36.7)
VASCULITIS CUTÁNEA	5 (16.7)	8 (26.7)	6 (20.0)	11 (36.7)
ARTRITIS	10 (33.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	16 (53.3)
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES				
-PERICARDITIS	2 (6.7)	1 (3.3)	0	27 (90)
-DERRAME PERICARDICO	5 (16.7)	1 (3.3)	0	24 (80.0)
-MIOCARDITIS	0	1 (3.3)	0	29 (96.7)
-ENDOCARDITIS	0	1 (3.3)	0	29 (96.7)
TROMBOSIS VENOSA	1 (3.3)	1 (3.3)	0	28 (93.3)
TROMBOSIS ARTERIAL	1 (3.3)	0	1 (3.3)	28 (93.3)
HEPATOMEGALIA	2 (6.7)	0	2 (6.7)	26 (86.7)
ESPLENOMEGALIA	2 (6.7)	0	1 (3.3)	27 (90.0)
LINFADENOPATIA	7 (23.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	20 (66.7)
FENOM. RAYNAUD	1 (3.3)	7 (23.3)	5 (16.7)	17 (56.7)
FIEBRE	16 (53.3)	7 (23.3)	5 (17.7)	11 (36.7)
MIOARTRALGIAS	9 (30.0)	1 (3.3)	9 (30.0)	11 (36.7)
ULCERAS ORALES	8 (26.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	20 (66.7)



ALOPECIA	8 (26.7)	1 (3.3)	7 (23.3)	14 (46.7)
MIOSITIS	0	1 (3.3)	0	29 (96.7)
MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS				
-CONVULSIONES	0	2 (6.7)	0	28 (93.3)
-PSICOSIS	1 (3.3)	2 (6.7)	0	27 (90.0)
-COREA	0	0	0	30 (100)
-PARALISIS PARES CRANEALES	0	0	0	30 (100)
-NEUROPATIA PERI FERICA	0	0	0	30.0 (100)
MANIFESTACIONES PULMONARES				
-PLEURITIS	1 (3.3)	0	0	29 (96.7)
-DERRAME PLEURAL	6 (20.0)	0	1 (3.3)	23 (76.7)
-NEUMONITIS	1 (3.3)	0	0	29 (96.7)
-HTA PULMONAR	0	0	1 (3.3)	29 (96.7)
HEMATOLOGICO				
-LEUCOPENIA	1 (3.3)	7 (23.3)	6 (20.0)	16 (53.3)
-LINFOPENIA	1 (3.3)	6 (20.0)	22 (73.3)	1(3.3)
-TROMBOCITOPENIA	7 (23.3)	4 (13.3)	0	19 (63.3)
-A. HEMOLITICA	7 (23.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	19 (63.3)

CUADRO # 3

PERFIL INMUNOLOGICO AL DIAGNOSTICO DE LEGI

ANTICUERPOS	NEGATIVO	POSITIVO	NO REALIZADO
	# PACIENTES (%)	# PACIENTES (%)	# PACIENTES (%)
ANA	1 (3.3)	29 (96.7)	0
AntiDNA	3 (10.0)	25 (83.3)	4 (13.3)
AcACLIgM	0	5 (16.7)	25 (83.3)
AcACLIgG	0	7 (23.3)	23 (76.7)
C3	*0	**29 (96.7)	1 (3.3)
C4	*4 (13.3)	**25 (83.3)	1 (3.3)

*Complemento en valores normales, **Hipocomplementemia, AcACLIgM: anticuerpos anticardiolipinas IgM. AcACLIgG: anticuerpos anticardiolipinas IgG

CUADRO # 4

PERFIL INMUNOLOGICO AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL

ANTICUERPOS	NEGATIVO	POSITIVO	NO REALIZADO
	# PACIENTES (%)	# PACIENTES (%)	# PACIENTES (%)
ANA	1 (3.3)	25 (83.3)	4 (13.3)
AntiDNA	3 (10.0)	21 (70.0)	6 (20.0)
AcACLIgM	0	4 (13.3)	26 (86.7)
AcACLIgG	0	5 (16.7)	25 (83.3)
C3	*1 (3.3)	**24 (80.0)	5 (16.7)
C4	*2 (6.7)	**23 (76.7)	5 (16.7)

*Complemento en valores normales, **Hipocomplementemia, AcACLIgM: anticuerpos anticardiolipinas, IgMAcACLIgG: anticuerpos anticardiolipinas IgG

CUADRO # 5

ALTERACIONES LABORATORIALES ASOCIADAS A NEFROPATIA LUPICA

EN PACIENTES CON LEGI (ALTERACIONES EN LA BOMETRIA HEMATICA)

SEXO	HEMOG 0	HEMOG 1	LEUCOS 0	LEUCOS 1	LINFOS 0	LINFOS 1	*PLAC 0	*PLAC 1
FEMEN. No.	25	25	25	25	25	25	25	25
PROMEDIO	10.3	11.1	7048.0	8017.6	1687.7	1741.7	233.4	440.8
MEDIANA	10.6	10.9	5500.0	8500.0	1452.0	1462.0	230.0	312.0
%	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3
DESVIACION ESTANDAR	1.6	1.8	5567.8	4049.4	1411.5	1312.7	113.1	748.1
MASC. N	5	5	5	5	5	5	5	5
PROMEDIO	11.1	12.2	8060.0	9280.0	1150.0	973.0	186.8	244.6
MEDIANA	9.6	12.0	6200.0	9300.0	1230.0	904.0	174.0	233.0
%	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
DESVIACION ESTANDAR	2.9	2.8	3846.2	1949.8	274.1	532.5	68.1	104.8
TOTAL N	30	30	30	30	30	30	30	30
PROMEDIO	10.5	11.3	7216.6	8228.0	1598.1	1613.6	225.6	408.1
MEDIANA	10.4	11.1	5600.0	8850.0	1350.0	1246.0	223.0	304.5
%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
DESVIACION ESTANDAR	1.9	2.0	3846.6	3784.6	1304.2	1245.1	107.4	685.6

0 = AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (BASAL), 1 = AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL, LOS VALORES DEL PROMEDIO, DE LA MEDIANA Y DE LA DESVIACION ESTANDAR DE LAS PLAQUETAS SON EXPRESADAS EN VALORES DE 10 ELEVADA A LA TERCERA POTENCIA.

CUADRO #6

ALTERACIONES CLINICO LABORATORIALES ASOCIADAS A NEFROPATIA PROLIFERATIVA EN PACIENTES CON LEGI (DATOS RENALES)

	AUSENTE	PERSISTENTE	AISLADO	SE DESCONOCE	TOTAL
	FRECUENCIA (%)				
EDEMA BIPAL-PEBRAL	23 (76.7)	2 (6.7)	5 (16.7)		30 (100)
EDEMA MIEMBROS INF.	20 (66.7)	5 (16.7)	5 (16.7)		30 (100)
HTAS	24 (80)	2 (6.7)	4 (13.3)		30 (100)
↓VOLUMEN URINARIO	28 (93.3)		2 (6.7)		30 (100)
LEUCOCITURIA	13 (43.3)	4 (13.3)	13 (43.3)		30 (100)
ERITROCITURIA	4 (13.3)	8 (26.7)	18 (60.0)		30 (100)
ALBUMINURIA	6 (20.0)	7 (23.0)	17 (56.7)		30 (100)
CIL. HALINOS	14 (46.7)		16 (53.3)		30 (100)
CILINDROS	8 (26.7)		22 (73.3)		30 (100)

GRANULOSOS					
CILINDROS ERITROCITA- RIOS	19 (63.3)		11 (36.7)		30 (100)
CILINDROS. LEUCOCITA- RIOS	21 (70.0)		9 (30.0)		30 (100)
UREA	1 (3.3)	4 (13.3)	21 (70.0)	4 (13.3)	30 (100)
DEP. CREATININA	4 (13.3)		6 (20.0)	19 (63.3)	30 (100)
PROTEINURIA (G/DL)EN 24 HORAS	9 (30.0)	2 (6.7)	14 (46.7)	5 (16.7)	30 (100)
PROTEINURIA (MG/M2/HR)	4 (13.3)	4 (13.3)	19 (63.3)	3 (10.0)	30 (100)

DISCUSION

En los pacientes de nuestro estudio se evidenció un retraso en el diagnóstico del LEGI de 0.5 años (6 meses) y si recalcamos que la nefritis lúpica se presenta en al menos 75% (5) u 80% (8) en algún momento de la evolución del LEGI, podemos extrapolar estos resultados a todos nuestros pacientes con LEG y señalar que existe un retraso global en nuestros pacientes con LEGI de 6 meses; esto se podría explicar por el hecho de que somos un hospital de referencia nacional.

Datos significativos de enfermedad renal usualmente se desarrollan en los dos primeros años después del inicio de LEG (5), y así se documentó con nuestros pacientes. Se observó, además, una relación femenino : masculino de 5 : 1 en cuanto a GMN proliferativa se refiere.

Al analizar el puntaje del SLEDAI-MEX tanto al momento del diagnóstico como al momento de la biopsia renal, podemos apreciar valores promedios, para la población total, por arriba de los 10 puntos lo que indica un cuadro de LEG activo. McLaughlin et al (18) concluyeron que la magnitud del riesgo relativo demostró que los indicadores de enfermedad renal (nivel sérico de creatinina) eran fuertes predictores de mortalidad y que la presencia de enfermedad activa (v.g. altos puntajes de SLEDAI) eran predictores más débiles, pero aún significativos indicadores de riesgo. Incluso notó que el SLEDAI y la creatinina sérica no son independientes debido a que las manifestaciones renales (v.g., cilindros, hematuria, proteinuria) son componentes del SLEDAI y la creatinina sérica es uno de las medidas estándares de la función renal.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas fueron los síntomas y signos constitucionales, músculoesqueléticos y cutáneos, siendo estos resultados similares a los reportados en otros estudios (5). Las manifestaciones clínicas relacionadas a visceromegalia, linfadenopatía, serositis difieren de la literatura ya que en nuestros pacientes se presentaron con una frecuencia más baja (5). La leuco-linfopenia sí correlaciona con los reportes de la literatura. Cabe señalar que la presencia de fatiga, exantema malar, fotosensibilidad, vasculitis cutánea, conforman parte del SLEDAI-MEX haciendo al LEG más activo y por ello la afección renal más probable.

Las anomalías serológicas observadas tienen una elevada frecuencia de positividad para anticuerpos antinucleares, Anti-dsDNA e hipocomplementemia C3 y C4 (sobre todo C3), hallazgos éstos que se correlacionan con los reportados en la literatura (6) (7). Los anticuerpos antinucleares están presentes en el suero de casi todos los niños con lupus activo. Los anticuerpos contra el DNA nativo son virtualmente patognómicos de LEG y se presentan particularmente en altos títulos en los pacientes con nefritis activa. La disminución en los niveles del complemento se asocian a nefritis activa. Los anticuerpos antifosfolípidos son vistos en 2/3 de los niños con LEG y nefritis lúpica (6), esto último no fue el caso de nuestro estudio.

El promedio de hemoglobina basal y a la biopsia se mantuvo por encima de 10g/dl, Emre (16) demostró que valores de Hb<10g/dl fueron significativamente asociados a mortalidad y a evolución hacia enfermedad renal en estadio terminal. Otro hallazgo muy frecuente fue la linfopenia.

La frecuencia de hallazgos laboratoriales tempranos asociados a alteración renal son similares a los reportados en la literatura (6) (5), siendo los más persistentes, en nuestro estudio, la eritrocituria, la albuminuria y la leucocituria. Los cilindros solo se encontraron aisladamente, mientras que los datos clínicos (edema biperlebral, de miembros inferiores, HTAS, disminución del volumen urinario) no pasaron del 35% y correlaciona con las frecuencias reportadas en la literatura como parte del debut de la nefropatía proliferativa lúpica.

Todos nuestros pacientes recibieron, previo a la biopsia, PDN VO, 4 recibieron azatioprina, 2 cloroquina, 7 pulsos de MPS, 2 ácido acetil salicílico, 1 metotrexate. Al momento de realizada la biopsia y tener el resultado, todos los pacientes ingresaron al protocolo de Lehman (19).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados revelaron gran correlación, en cuanto a la frecuencia de presentación clínica y laboratorial se refiere, con los resultados que se reportan en la literatura internacional.

Cabe señalar que el retraso diagnóstico de 6 meses del LEGI asociados a índices moderados de actividad, además de la presencia de manifestaciones generales y músculoesqueléticas, de positividad para Anti-DNA, de hipocomplementemia C3 y C4 (sobre todo C3), de alteraciones en el sedimento urinario ya sea de manera aislada o persistente sobre todo la presencia de eritrocituria, albuminuria y cilindros granulosos y de la determinación de proteinuria en mg/m²/hora fueron los hallazgos que con mayor frecuencia se presentaron en nuestros pacientes por lo que sugerimos que ante la presencia de los mismos en cualquiera de nuestros futuros pacientes con diagnóstico de LEGI, sea realizada una biopsia renal para determinar la clase de la nefropatía lúpica y ofrecer tratamiento temprano y oportuno.

A pesar de que la creatinina sérica es un parámetro utilizado como indicador de función renal, se presentó elevada solo en el 40% de nuestros pacientes, además no siempre logramos contar con la realización de depuraciones de creatinina y a los que se logró realizar, el 60% presentó depuraciones por debajo de lo normal; por lo que, al igual que en la literatura, podemos señalar que la creatinina sérica es un indicador relativamente tardío de función renal y no útil como indicador temprano de mal pronóstico y que elevados niveles de creatinina y de depuración de creatinina sugiere la necesidad de un tratamiento más agresivo cuando otras guías de la enfermedad son pocos confiables.

Al igual que la creatinina sérica, la presencia de manifestaciones clínicas asociadas a nefropatía lúpica, debido a su baja frecuencia de presentación asociada a nefropatía proliferativa, son un indicador de baja confiabilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Meislin A., Rothfield N. Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Pediatrics* 1968; 42:37-49
2. Karsh J, Klippel J, et al. Mortality in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum.* 1979;22:764-69.
3. Yang L-Y, Cheen W-P., Lin Ch-Y. Lupus Nephritis in Children a Review of 167 patients. 1994;94:335-41.
4. Belmont H.M., Lupus Nephritis- Treatment Issues. *Lupus Nephritis.*
5. Cassidy J.T., Pety R.E. Lupus Nephritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 1995.
6. Gloor J.M.. Lupus Nephritis in Children. *Lupus.* 1998;7:639-43.
7. Fessler B, Boumpas D., Severe Major Organ Involvement in Systemic Lupus Erythematosus, Diagnosis and Management. *Rheumatic Dis Clin North Am.* 1995;21:81-85.
8. Cameron J.S., Lupus Nephritis. *J. AM. Soc. Nephrol.* 1999;10:413-24.
9. Reveille J.D., Moulds J.M., et al. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups, The Effects of HLA-Class II, C4, CR1 Alleles, Socioeconomic Factors, and Ethnicity at Disease Onset. *Arthritis Rheum.*1998;41:1161-72.
10. Molina J.F. Systemic Lupus Erythematosus in Males. A Study of 107 Latin American Patients. 1995:124-30.

11. Lahita R.G. Systemic Lupus Erythematosus in Children. Textbook of Systemic Lupus Erythematosus. 1999.
12. Balow J.E. Austin H.A. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatic Dis Clin North Am. 1995;21:117-33.
13. Almeida V. de, et al. Microalbuminuria in The Evaluation of Subclinical Lupus Nephritis. Clinical Nephrology. 1999;52:218-29.
14. Gordillo G. Renal Biopsy. Textbook of Pediatric Nephrology. 1996.
15. Tumlin James A. Lupus Nephritis: Novel Immunosuppressive Modalities and Future Directions. Sem Nephrology 1999;19:67-76.
16. Emre S., Ilmay Bilge et al. Lupus Nephritis in Children: Prognostic Significance of Clinicopathological Findings. Nephron 2001;87:118-26.
17. Baqi Noosha, et al. Lupus Nephritis in Children: A Longitudinal Study of Prognostic Factors and Therapy. J. An. Soc. Nephrol. 1996;7:924-29.
18. McLaughlin J.R., et al. Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 1994;4:559-67.
19. Lehman T., Onel K., Intermittent Intravenous Cyclophosphamide Arrests Progression of the Renal Chronicity Index in Childhood Systemic Lupus Erythematosus. J Pediatr 200;136:243-7.

ANEXO 1.

CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

1. Exantema malar: Eritema fijo o evanescente sobre las regiones malares que tienden a respetar la región nasolabial.

2. Exantema discoide: Lesiones eritematosas aisladas con pérdida de anexos que evolucionan a lesiones atróficas

3. Fotosensibilidad: Exantema cutáneo que resulta de una reacción inusual a la exposición a la luz solar, por observación clínica o antecedente del paciente

4. Ulceras orales: Ulceración orofaríngea o nasal usualmente no dolorosa observada por el médico.

5. Artritis: artritis no erosiva que involucra 2 ó más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame.

6. Serositis:

a) Pleuritis: Historia convincente de dolor pleural o frote escuchado por un médico o evidencia de derrame pleural.

b) Pericarditis: Documentada por ecocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.

7. Alteración renal

- a) Proteinuria persistente de más de 500 mg al día o más.
- b) Cilindros celulares: Pueden ser de eritrocitos, granulados, hialinos o leucocitarios.

8. Alteración Neurológica:

- a) Convulsiones: en ausencia de causa metabólica, tóxica u otra conocida.
- b) Psicosis en ausencia de causa metabólica, tóxica u otra conocida.

9. Alteración Hematológica:

- a) Anemia hemolítica: con reticulocitosis
- b) Leucopenia menor de 4000/mm³ total en más de dos ocasiones
- c) Linfopenia menor de 1500/mm³ total en más de dos ocasiones
- d) Trombocitopenia menor de 100,000/ mm³ en ausencia de causa conocida

10. Alteración inmunológica

- a) Anti DNA: Anticuerpo anti DNA nativo títulos anormales.
- b) Anti Sm: Presencia de anticuerpo contra el antígeno nuclear Sm o bien
- c) Positividad para anticardiolipinas o anticuerpo antifosfolípido.

11 Anticuerpos antinucleares:

Título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o método equivalente, en ausencia de causa conocida que pueda alterar la determinación.

/

ANEXO 2

**ALTERACIONES CLINICO LABORATORIALES TEMPRANAS ASOCIADAS A NEFROPATIA EN
PACIENTES CON LEGI.**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: DATOS DEMOGRAFICOS

NOMBRE _____

Nº DE EXPEDIENTE _____

FECHA DE NACIMIENTO _____

DIRECCION _____
CALLE #INT. #EXT.

COLONIA DELEGACION/MUNICIPIO ENTIDAD FEDERATIVA

NOMBRE DEL PADRE _____

NOMBRE DE LA MADRE _____

TELEFONO OFICINA _____ CASA _____

NIVEL EDUCATIVO

PRIMARIA ▲ SECUNDARIA ▲ PREPARATORIA ▲ NIVEL TÉCNICO ▲

LICENCIATURA ▲ OTROS: ESPECIFIQUE _____

ANEXO #2

DATOS DEMOGRÁFICOS.

EDAD AL INICIO DE MANIFESTACIONES DE LUPUS	
EDAD AL DX DE LUPUS	
EDAD AL INICIO DE MANIFESTACIONES DE AFECCION RENAL	
EDAD AL DX POR BIOPSIA RENAL	
TIEMPO DE EVOLUCION	

ANEXO 2

SLEDAI-MEX

Anotar el número correspondiente en la columna de calificación si el dato basal se encuentra presente el momento de la visita o en los 10 días anteriores, y al momento de la biopsia renal.

		PUNTAJE BASAL (AL DX)	PUNTAJE BIOPSIA RENAL
1.Alteración neurológica: Psicosis, EVC, convulsión, Síndrome cerebral orgánico, mononeuritis, mielitis transversa	8		
2.Alteración renal: cilindros, hematuria, proteinuria, elevación de creatinina sérica	6	i	
3.Vasculitis	4		
4.Anemia hemolítica o trombocitopenia (< 100,000)	3		
5.Miositis	3		
6.Artritis	2		
7.Alteración cutánea: exantema malar, úlceras orales, alopecia	2		
8.Serositis: pleuritis, pericarditis, peritonitis	2		
9.Fiebre, fatiga	1		
10. Leucopenia (< 4000) o linfopenia (< 1200)	1		
	TOTAL		

ANEXO 2

SLEDAI MEX

Las definiciones a considerar para este índice son:

CONVULSIÓN:

De reciente instalación. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.

i

PSICOSIS:

Ateración en la capacidad para funcionar normalmente, debida a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye: alucinaciones, incoherencia, empobrecimiento desorganizado o catatónico. Excluir uremia y drogas.

SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL

Función mental alterada con déficit en orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de instalación rápida y curso fluctuante. Tal como alguna de las siguientes: a) Disminución del estado de alerta con incapacidad para dirigir y sostener la atención en el medio. Más al menos dos de: b) Trastorno de percepción; habla incoherente; insomnio o somnolencia durante el día; aumento o disminución de actividad psicomotora. Excluir alteraciones causadas por trastorno metabólico, infeccioso ó drogas.

VASCULITIS

Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos a la palpación, infartos periungueales, hemorragias en astilla, vasculitis confirmada por biopsia o angiografía.

ARTRITIS

Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir dolor a la palpación, flogosis o derrame)

MIOSITIS

Debilidad/dolor muscular proximal, asociados con aumento de CPK /aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia mostrando miositis.

CILINDROS

Granulares/Eritrocitos. Observados en un examen microscópico de sedimento urinario.

HEMATURIA

Más de 5 eritrocitos por campo de alto poder o más de 800xmm³. Excluir otras causas (litiasis, infección).

PROTEINURIA

Mayor de 0.5 g/24hs. Reciente aparición, o incremento de más de 0.5 g/24hs.

PIURIA

Más de 5 leucocitos por campo de alto poder o más de 2000xmm³. Excluir infección.

NUEVO EXANTEMA

Nueva aparición o recurrencia de exantema inflamatorio.

ALOPECIA

Nueva o recurrente. Área anormal de pérdida difusa del cabello.

ULCERAS

Nueva aparición o recurrencia de úlceras orales y nasales.

PLEURITIS

Dolor pleurítico con frote o derrame, o engrosamiento pleural.

PERICARDITIS

Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, alteraciones electrocardiográficas, o ecocardiográficas.

FIEBRE

Temperatura mayor de 38°C, después de excluir infección.

TROMBOCITOPENIA

Menos de 100,000 plaquetas/mm³.

LEUCOPENIA

Menos de 4000 leucocitos/mm³ (no debido a drogas).

Se anotan los puntos correspondientes si la variable se encuentra presente, y la suma total se consigna en la línea dispuesta para ello en el extremo inferior de la hoja correspondiente de la siguiente manera:

1. Alteración neurológica	8
2. Alteración renal	6
3. Vasculitis	4
4. Anemia hemolítica	3
5. Miositis	3
6. Artritis	2
7. Alteración cutánea	2
8. Serositis	2
9. Fiebre-Fatiga	1
10. Leucopenia-linfopenia	1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL INICIO (O) (PRIMEROS 3 MESES) Y DURANTE EL CURSO (C) (> 3 MESES).

	O	C		O	C
Fatiga			Fiebre		
Pérdida de peso			Mioartralgias		
Exantema malar			Lupus discoide		
Fotosensibilidad			Úlceras orales/nasales		
Vasculitis cutánea			Alopecia		
Artritis no erosiva			Miositis		
Cardiovascular			Neurológico:		
Pericarditis			Convulsiones		
Efusión pericárdica			Psicosis		
Miocarditis			Corea		
Endocarditis			Parálisis pares craneales		
Trombosis venosa			Neuropatía periférica		
Trombosis arterial			Mielitis transversa		
Hepatomegalia			Pulmonar		
Esplenomegalia			Pleuritis		
Linfadenopatía			Efusión pleural		
Fenómeno de Raynaud			Neumonitis		
			Hipertensión pulmonar		
Biopsia renal	FECHA:		Hematológico		
Descripción:	I, II, III, IV, V, VI		Leucopenia		
I. Actividad			Linfopenia		
I. Cronicidad			Trombocitopenia		
			Anemia hemolítica		

**PERFIL DE AUTOANTICUERPOS. MARCAR SEGÚN CORRESPONDA A
POSITIVO/ NEGATIVO EN EL TIEMPO SOLICITADO**

	B A POSITIVA	S A NEGATIVA	L No Realizado	BIOP POSITIVA	S I A NEGATIVA	RENAL No Realizado
Anticuerpos antinucleares						
Anti-DNA						
Anticardiolipinas UMPL UGPL						
C3						
C4						

ALTERACIONES LABORATORIALES TEMPRANAS ASOCIADAS A

NEFROPATIA EN PACIENTES CON LEGI

(Alteraciones en la biometría hemática).

BIOMETRÍA HEMÁTICA	VALORES NORMALES	BASAL (AL DX.)	BIOPSIA RENAL
Hemoglobina			
Leucocitos			
Linfocitos			
Plaquetas			
Sedimentación globular			
Proteína C reactiva			

ALTERACIONES CLÍNICO LABORATORIALES TEMPRANAS ASOCIADAS

A NEFROPATÍA EN PACIENTES CON LEGI (Alteraciones renales).

ALTER. CLÍNICAS	VALORES NORMALES	3er mes	2do mes	1er mes	Persistente	Aislado
Edema bupalpebral						
Edema de Miembros Inferiores						
Hipertensión arterial						
Disminución de volumen urinario						
ALTER LABORATORIALES	VALORES NORMALES	3er mes	2do mes	1er mes	Persistente	Aislado
Examen General de Orina						
Leucocituria						
Eritrocituria						
Albuminuria						
Cilindros hialinos						
Cilindros granulosos						
Cilindros eritrocitarios						

Cilindros leucocitarios						
Urea						
Creatinina						
Depuración de creatinina						
Proteinuria en orina 24 hrs. (g/L)						
Proteinuria en mg/m ² / h.						

1

TRATAMIENTO PREVIO A LA BIOPSIA Y AL MOMENTO DE LA BIOPSIA.

MEDICAMENTO	TRATAMIENTO PREVIO A LA BIOPSIA			TX. AL MOMENTO DE LA BIOPSIA
	3er mes	2º mes	1er mes	
PREDNISONA				
AZATIOPRINA			<i>i</i>	
CFM				
COLORQUINA				
MTX				
AAS				
MPS PULSOS				
OTROS				