

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

NEFROPATIA LUPICA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS FLORES DIAZ

ASESOR: DR. RENE OLALDE CARMONA



ISSSTE MEXICO, D. F.

1999.

2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



DR. MANUEL G. GONZALEZ VIVIAN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA



DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA



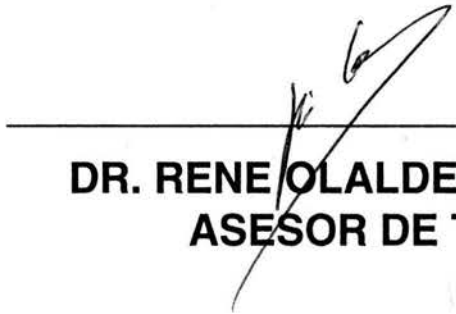
DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION





DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA
JEFE DE ENSEÑANZA PEDIATRIA

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RENE OLALDE CARMONA
ASESOR DE TESIS



DR. JOSE LUIS FLORES DIAZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO PEDIATRIA MEDICA

A mis Padres: Luis y María Guadalupe por su apoyo, sus enseñanzas y la orientación que me han dado en las decisiones importantes de mi vida.

A Leticia Isabel: Por tú amor, paciencia y apoyo y de una forma muy especial, por tú ejemplo de "valentía" ante las adversidades de la vida, el cual estoy seguro me forjará un ejemplo a seguir durante el resto de la mía.

A mi tío Humberto: Por enseñarme la teoría de las prioridades de la vida.

A mi tía Genoveva: Por mantenerme dentro del espíritu de mi familia.

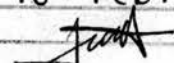
Y por último, más no con menos importancia a mis mejores amigos, mis hermanos: Cesar, Roberto, Rubén y Rocío.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Flores Díaz

Jose Luis

FECHA: 16- Febrero - 09

FIRMA: 

INDICE

INTRODUCCION.....	1
EPIDEMIOLOGIA	2
EPIDEMIOLOGIA GENETICA	3
FISIOLOGIA RENAL	4
ETIOPATOGENIA	9
FISIOPATOLOGIA	11
CUADRO CLINICO	14
CLASIFICACION	17
DIAGNOSTICO	22
TRATAMIENTO	27
COMPLICACIONES	34
PRONOSTICO	35
TABLAS	37
BIBLIOGRAFIA	40

NEFROPATIA LUPICA

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica en la cual ocurre una inflamación diseminada de los tejidos conectivos y vasculitis por inmunocomplejos. Representa un ejemplo prototipo de autoinmunidad en humanos que resulta de una hiperreactividad inmunológica anormal y una predisposición inmunogénica a la enfermedad (1). Se define por sus manifestaciones clínicas y por la casi invariable presencia de anticuerpos en sangre dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. Ciertas manifestaciones parecen estar asociadas con la presencia de diferentes anticuerpos antinucleares y marcadores genéticos, que sugieren que el LES pudiera ser una familia de padecimientos (2).

El término "lupus", del latín que significa lobo se utilizó en el siglo XVIII para describir una variedad de condiciones dérmicas. Sin embargo, la primera aplicación histórica del término lupus eritematoso fue dada por Bielt en 1833, siendo hasta 1872 que Kaposi describió la naturaleza sistémica del lupus eritematoso. El entendimiento actual del LES ha evolucionado a partir de la descripciones clínicas que siguieron y se ha enriquecido por el descubrimiento del fenómeno células LE por Hargraves y cols. en 1948 y el subsecuente reconocimiento del factor antinuclear por Friou (3).

En lo que se refiere a la afección renal en los pacientes con LES, esta se ha documentado entre el 70 y 90% de los casos. A pesar, de que la literatura antigua asociaba una enfermedad renal más severa al LES diagnosticado en la edad pediátrica comparado con el LES de instalación en la edad adulta, los estudios más recientes no evidencian lo anterior.

De acuerdo a un reciente estudio de la clínica de LES del Floating Hospital, menos de la mitad de los pacientes pediátricos tenían evidencia de afección renal al momento del diagnóstico, basado en el urianálisis y la evaluación de la función renal (4).

Se han evidenciado algunos factores inmunogenéticos asociados ya sea positiva o negativamente con el desarrollo de nefropatía lúpica (NL), tales como el HLA-B8 y DR2 que están positivamente asociados con el desarrollo de NL, mientras que el HLA-DR4 está negativamente asociado con dicho desarrollo (5). Por otra parte, como se demostrará más adelante, existen tipos de autoanticuerpos nefritogénicos específicos a los cuales se les ha atribuido un importante papel fisiopatogénico en el desarrollo de la NL.

EPIDEMIOLOGIA

El LES es reconocido mundialmente, su prevalencia en los Estados Unidos ha sido estimada dentro de un rango de 15-50/100,000 habitantes, con una aparente incidencia mayor en negros americanos e hispanos que en otras poblaciones. En lo que respecta a la población pediátrica mexicana, estadísticamente solo se cuenta con el reporte de 48 casos del Instituto Nacional de Pediatría (INP), los cuales oscilaban entre los 3 y 19 años de edad, 39 de ellos entre los 10 y 16 años, con una relación hombre : mujer de 1:5 (6).

En general, es claramente más prevalente en el sexo femenino, particularmente durante su vida reproductiva siendo entre el 80 y 90% de los casos de los diferentes estudios del sexo femenino, lo que sugiere participación de factores hormonales en su patogénesis. Por otra parte, se ha descrito que el nivel socioeconómico no tiene relevancia en cuanto a la fisiopatología se refiere, pero sí como un importante indicador pronóstico.

EPIDEMIOLOGIA GENETICA

Durante mucho tiempo se le ha atribuído a los factores genéticos un papel en la etiopatogénesis del LES. Esto apoyado en la observación de la existencia de una alta incidencia de LES en gemelos monocigóticos. Se estima que entre el 5-12% de los parientes de pacientes con LES lo desarrollan.

Los estudios de antígenos leucocitarios humanos (HLA) han permitido un análisis más detallado de la epidemiología genética del LES. En estudios poblacionales, los reportes iniciales revelaron una asociación entre los antígenos clase I; A1 y B8 del HLA y el LES. Sin embargo, posteriormente se evidenció que los antígenos clase II del HLA, tales como HLA-DR2 y DR3 se encontraban mas frecuentemente en los pacientes con LES (7).

FISIOLOGIA RENAL

Los riñones efectúan dos funciones principales: excretan los productos terminales del metabolismo y controlan las concentraciones de la mayor parte de los constituyentes de los líquidos corporales. Los dos riñones juntos contienen alrededor de 2,400,000 nefronas y cada nefrona es capaz de formar orina por sí misma por tanto, estudiando una nefrona podríamos explicar la función de todo el órgano. La nefrona esta compuesta básicamente de: 1) un glomérulo a través del cual el líquido se filtra y 2) un túbulo donde el líquido filtrado se convierte en orina cuando va camino de la pelvis renal.

La función básica de la nefrona es "aclarar" o limpiar el plasma sanguíneo de sustancias indeseables cuando la sangre atraviesa el riñón. Las sustancias que deben ser aclaradas incluyen particularmente los productos terminales del metabolismo como urea, creatinina, ácido úrico y uratos. Además se acumulan en el cuerpo cantidades excesivas de otras sustancias como iones sodio, iones potasio, iones cloruro e iones hidrógeno; la nefrona también tiene a su cargo aclarar el plasma de estas cantidades excesivas. El principal mecanismo por el cual la nefrona aclara el plasma de sustancias indeseables es el siguiente: 1) filtra gran parte del plasma, por lo general la quinta parte, a través de la membrana glomerular hacia los túbulos de la nefrona. 2) cuando este líquido filtrado sigue por los túbulos la sustancia indeseable no se reabsorbe, en tanto que las sustancias importantes como el agua y muchos electrolitos se reabsorben y vuelven a penetrar en el plasma de los capilares peritubulares. El segundo mecanismo por el cual la nefrona limpia el plasma es por secreción, osea que las sustancias se secretan desde el plasma directamente a través de las células epiteliales que revisten los túbulos hacia el líquido tubular.

FILTRACION GLOMERULAR, MEMBRANA GLOMERULAR Y PERMEABILIDAD GLOMERULAR

El líquido que filtra a través del glomérulo hacia la cápsula de Bowman se denomina filtrado glomerular; la membrana de los capilares glomerulares recibe el nombre de membrana glomerular. Las características de la membrana glomerular son las siguientes; tiene tres capas principales: 1) la endotelial del propio capilar; 2) la membrana basal y 3) una capa de células epiteliales en la superficies más externas de los capilares glomerulares.

La gran permeabilidad de la membrana glomerular se debe a su estructura especial. Las células endoteliales que revisten el glomérulo están perforadas por miles de pequeños poros llamados fenestras. A continuación, fuera de las células endoteliales se encuentran la membrana basal compuesta principalmente por una red de fibrillas de proteoglicano que también tiene grandes espacios por los que puede filtrarse el líquido. Una capa final de la membrana glomerular es la capa de células epiteliales que reviste las superficies exteriores del glomérulo. Estas células no son continuas, sino que están constituidas principalmente por proyecciones digitiformes que cubren la superficie externa de la membrana basal. Estos dedos cubren y forman hendiduras llamadas poros, a través de los cuales filtra el glomérulo. A pesar de su enorme permeabilidad la membrana glomerular tiene un grado demasiado elevado de selectividad para los tamaños de las moléculas que permite pasar, esto se debe en primer lugar a los tamaños de los poros de la propia membrana los cuales son de tamaño suficiente para permitir que pasen por ellos moléculas cuyos diámetros llegan a ser de 8 nanómetros (80 Å). Sin embargo el diámetro de la molécula de albúmina plasmática es de unos 6 nanómetros, lo cual ejemplifica el segundo factor del cual depende la permeabilidad de la membrana. Los poros glomerulares están revestidos por un complejo de proteínas

glucosiladas con cargas eléctricas negativas muy potentes. Las proteínas plasmáticas también tiene cargas eléctricas negativas fuertes. Por lo tanto, la repulsión electrostática de las moléculas proteínicas por las paredes de los poros evita que éstas moléculas pasen a través de ellos.

FACTORES QUE AFECTAN LA INTENSIDAD DE LA FILTRACION GLOMERULARI

La presión de filtración y el coeficiente de filtración son los que rigen la intensidad de la filtración glomerular. El coeficiente de filtración no cambia mucho del valor normal, excepto cuando los riñones enferman.

Por otra parte, los factores que rigen la presión de filtración: 1) presión glomerular; 2) presión coloidósmotica del plasma y 3) presión en la cápsula de Bowman, desempeñan papeles muy importantes para establecer la intensidad de filtración glomerular.

Algunas de las condiciones importantes que afectan a estos factores y por tanto también a la filtración glomerular, son: 1) efecto del flujo sanguíneo renal sobre la filtración glomerular, 2) efecto de la constricción arteriolar eferente sobre la intensidad de la FG, 3) efecto de la constricción aferente, 4) efecto de la estimulación simpática y 5) efecto de la presión arterial(8).

MECANISMO PARA EXCRETAR EL EXCESO DE AGUA: EXCRECION DE ORINA DILUIDA

La señal que advierte al riñón que debe excretar orina diluida o una orina concentrada es la hormona antidiuretica (HAD) que secreta la hipófisis posterior. Cuando se forma inicialmente el filtrado en el glomérulo su osmolaridad es casi exactamente la misma que la del plasma, cerca de 300 mosm/L. Para excretar el exceso de agua es necesario que se diluya el filtrado a su paso por los túbulos. Esto se logra mediante reabsorción de una proporción mayor de solutos que de agua. La rama ascendente del asa de Henle y el segmento de dilución del túbulo distal son muy

impermeables al agua, incluso en condiciones normales, en tanto que la parte ulterior del túbulo distal, el túbulo colector cortical y los conductos colectores también se vuelven casi totalmente impermeables al agua cuando no hay HAD circulante.

El proceso de excreción de orina diluída es muy simple; consiste en absorber solutos de los segmentos distales del sistema tubular mientras se deja el agua en los túbulos. Sin embargo esta falta de reabsorción de agua se produce sólo en ausencia de HAD.

MECANISMO DE CONTRACORRIENTE PARA EXCRETAR ORINA CONCENTRADA

Este proceso no es tan sencillo como el de dilución. Ya que en ocasiones es extremadamente importante concentrar la orina tanto como sea posible, de tal forma que pueda eliminarse el exceso de solutos con mínima pérdida de agua del organismo. Por fortuna, los riñones han desarrollado un mecanismo especial para concentrar la orina llamado mecanismo de contracorriente. Este mecanismo depende de una disposición anatómica especial de las asas de Henle y de los vasos rectos. El grupo de nefronas con asas de Henle largas se llaman nefronas yuxtamedulares. En toda ocasión en que el riñón genere una hiperosmolaridad en el intersticio medular se echará a andar este mecanismo de excreción de orina concentrada, que trae como consecuencia la pérdida del exceso de solutos de los líquidos del organismo mientras que conserva tanta agua como sea posible. Cuando la concentración de HAD en la sangre es alta, el epitelio de todo conducto colector se hace muy permeable al agua, lo que es más importante, al fluir el líquido tubular por el conducto colector hace que se tire del agua por ósmosis hacia el líquido muy concentrado del intersticio medular. En consecuencia, el líquido del conducto colector también se concentra mucho y sale de la papila hacia la pelvis renal a una concentración de unos 1200 mosm/L, casi exactamente igual a la concentración osmolal de los solutos en el intersticio medular cerca de la papila(9).

REGULACION RENAL DE LA CONCENTRACION DE IONES HIDROGENO

Los riñones regulan la concentración de iones hidrógeno sobre todo aumentando o disminuyendo la concentración de ion bicarbonato en los líquidos orgánicos. Para lo cual se produce una compleja serie de reacciones en los túbulos renales. Con esto el riñon se convierte en el órgano responsable de la regulación del componente metabólico del equilibrio ácido-básico.(10).

ETIOPATOGENIA

El LES es el prototipo de enfermedad por inmunocomplejos, solo que a diferencia de otros padecimientos autoinmunes, este afecta múltiples órganos de una forma sistémica y no es organoespecífica. Sin embargo, como lo reportan casi todos los estudios epidemiológicos, la gran mayoría de los pacientes con LES (70-90%), tienen algún cambio patológico en la biopsia renal al momento del diagnóstico (11). De tal forma que el compromiso renal, en cualquiera de sus formas es una de las manifestaciones cardinales del LES, además de seguir siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, ya sea en forma directa o indirecta como resultado del tratamiento inmunosupresor (12).

Existen múltiples teorías etiopatogénicas de la nefropatía lúpica; sin embargo siguen siendo aquellas con una base inmunopatológica las más aceptadas, dentro de las cuales destacan: 1) la producción excesiva de autoanticuerpos, 2) formación de inmunocomplejos y 3) lesiones tisulares mediadas inmunológicamente; dentro de los cuales el sistema de complemento juega un papel predominante (11).

AUTOANTICUERPOS NEFRITOGÉNICOS

A pesar de que la atención se ha concentrado de forma predominante en los anticuerpos anti-DNA, muchos otros autoanticuerpos han sido implicados en la patogénesis de la nefropatía lúpica (Tabla 1) (12).

La complejidad de la disregulación inmunológica observada en los pacientes con nefropatía lúpica, hace muy difícil el identificar claramente los elementos críticos subyacentes de la inmunopatogénesis de esta patología. Sin embargo existen varios elementos inmunológicos interrelacionados que juegan un papel central en la

producción de autoanticuerpos, dentro de los cuales se mencionan: a) anormalidades de células B y células T, b) defectos en la tolerancia de células B, c) células T-ayudadoras autoantigénicas específicas y d) irregularidades bioquímicas y funcionales intrínsecas de células T (13).

FORMACION DE INMUNOCOMPLEJOS

El depósito de complejos antígeno-anticuerpo es otro mecanismo ya bien descrito de lesión tisular en enfermedades autoinmunes. Los autoanticuerpos dirigidos contra proteínas intracelulares y ácidos nucleicos se fijan a antígenos liberados por células muertas dentro de la circulación y se depositan en los vasos sanguíneos causando una vasculitis en el riñón dando origen a una glomerulonefritis. Este modelo ha sido ampliamente estudiado en animales de experimentación y es al menos en parte responsable de la nefritis del lupus eritematoso sistémico.

Dentro de esta misma teoría, otros posibles mecanismos incluyen; la fijación de autoanticuerpos catiónicos a antígenos in situ, el depósito de complejos inmunes virus-antivirus e inmunidad mediada por células (14).

SISTEMA DE COMPLEMENTO Y DAÑO RENAL

Algunos anticuerpos anti-DNA, causan glomerulonefritis mediante la formación de complejos con DNA los cuáles son atrapados en forma pasiva en el glomerulo, mientras que otros causan glomerulonefritis mediante fijación directa a estructuras glomerulares (15).

En la compleja relación entre el sistema de complemento y el riñón el papel primario del complemento es la protección del riñón contra el daño mediado por inmunocomplejos. Una falla del complemento en la realización de esta tarea, ante una deficiencia

completa de los componentes tempranos de la cascada del complemento o de las proteínas reguladoras de la misma (DAF y MCP), probablemente sea la causa principal de enfermedad renal en los pacientes con lupus eritematoso sistémico; siendo las deficiencias de los componentes; C1q, C1r-C1s, C4 y C2 las más comunmente asociadas al desarrollo de glomerulonefritis (16). Además se observa una pérdida de los receptores de complemento TI mesangiales (CR1), lo cuál a su vez conduce a una mayor ineficacia en el aclaramiento renal de complejos inmunes (17).

FISIOPATOLOGIA

Una vez descritas las teorías etiopatogénicas de la nefropatía lúpica, haremos una descripción de los tres mecanismos fisiopatológicos básicos mediante los cuáles los autoanticuerpos pueden causar la nefropatía del lupus eritematoso sistémico (12):

1) MECANISMO DE COMPLEJOS INMUNOCIRCULANTES.

En virtud del reconocimiento del lupus eritematoso sistémico como una enfermedad por inmunocomplejos, este mecanismo fisiopatológico es el más antiguamente conocido. De los diferentes tipos de complejos inmunes circulantes, siempre se ha referido que los complejos DNA-antiDNA juegan un papel principal en la patogénesis de la nefropatía lúpica (NL), sin embargo de acuerdo a observaciones recientes de que dichos complejos son rápidamente aclarados por el hígado y de que se fijan de una forma muy pobre a la membrana basal glomerular (MBG), dicho papel ha pasado a ser muy controversial (18).

Por otra parte la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra el nucleosoma o contra la unión DNA /nucleosoma ha adquirido actualmente una especial importancia ante la evidencia de que los pacientes con nefropatía lúpica y altos niveles de estos inmunocomplejos presentan una afección clínica más severa. Esto atribuido al hecho de

que los autoanticuerpos de tipo IgG (IgG3) que forman los inmunocomplejos tienen una alta afinidad y capacidad de fijación a la membrana basal glomerular (18, 19).

Otros posibles inmunocomplejos implicados, son los complejos retroviral gp 70/anti gp70 y otros aunque no son estrictamente inmunocomplejos pero que parecen contribuir en la nefropatía lúpica, son las crioglobulinas, principalmente aquellas de tipo IgG3.

2) MECANISMO DE ANTICUERPOS DE REACCION CRUZADA.

Ante la aparición de la dificultad para la identificación de los complejos DNA/antiDNA, en el suero de los pacientes lúpicos, esta teoría de la radioactividad cruzada ha logrado aceptación como un mecanismo patogénico alternativo. Gran parte del apoyo experimental de esta hipótesis con respecto al desarrollo de la NL, se deriva de estudios de anticuerpos monoclonales que sugieren que los anticuerpos antiDNA, tienen una alta reactividad cruzada con componentes glomerulares ya sea de la superficie celular o autoantígenos de la MBG (20,21).

El origen de estos autoanticuerpos nefritogénicos se ha evidenciado ante la identificación de una secuencia de codificación genética denominada VH, presente en el 99% de los anticuerpos antiDNA capaces de producir depósitos inmunológicos en el glomerulo (21).

3) HIPOTESIS DEL ANTIGENO SEMBRADO.

En lo que se refiere a la hipótesis en sí, esta se considera una variante en la secuencia de la formación de complejos inmunes, en la cual los autoantígenos se fijan a los diferentes tejidos y subsecuentemente estos fijan autoanticuerpos, formando complejos inmunes in situ, en vez de formarlos en la circulación.

En el caso de la NL el mayor apoyo en cuanto a la posibilidad de la participación de este mecanismo lo da la avidéz de los antígenos nucleares (DNA, histonas y nucleosomas) hacia las proteínas de la MBG, los cuales una vez fijados pueden ser a su vez fijados por autoanticuerpos antiDNA ó antinucleosomales, e inducir el daño renal(12).

CUADRO CLINICO

En niños, el LES es una enfermedad multisistémica crónica caracterizada por exacerbaciones y remisiones impredecibles tanto de los síntomas sistémicos como del daño a órganos específicos. La complejidad de las manifestaciones clínicas nos obliga a un acercamiento altamente individualizado para cada paciente (4).

Las manifestaciones clínicas del LES que se encuentran en los niños son semejantes a las de adultos aunque la afección al SRE es más prominente en niños (22).

Los criterios revisados en 1982 para la clasificación del LES en adultos, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, han sido aplicados exitosamente en niños (7) (ver tabla 2).

La nefritis en el LES al igual que el resto de las manifestaciones extrarenales se presenta de diferentes maneras con niveles variables de intensidad. Raras veces los pacientes con LES pueden no tener síntomas de enfermedad renal y un urianálisis completamente normal. Algunos pacientes tienen solamente enfermedad renal sin signos iniciales extrarenales de LES. Los síntomas específicos referentes al riñón, no son manifestados por el paciente sino hasta que hay un síndrome nefrótico avanzado o bien una insuficiencia renal (4, 7).

Los criterios revisados para la clasificación del LES reconoce proteinuria de más de 0.5 gramos en 24 horas (ó > 3 +, sino se realiza la evaluación cuantitativa), ó la presencia de cilindros (incluyendo glóbulos rojos, hem, granulares, tubulares ó mixtos) como evidencia de enfermedad renal . Además la presencia de hematuria (> 5 GR/campo) y /o piuria (>5 leucocitos/campo), en ausencia de infección, así como la detección de creatinina serica elevada han sido reconocidos como evidencia de enfermedad renal clínica. Es importante mencionar que para identificar la presencia de enfermedad renal deberán realizarse con regularidad urianálisis y determinaciones de creatinina serica.

Una biopsia renal puede en todo momento proporcionar información más precisa de enfermedad renal (23).

Desafortunadamente hay poca relación entre los hallazgos histológicos renales y ciertos hallazgos clínicos. Como ya se demostró en una evaluación de la prevalencia de ciertos hallazgos clínicos en pacientes con varios tipos de lesiones renales encontrándose que había poca relación entre varias afecciones extrarenales por LES y la naturaleza de la enfermedad renal.

El urianálisis debe realizarse con cuidado en pacientes con LES, y los resultados deben interpretarse bajo conocimiento de que se encontrarán únicamente anomalías menores en presencia de enfermedad renal significativa. Piuria microscópica sola y sin infección, hematuria microscópica sola ó la combinación de ambas, con o sin cilindria ocasional, debe alertar ante la posibilidad, de cambios inflamatorios glomerulares en el paciente con LES (24).

Cuando solo una porción de la superficie glomerular es anormal el índice de filtración glomerular puede estar relativamente conservado, y el flujo sanguíneo a través del glomérulo por la arteriola eferente y los capilares peritubulares permanecen intactos (23). La azotemia en pacientes con lesión glomerular se debe generalmente a destrucción de nefronas, a atrofia tubular y a fibrosis intersticial.

La Hipertensión arterial es un problema significativo en pacientes con lesión glomerular. La mayoría de los niños con LES tienen una enfermedad crónica leve, interrumpida por episodios de exacerbación de la función de un órgano vital, estos episodios generalmente se describen como crisis lúpica, pudiendo llegar a tener un desenlace fatal. Muchos de estos niños tienen daño renal que se relaciona con la actividad serológica del LES (tabla 3); sin embargo en algunos progresa lentamente e independiente del fenómeno inmunológico hacia insuficiencia renal (4).

Las exacerbaciones repetidas de la nefritis, así como la hipertensión arterial descontrolada aceleran este proceso. La presencia de anticuerpos antiDNA nativo y la caída del complemento se pueden relacionar con actividad de la enfermedad y predecir exacerbaciones. Estos parámetros deben seguirse de manera regular y si se correlacionan en algún paciente, deberán utilizarse para prevenir exacerbaciones futuras (15).

CLASIFICACION

La Organización Mundial de la Salud, ha emitido una clasificación de la nefropatía lúpica en base a la presencia de cambios apreciados mediante microscopía de luz, inmunofluorescencia y electrónica (7).

Clase I: glomérulo normal

Este patrón extremadamente infrecuente se caracteriza por una ausencia completa de cualquier alteración estructural ó depósitos inmunes.

Clase II: glomerulonefritis mesangeal

En esta forma de daño glomerular los depósitos inmunes se encuentran casi exclusivamente en regiones mesangiales, pudiendo no haber anomalías estructurales ó aumento en la celularidad por microscopía electrónica (clase IIa) ó puede haber un incremento uniforme de las células en el mesangio (clase IIb). Mediante microscopía inmunofluorescente se pueden observar la inmunoglobulina granular (IgG, IgM, e IgA) y el complemento (C3, C4, C1q) aunque rara vez se ha podido identificar IgG lineal. La examinación estructural usualmente revela depósitos densos relativamente pequeños en el mesangio y más prominentes en las regiones por debajo de las membranas basales "paramesangiales".

Clase III: glomerulonefritis focal/segmental

Este tipo de lesión glomerular se caracteriza por la presencia de IgG, IgM, IgA, C1q, C4, C3 y properidina en la pared de los capilares de casi todos los glomerulos y por lo general en pequeñas cantidades; además de los depósitos uniformes mesangiales anteriormente mencionados. De cualquier forma, se pueden observar acumulaciones densas que corresponden a las porciones de los glomerulos con lesiones hipercelulares segmentales que se pueden ver mediante la microscopía electrónica. Por lo general, la inmunoglobulina que más se destaca es la IgG, aunque la IgM y la IgA también están

presentes en el glomérulo. Superimpuestos a los cambios mesangiales también se pueden encontrar áreas segmentales de celularidad incrementada a través de la microscopía electrónica. Este incremento en la celularidad se debe a los acumulos de polimorfonucleares, leucocitos y monocitos en los capilares, un pequeño incremento en el número de células endoteliales, un gran incremento en las células mesangiales y ocasionalmente crecimientos celulares segmentales (mixtos con fibrina) que cubren todas las áreas afectadas. La muerte celular, con cariorrexis y picnosis nuclear, pueden ser descubrimientos comunes como acompañantes a los cambios anteriores. Depósitos subendoteliales relativamente pequeños pueden ser identificados en la pared capilares. Por definición, menos del 50% de la población glomerular muestra alteraciones segmentales, mientras que las porciones restantes están involucradas solamente con los cambios mesangiales ya mencionados. Con el microscopio electrónico, se pueden observar depósitos en sitios subendoteliales además de depósitos mesangiales omnipresentes.

Los depósitos capilares son frecuentemente pequeños o medianos en tamaño, pero también pueden llegar a ser bastante grandes. Depósitos intramembranosos y epimembranosos también se pueden ver, pero con menos frecuencia. La variedad de anomalías proliferativas y celulares son obvias a un nivel ultraestructural.

En un estudio realizado por el Dr. Peri L. Hickman et al, se habla de un caso en donde el paciente presentado cumplía con cuatro de los criterios del American College of Rheumatology para la clasificación del LES, su curso clínico fue consistente con LES, pero se encontró que la causa por la cual llegara a falla renal era una glomerulonefritis focal la cual al contrario de todo lo establecido anteriormente, no fue mediada por complejos inmunes. Este caso establece la pregunta de cual la verdadera causa de su

falla renal. Por lo tanto se recalca la importancia de una biopsia renal, particularmente si hay duda en cuanto al diagnóstico preestablecido del LES (25).

CLASE IV: GLOMERULONEFRITIS DIFUSA PROLIFERATIVA

En esta forma de lesión es básicamente igual a las variedades proliferativas focales y segmentales exepcto que los cambios son más pronunciados y generales, involucrandoa más del 50% de la población glomerular. Por lo tanto los descubrimientos mediante la inmunofluorescencia microscópica son indicativos de depósitos granulares densos de Ig (IgG, IgM, IgA y a veces IgE) y del complemento (Ciq, C4, C3, C5-C9), especialmente en sitios endoteliales de las paredes capilares donde son más grandes, lobulares y numerosos que en cualquier otro lado.

Se observan con mayor frecuencia depósitos de fibrina, especialmente en las áreas urinarias, donde pueden estar asociadas con formaciones en crecimiento.

También se encuentra una hiper celularidad, debida a un incremento en las células mesangiales y endoteliales y la presencia de leucocitos numerosos y variados en ambas áreas lumbinales y extralumbinales. Muchas células muestran evidencia de degeneración, y hay más células con núcleos picnicos en comparación con las células de la glomerulonefritis proliferativa focal. Aunque son el dato patonogmónico de LES por microscopía los cuerpos de Hematoxilina son infrecuentes en este tipo de glomerulonefritis. Son estructuras amorgas, mal definidas, muy variables en tamaños pero que generalmente son más pequeñas que los núcleos. Por lo general están conglomeradas y se observan en las áreas de nectosis en el mesangio u ocasionalmente libres en los capilares.

Las paredes de los capilares se ven grandemente engrosadas y pueden llegar a tomar una apariencia de asa de alambre (wire loop), la cual es debida a la presencia de depósitos subendoteliales circunferenciales. Algunas veces estos depósitos llegan a tal

tamaño que protuyen hacia la luz de los capilares, donde adoptan una forma de trombo "hialino". Depósitos epimembranosos, mucho más pequeños en tamaño se asocian comúnmente con proyecciones membranosas y también se ven en las paredes de los capilares.

CLASE V: GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA DIFUSA

Esta forma de lesión representa aproximadamente el 10% de todas las lesiones renales del LES y se caracteriza principalmente por depósitos granulares de IgG y de complemento a lo largo de las paredes de los capilares en un patrón muy similar al que se observa en la glomerulonefritis membranosa idiopática y puede presentarse antes de que el LES sea clínicamente evidente. Iskandar y cols. Revelaron la utilidad de la tinción por inmunofluorescencia para la diferenciación entre las nefropatías membranosas lúpicas y aquellas lesiones membranosas de etiología no especificada en las que se observa un predominio de las subclases IgG3 e IgG4 respectivamente. Además puede ayudar en la identificación de depósitos de complejos inmunes mesangiales en algunos casos de nefritis lúpica membranosa (26).

CLASE VI: ESCLEROSIS GLOMERULAR

La denominación de esta última clase es algo controversial ya que algunos investigadores clasifican por separado aquellos especímenes de biopsia que tienen como su anomalía más aparente, la presencia de glomerulos completa o segmentalmente escleróticos. Aunque en la glomerulonefritis proliferativa focal o difusa se pueden observar glomerulos completamente escleróticos, en ocasiones, la esclerosis glomerular puede ser una alteración predominante.

Un estudio retrospectivo por Yang y cols. Reporta los resultados de biopsia renal de un grupo de 167 pacientes pediátricos (todos ellos menores de 18 años) (14 hombres y

153 mujeres), sometidos al procedimiento dentro del primer año después de la instalación del padecimiento, debido a afección renal sugerida por síntomas, hallazgos urinarios anormales ó deterioro de la función renal, con la siguiente distribución histopatológica: 55 (33%) con nefropatía lúpica clase II; 30 (18%) con nefropatía lúpica clase III; 69 (41.3%) con nefropatía lúpica clase IV y 13 (7.8%) con nefropatía lúpica clase V.

Una observación digna de mencionar es el hecho de que los pacientes con nefropatía lúpica clase IV mostraban una tendencia mayor a presentar síndrome nefrótico, proteinuria intensa, niveles disminuídos de CH-50, creatinina sérica elevada y una depuración de creatinina por de bajo de lo normal (27).

DIAGNOSTICO

Como ya se mencionó anteriormente los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR: antiguamente Asociación Americana de Reumatología) revisados en 1982 son aplicables tanto en pacientes pediátricos como en adultos (tabla 2). Esta clasificación está basada en 11 criterios, con los cuales se considera que un paciente tiene LES cuando se encuentran presentes 4 o más de los 11 criterios ya sea en forma simultánea o periódica durante cualquier intervalo de observación.

Estos criterios, reconocen como parámetros de afección renal a los siguientes:

- a) Proteinuria persistente mayor de 0.5gr/día ó mayor de 3 si no se realiza una determinación cuantitativa.
- b) La presencia de cilindros celulares (que pueden ser de glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos). Sin embargo, dentro de la evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de nefropatía lúpica se deben realizar una amplia gama de exámenes y procedimientos con interés clínico, diagnóstico, terapéutico y pronóstico (28).

SEROLOGIA

ANTICUERPOS ANTI-DNA

Los anticuerpos anti-DNA nativo, no desnaturalizado y de doble cadena son marcadores tanto diagnósticos como pronósticos de Lupus Eritematoso Sistémico con una mayor especificidad pero menor sensibilidad que los anticuerpos antinucleares detectados por inmunofluorescencia (FANA), estos además tienen una correlación positiva con la actividad de la enfermedad y de forma muy especial con el desarrollo de nefropatía lúpica (29, 30). Con una prevalencia específica para los anticuerpos anti-DNA de doble cadena en pacientes con LES que oscila entre el 40 y 92% de todos los casos.

ANTICUERPO ANTINUCLEAR

La investigación en el laboratorio ha asumido un rol crítico en el diagnóstico y pronóstico de LES. La presencia de anticuerpos antinucleares (prueba por inmunofluorescencia indirecta) en el suero de pacientes es mayor a 90% de sensibilidad pero solamente 70% de especificidad para Les. La presencia de pruebas positivas también puede ocurrir en aquellos pacientes con fiebre reumático, Sjögren, escleroderma, polimiositis y raramente en hepatitis crónica, mononucleosis infecciosa, malaria y lepra lepromatosa. Por lo tanto la presencia de anticuerpos antinucleares per se no es diagnóstico de LES, pero si es uno de los factores de laboratorio y signos y síntomas clínicos característicos.

El anticuerpo antinuclear al ser detectado por inmunofluorescencia indirecta (FANA), se encontrará en la mayoría de los pacientes con padecimiento activo, si es que no han recibido ningún tipo de tratamiento, pero entre el 5 y 10% de los pacientes que cubren los criterios diagnósticos tendrán un FANA negativo.

El anticuerpo antinuclear es usualmente de IgG, pero anticuerpos antinucleares IgM, IgA e IgE han sido descritos.

COMPLEMENTO

La activación y el consumo del complemento es considerado una parte integral de la fisiopatología del LES especialmente en pacientes con glomerulonefritis proliferativa. El reconocimiento e identificación de las diferentes deficiencias específicas representan un verdadero reto ya que al estar ante un paciente con LES y una probable deficiencia de complemento en el que los niveles de CH-50 están bajos pero los de C3 y C4 están normales antes que cualquier aceveración dichos resultados deben ser confirmados con una muestra debidamente recolectada ya que los componentes del complemento son inestables a temperatura ambiente después de unas cuantas horas. Las

deficiencias completas de complemento debidas a una causa congénita son poco comunes en pacientes con LES representando menos del 2% de los pacientes en series grandes y su diagnóstico se establece relativamente fácil mediante la ausencia completa de un componente específico en el suero.

Existen diferencias significativas en cuanto a los síndromes clínicos asociados a cada componente del complemento así como en cuanto al riesgo relativo del LES u otras enfermedades autoinmunes. En forma general se dice que las deficiencias completas de los componentes tempranos de la vía clásica (C1, C4 y C2) ó C3, el riesgo de desarrollar LES o enfermedades autoinmunes es muy alta (33% para C2 y hasta 90% para C1), mientras que el riesgo de infecciones recurrentes es poco pero clínicamente importante (habitualmente debidas a bacterias encapsuladas como *S. Pneumoniae*).

Por el contrario, los individuos con deficiencias de los componentes tardíos (C5-C9) generalmente tienen muchas menos manifestaciones autoinmunes pero un mayor riesgo de infecciones recurrentes por especies de *Neisseria*.

Los pacientes con una deficiencia completa de complemento presentan una forma más benigna de Lupus Eritematoso Sistémico caracterizada por una edad más temprana de inicio, disminución de la incidencia de enfermedad renal y de SNC, titulaciones bajas de ANA y habitualmente ausencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena.

Por otra parte los pacientes con deficiencia de C1q presentan con mayor frecuencia una nefropatía severa con o sin afección del sistema nervioso central, aún en presencia de niveles bajos de ANAs y anticuerpos anti-DNA de doble cadena.

Las deficiencias asociadas con el desarrollo de autoanticuerpos representan un mayor reto diagnóstico dentro de esta categoría se encuentran el factor nefritogénico C3 y C4 (C3Nef y C4Nef) que son autoanticuerpos que estabilizan las convertasas de la vía alterna del complemento y conllevan a deficiencias relativas de C3 y C4

respectivamente. Estos pacientes cursan con una glomerulonefritis debido a una activación continua de la vía alterna el complemento sin regulación alguna (31).

COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES

Los complejos inmunes circulantes , aunque su prevalencia depende en gran manera de el tipo de ensayo utilizado para su determinación, algunos ensayos enseñan una buena correlación con la presencia y severidad de la enfermedad renal. Ensayos concretos de C1q se correlacionan satisfactoriamente con las manifestaciones clínicas.

TROMBOMODULINA PLASMÁTICA

La determinación de los niveles plasmáticos de trombomodulina se han referido como indicadores indirectos de disfunción renal. Tal y como lo demuestra el estudio por Tomura y cols. En el cual se realizó la determinación de los niveles plasmáticos de trombomodulina (TM) en pacientes con enfermedad glomerular primaria y un grupo semejante de pacientes con nefropatía lúpica. Encontrándose un índice de TM plasmática/ creatinina sérica significativamente mas alto en los pacientes con nefropatía lúpica , lo cual lleva a la conclusión de que los niveles de TM son influenciados en gran manera por los diferentes grados de disfunción renal, además de el ya conocido efecto de los trastornos endoteliales en la glomerulonefritis lúpica que a su vez conlleva a una elevación de los niveles séricos de TM(32).

URIANÁLISIS Y PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RENAL

Un buen número de parámetros clínicos dentro de los cuáles se incluyen el urianálisis y los niveles de creatinina sérica pueden ser utilizados en la evaluación de la actividad de la nefropatía lúpica . En lo que respecta al urianálisis se refiere que a pesar de que una enfermedad histológica severa pueda existir en ausencia de anormalidades urinarias; se refiere que la presencia de leucositos, eritrocitos, proteinuria o cilindros hialinos,

granulares o celulares se evidencian en la gran mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica, la presencia de éstos hallazgos en la orina definen lo que se ha referido como orina telescópica clásicamente presente en la nefropatía lúpica severa.

Otros estudios de funcionamiento renal que pueden proveer información importante son la excreción urinaria de 24hrs de proteínas y creatinina, así como la determinación de el BUN y la creatinina. Sin embargo la utilidad de la determinación seriada de depuración de creatinina ha sido cuestionada.

Por otra parte una disminución progresiva del índice de filtración glomerular aun en ausencia de un sedimento urinario activo es razón suficiente para una evaluación posterior y valoración de una biopsia renal con la intención de poder descartar formas potencialmente reversibles de falla renal(33).

Existe gran controversia en cuanto a indicaciones precisas para la toma de biopsia en pacientes con NL sobre todo debido al hecho de que el material de biopsia renal provee información estática acerca de la histología renal en un momento dado dejando la posibilidad de una transformación posterior de un patrón histológico a otro. Sin embargo se han dilucidado indicaciones relativamente precisas para la toma de biopsia renal en los pacientes con NL :

- a) Proteinuria mayor de 1gr al día.
- b) Azotemia progresiva.
- c) Ambigüedad o inconsistencia de las manifestaciones clínicas
- d) Manifestaciones clínicas superpuestas(que sugieren clases diferentes de NL para lo cuál se requeriría de diferentes abordajes de tratamiento).
- e) Redirección de el tratamiento(31).

TRATAMIENTO

A pesar de que el Lupus Eritematoso Sistémico es un síndrome reumático crónico, su evolución clínica típica consiste en recaídas y remisiones. Su manejo incluye intervenciones dirigidas a las recaídas agudas de la enfermedad, que ocasionalmente pueden ser amenazantes para la vida, terapias de mantenimiento y monitoreo estrecho de enfermedad crónica progresiva y por último tratamiento mínimo ó nulo durante los períodos de remisión.

Las decisiones con respecto al manejo del lupus, en particular aquellas que implican terapias medicamentosas son guiadas por conceptos de actividad, severidad y daño de la enfermedad lúpica. La mayoría de las manifestaciones clínicas del lupus responden en una forma pronta a los corticoesteroides. Sin embargo, las toxicidades corticoesteroides representan un grado sustancial de morbilidad. Los agentes inmunosupresores, y en particular la ciclofosfamida intravenosa, son útiles en pacientes con afección de órganos mayores como sería el caso de la nefropatía lúpica (34).

TERAPIA MEDICAMENTOSA

A pesar de que el entendimiento del mecanismo de acción de la mayoría de los medicamentos utilizados en el LES es aún incompleto estos presumiblemente funcionan a través de efectos en las rutas de la cascada inflamatoria e inmunológica. Las manifestaciones clínicas sirven en todo momento como una guía razonable en la elección de los medicamentos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos son ampliamente prescritos en el tratamiento sintomático de las manifestaciones musculoesqueléticas, serositis leves y características sistémicas como la fiebre. Generalmente los AINES son administrados cuando la actividad lúpica es muy leve y antes del inicio con corticoesteroides.

Además estos son frecuentemente usados en combinación con corticoesteroides en un intento de minimizar la dosis de corticoesteroide ó para suprimir la actividad lúpica cuando se está utilizando un régimen de días alternos de corticoesteroides. Sin embargo cabe mencionar que hasta el momento no se ha encontrado una indicación ó utilidad clara en los pacientes con afección de órganos mayores.

CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides son sin lugar a duda el tipo más importante de medicamentos disponibles para el manejo del lupus agudo. La administración de corticoesteroides habitualmente trae como resultado una resolución pronta y completa de la mayoría de las manifestaciones del lupus. En los pacientes con lupus agudo y severo (crisis lúpica) los corticoesteroides pueden llegar a ser determinantes para la vida. En lo que respecta a su utilización en los pacientes con enfermedad y actividad sistémica leve habitualmente se requiere dosis orales bajas de prednisona (ó un equivalente) a 1mg/kg en dosis única o divididas diarias, mientras que en los pacientes con manifestaciones severas habitualmente se opta por dosis orales altas ó infusiones intravenosas de metilprednisolona a dosis de 15mg/kg habitualmente repetidos durante 3 días consecutivos.

En un reporte reciente de 167 pacientes pediátricos emitido por Yang y cols. En el cuál se observó remisión de la actividad de la nefropatía lúpica en el 90% de los pacientes en un seguimiento de 5 años las indicaciones y dosis del tratamiento esteroideo puro fueron: metilprednisolona a 2mg/kg/día en forma inicial seguidos de una sustitución gradual de corticoesteroides a dosis baja en los pacientes con proteinuria intensa, mientras que durante los episodios del lupus clínicamente activo se instalo tratamiento con pulsos de metilprednisolona a razón de 15-30mg/kg/día durante 3 a 5 días con la subsecuente sustitución gradual con esteroides orales ya referido (27).

El tratamiento con esteroides orales es generalmente iniciado con una dosis única matutina. En aquellos pacientes que no muestran mejoría la dosis diaria de esteroides puede ser aumentada ó administrada en dosis divididas de 2 a 3 veces al día. La dosis diaria de corticoesteroides no debe exceder los 60 mg de prednisona ni tampoco se debe exceder de 6 a 8 semanas de tratamiento con corticoesteroides a dosis altas. Los pacientes que no muestran mejoría ó recaen con estas dosis de esteroide o que por otra parte desarrollan efectos tóxicos secundarios son candidatos a recibir otras formas de terapia agresiva.

AGENTES INMUNOSUPRESORES

AGENTES ALQUILANTES DERIVADOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA (CICLOFOSFAMIDA)

La ciclofosfamida ha sido el agente alquilante mejor estudiado en el Lupus Eritematoso Sistémico. Esta constituye una pro-droga que debe ser metabolizada en el hígado previo a la generación de metabolitos alquilantes. A pesar de la disponibilidad de esquemas terapéuticos orales e intravenosos, estudios recientes parecen indicar que los esquemas intravenosos intermitentes proveen de una mayor eficacia con menos toxicidad, sin embargo esta terapia ocasionalmente es omitida con la esperanza de que la enfermedad sea controlada con corticoesteroides u otros medicamentos inmunosupresores. En estudios aleatorios controlados de nefropatía lúpica la ciclofosfamida ha demostrado la capacidad de retardar la cicatrización progresiva dentro del riñón y de reducir el riesgo de insuficiencia renal terminal en pacientes con nefropatía proliferativa difusa (OMS: clase IV) (35).

Los esquemas de tratamiento con dosis mensuales intravenosas de ciclofosfamida , incluyendo combinaciones con metilprednisolona intravenosa han demostrado una conservación más eficaz de la función renal que los esquemas con corticoesteroides

solos además de que este tipo de terapias combinadas conllevan a la utilización de menos pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona , así como un tiempo más corto de respuesta renal y la más alta proporción de pacientes que alcanzan la remisión (36).

El papel de la ciclofosfamida en algunas formas de nefropatía lúpica y en particular de la nefropatía lúpica membranosa (OMS: clase V) es menos claro .

En un estudio reportado por Ciruelo y cols. Para evaluar el índice acumulativo de recaída en la nefropatía lúpica de pacientes tratados exitosamente con ciclofosfamida se refiere que hay un grupo selecto de pacientes con LES que pueden mostrar remisión a largo plazo de la enfermedad renal posterior al tratamiento exitoso con ciclofosfamida, mientras que por otra parte, aquellos pacientes en los que el tratamiento con ciclofosfamida se retrasa o son de una edad muy joven al momento de la instalación de la nefropatía se encuentran ante un alto riesgo de recaída. El índice acumulativo de recaída fue de 25 y 46% a los 5 y 10 años respectivamente para este último grupo (37).

AZATIOPRINA

Este medicamento altera la biosíntesis de las purinas celulares , dando origen a metabolitos con propiedades tanto antiinflamatorias como inmunosupresoras. La azatioprina (dosis: 1-4 mg/kg/día) ha sido extensamente estudiada en nefropatía lúpica donde muestra efectos como una disminución de la proteinuria, mejoría o estabilización de la función renal, y disminución de la mortalidad en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa (OMS:clase IV).

Sus efectos adversos más comunes que conllevan a una limitación en su empleo son; varias formas de intolerancia gastrointestinal y mielotoxicidad, con repercusión sobre

los componentes eritroides así como mieloides. Este efecto adverso es generalmente reversible con disminución de la dosis ó suspensión del medicamento (34).

CICLOSPORINA A

Estudios recientes sugieren que la ciclosporina A (dosis: 3-6 mg/kg/día) puede ser beneficiosa en el manejo de la nefropatía lúpica membranosa, así como en las manifestaciones extrarenales del lupus. Sin embargo la aplicación actual del medicamento se ha enfocado más hacia su efecto inmunosupresor, como parte del régimen estándar (ciclosporina A/FK506/tracolimo) de inmunosupresión en los pacientes de trasplante renal, en la mayoría de los Centros Médicos (38).

OTROS ABORDAJES TERAPEUTICOS

GAMAGLOBULINA INMUNE.

La principal indicación para la administración de la gamaglobulina inmune en lupus es en el manejo de la trombocitopenia lúpica. Las dosis de los esquemas han variado entre 300 y 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, y frecuentemente seguidos de una terapia mensual de mantenimiento. Otras indicaciones de la gamaglobulina inmune en el LES son menos claras con algo de evidencia que sugiere un posible papel beneficioso en niños con nefropatía lúpica. La principal contraindicación es la deficiencia de IgA, lo cual es un hallazgo ocasional en los pacientes con lupus y sus reacciones adversas incluyen fiebre, escalofríos, mialgeas y dolor abdominal ó torácico que habitualmente se observan durante o poco después de la infusión.

HORMONAS SEXUALES

Un buen número de líneas de evidencia sugieren que las hormonas sexuales, probablemente como consecuencia de su influencia sobre las funciones inmunes, juegan un papel importante en la patogenia del lupus.

INTERCAMBIO PLASMÁTICO (PLASMAFERESIS)

El intercambio plasmático mediante el típico proceso de plasmaferesis permite una remoción directa de complejos inmunes y autoanticuerpos. Por lo menos en forma teórica esto debe ocasionar un menor depósito de complejos patológicos ó anticuerpos y por tanto ser benéfico en la reducción de la inflamación tisular.

La plasmaferesis seguida de pulsos de ciclofosfamida ha sido utilizada basándose en el razonamiento de que los clones patológicos de células productoras de autoanticuerpos proliferan en respuesta a la depleción de anticuerpos producida por la plasmaferesis y son por tanto más susceptibles a los efectos citotóxicos de la ciclofosfamida. Se ha reportado un relativo éxito superior utilizando el abordaje anterior. Sin embargo también se cuenta con reportes que refieren que entre los pacientes con LES tratados con ciclofosfamida intravenosa más plasmaferesis se observa una mayor frecuencia de infecciones virales y bacterianas severas así como un mayor índice de mortalidad en comparación con los pacientes tratados con ciclofosfamida sola (39). Recientemente se ha referido una modificación de la plasmaferesis utilizando columnas inmunoabsorbentes encaminadas a una remoción selectiva de autoanticuerpos (especialmente anticuerpos antiDNA) (40).

DIALISIS Y TRANSPLANTE RENAL

A pesar de los avances terapéuticos , los pacientes con nefropatía lúpica progresiva severa ocasionalmente progresan a una insuficiencia renal terminal. De manera llamativa se observa que una vez instalada la insuficiencia renal terminal existe una tendencia a la disminución de la actividad lúpica clínica y serológica (35). La supervivencia de los pacientes con nefropatía lúpica sometidos a diálisis no es significativamente diferente de aquella de los pacientes no lúpicos sometidos a diálisis (34, 35). El trasplante renal ha sido exitosamente utilizado en pacientes con insuficiencia renal terminal. En los pacientes lúpicos con una rápida progresión hacia la insuficiencia renal, el trasplante generalmente no se recomienda dentro de los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento dialítico con la intención de dar la oportunidad a una posible recuperación de la función renal.

La recurrencia de nefropatía lúpica en los riñones transplantados ha sido ocasionalmente evidenciada sin dejar de ser un evento raro. Además, cuando esto llega a ocurrir solo representan menos del 4% de las causas de pérdida o disfunción del riñón transplantado (35, 38).

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la NL, podrían ser divididas básicamente en dos grandes grupos; aquellas propias de la enfermedad y por otra parte las secundarias a las diferentes opciones terapéuticas empleadas.

El compromiso renal (NL) es una complicación potencialmente seria del LES, en la cual el 5-22% de los pacientes progresan a una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) (35), requiriendo de terapia sustitutiva de la función renal con diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD), ó cuando las circunstancias así lo permitan de un transplante renal. Se estima que en Estados Unidos, el 1.4% de los pacientes con IRCT son debidos a NL. Existen algunos factores cuya presencia al momento del diagnóstico se asocian con un peor pronóstico en cuanto al deterioro de la función renal, estos factores son; a) la hipertensión arterial y b) una glomerulonefritis proliferativa difusa (OMS: clase IV), mientras que por otra parte se ha tornado menos convincente el hecho de que una proteinuria intensa sea indicador pronóstico de progresión a IRCT . (41).

En lo que respecta a las complicaciones secundarias a las diferentes opciones terapéuticas, podríamos iniciar describiendo aquellas atribuibles al uso de corticoesteroides, que como ya se refirió anteriormente representan la opción más viable en el manejo de los episodios agudos de LES; sin exentarlo esto de la amplia gama de efectos tóxicos a que conlleva su empleo sobre todo en el caso de dosis altas o periodos prolongados del medicamento. La entidad clínica clásicamente asociada al uso de esteroides es el síndrome de Cushing que se compone de una muy amplia variedad de manifestaciones clínicas dependientes de los efectos gluco y mineralocorticoide, los cuales pueden incluir obesidad, osteoporosis, cicatrización defectuosa, síntomas psiquiátricos, hipertensión arterial, glaucoma, hirsutismo, virilización, úlcera péptica, etc. (42).

De las complicaciones de los agentes inmunosupresores y en especial de la ciclofosfamida, se refieren complicaciones, como cistitis hemorrágica y fibrosis vesical desencadenadas por la presencia de un metabolito irritante (acroleína) para la mucosa (34). Además de una cierta relación con el desarrollo de carcinoma de células escamosas de vejiga. Al igual que los esteroides también muestran detención del índice de crecimiento (27).

Por otra parte se ha reportado una relación entre el uso de ciclofosfamida y el desarrollo de patologías malignas de origen hematopoyético y linforeticular, así como el riesgo de disfunción ovarica en pacientes femeninas (43).

De las demás opciones de tratamiento se refieren complicaciones como infecciones relacionadas tanto con los procedimientos de plasmaferesis como con los catéteres de diálisis peritoneal (39). La administración de gamaglobulina inmune trae consigo ocasionalmente reacciones adversas como: fiebre, escalofríos, mealgias y dolor abdominal y torácico durante ó poco después de su infusión (34).

PRONOSTICO

Después del análisis a conciencia de la evolución de los índices de respuesta al tratamiento, y de la frecuencia de recurrencia y de progresión de la NL a IRCT en la niñez, se puede concluir que esta no necesariamente se asocia a un mal pronóstico (27), como lo refieren algunas publicaciones (44), esto a un en aquellos pacientes con patología renal avanzada (clase IV) en la biopsia renal inicial.

En el estudio de Yang y cols. De 167 pacientes pediátricos con NL se refiere una sobrevivencia sin falla renal a los 5 años de seguimiento de 71.6% (27), mientras que el grupo italiano de estudio de la NL reporta una sobrevivencia global de la funcionalidad renal del 80% a los 10 años de establecido el diagnóstico.

Sin embargo, esto no exenta a la nefropatía lúpica, al igual que no se exenta al compromiso neurológico (crisis convulsivas), de ser las dos manifestaciones clínicas con el mayor riesgo de mortalidad en los pacientes pediátricos con LES (45).

TABLA 1
AUTOANTICUERPOS NEFRITOGENICOS EN LUPUS

ANTICUERPO	EVIDENCIA DE NEFRITOGENICIDAD (ESPECIES ESTUDIADAS)
AntiDNA	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (rata, humano). - Mayor concentración en glomérulo (rata, humano). - Inmunización con DNA produce Nefropatía (rata).
Anti-histona/ Nucleosona	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (rata, humano). - Mayor concentración en glomérulo (rata, humano). - Produce enfermedad por transferencia adoptiva (rata).
Anti-C1q	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (humano).
Crioglobulinas	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (rata, humano). - Produce enfermedad por transferencia adoptiva (rata).
Antilaminina	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor concentración en glomérulo (rata). - Produce enfermedad por transferencia adoptiva (rata).
Antifibronectina	<ul style="list-style-type: none"> - Presente en lupus (humano).
Anticolágeno	<ul style="list-style-type: none"> - Presente en lupus (humano).
Anti- RNAPolimerasa I	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (rata). - Mayor concentración en glomérulo (rata).
Anti- Ro	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (humano).
Antiribosoma	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado con Nefropatía (humano).

De: Lefkowitz, Gilkerson; Arthritis and Rheumatism; Junio 1996.

TABLA 2
CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNOSTICO DE LES
(REVISADOS EN 1982)

1. Eritema facial	
2. Lupus discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Ulceras bucales o nasales	
5. Artritis no erosiva (afectadas dos o más articulaciones)	
6. Serositis:	a) Pleuritis b) Pericarditis
7. Afección renal:	a) Proteinuria > 0.5 g/día b) Cilindruria
8. Afección neurológica:	a) Crisis convulsivas b) Psicosis
9. Afección hematológica:	a) Anemia hemolítica con reticulocitos b) Leucopenia < 4 000 mm en dos o más ocasiones c) Linfopenia < 1 500 mm en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia < 100 000 mm
10. Afección inmunitaria:	a) Células LE + b) Anti-DNA nativo c) Anti-Sm d) Serolúeticas falsas positivas
11. Anticuerpos antinucleares	

TABLA 3
MANIFESTACIONES CLINICAS Y AUTOANTICUERPOS
EN 98 PACIENTES CON LES

Rash Malar	54%
Lupus Discoide	24%
Fotosensibilidad	46%
Fenómeno de Raynaud	29%
Ulceras Orales	14%
Artritis	69%
Pleuritis	22%
Pericarditis	8%
Enfermedad Renal	35%
Manifestaciones Neuro-psiquiatricas	11%
Leucopenia	56%
Trombopenia	14%
Policitemia	9%
Trombosis de venas profundas	4%
Anemia hemolítica autoinmune	5%
Alteraciones congénitas	2%
Anticuerpos Antinucleares	100%
Anti-DNA de doble cadena	48%
Anti cardiolipina	48%
Anti-Sm	15%
Anti-RNP	21%
Anti-SS-A (RO)	22%
Anti-SS-B (La)	32%

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy JT. Connective tissue diseases and amyloidosis. Principles and practice of pediatrics. 2nd ed:1992:243-268.
2. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med.1994;330:1871-79.
3. Friou GJ. Identification of the nuclear component of the interaction of lupus erythematosus globulin and nuclei. J Immunology.1958;80:476-81.(abstract).
4. Szerl S, Jacobs JC. Systemic lupus erythematosus in childhood. Systemic lupus erythematosus. 2nd ed;1992;397-418.
5. Freedman BI, Spray BJ, Heise ER, Espeland MA, Canzanello VJ. A race- controlled human leucocyte antigen frequency analysis in lupus nephritis. Am J Kidney Diseases.1993;21:378-382
6. Loredó AA. Lupus eritematoso sistémico. Medicina interna pediátrica.3ra ed;;1996:132-149.
7. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: Clinical features Rheumatology. 2nd ed; .1998 ;Sec.7:1.1-18.
8. Guyton AC. Formación de orina por el riñón: filtración glomerular, función tubular y aclaramiento plasmático. Tratado de fisiología médica. 7ma ed:1989; 392-408.
9. Guyton AC. Mecanismo renal para: 1) regulación de la filtración glomerular; 2) excreción de la orina diluida o concentrada, y 3) excreción de urea, sodio, potasio y volumen de líquido. Tratado de fisiología médica. 7ma ed; 1989: 409-423.
10. Guyton AC. Regulación del equilibrio acidobásico. Tratado de fisiología médica. 7ma ed;1989: 437- 450.
11. Edberg JC, Salmon JE, Kimberly RP. Systemic lupus erythematosus: Immunopathology. Rheumatology.2nd ed;1998:Sec.7; 2.1-12.

- 12.Lefkowitz JB,Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus. *Arthritis Rheum.*1996;39:894-903.
- 13.Dayal AK, Kramer GM. The T cell enigma in lupus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:23-33.
- 14.Elkon KB. Systemic lupus erythematosus: Autoantibodies in SLE. *Rheumatology.*2nd ed;1998: Sec.7; 5.1-10.
- 15.Hahn BH. Antibodies to DNA. *The N Eng J Med.* 1998;238: 1359-1365.
- 16.Holers VM. Systemic lupus erythematosus: The complement system. *Rheumatology.*2nd ed;1998: Sec.7; 4.1-8.
- 17.Kazatchkine MD, Fearon DT, Appay MD, Mandet C,Bariety J. Immunohistochemical study of the human glomerular C3b receptor in normal kidney and in seventy five cases of renal diseases: Loss of C3b receptor antigen in focal hyalinosis and in proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.*1982;69:900-12.
- 18.Budhai L, Oh K, Davidson A. An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J.Clin.Invest* 1996;98:1585-93.
- 19.Lefkowitz JB, Kiehl M, Rubenstein J, et alls. Heterogeneity and clinical significance of glomerular-binding antibodies in systemic lupus erythematosus. *J.Clin.Invest.* 1996;98: 1373-80.
- 20.Davidson A, Budhai L, Oh K. An in vitro assay for detection of glomerular – binding IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J.Clin.Invest.* 1996;98: 1585-1593.
- 21.Katz MS, Foster MH, Madaio MP. Independently derived murine glomerular immune deposit-forming anti-DNA antibodies are encoded by near identical VH gene sequences. *J.Clin.Invest.* 1993; 91: 402-8.

22. Pollak VE, Kant KS. Systemic lupus erythematosus and the kidney. *Systemic lupus erythematosus*. 2nd ed; 1992: 683-705.
23. Manzi S, Rairie JE, Carpenter AB, Kelly RH, Jagarlapudi SP, Sereika SM, et al. Sensitivity and specificity of plasma and urine complement split products as indicators of lupus disease activity. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 1178-88.
24. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Medical Progress: Glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 888-899.
25. Hickman PL, Nolph KD, Jacobs R, Luger AM, Walker SE. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in a patient with systemic lupus erythematosus: an unusual combination. *Am J Kidney Diseases*. 1994; 23: 582-586.
26. Hass M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Diseases*. 1994; 23: 358-364.
27. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children- A review of 167 patients. *Pediatrics*. 1994; 94: 335-340.
28. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Lawrence J, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 370-78.
29. Roben P, Barbas SM, Sandoval L, Lecerf JM, Stollar BD, Solomon A, et al. Repertoire cloning of lupus anti-DNA autoantibodies. *J. Clin. Invest*. 1996; 98: 2827-2837.
30. Reichlin M, Martin A, Taylor-Albert E, Tsuzaka K, Zhang W, Reichlin MW, et al. Lupus autoantibodies to native DNA cross - react with the A and D SnRNP polypeptides. *J. Clin. Invest*. 1994; 93: 443-449.
31. Kalish R. Systemic lupus erythematosus: Practical problems. *Rheumatology*. 2nd ed. 1998; sec. 7:8.1-8.24.

32. Tomura S, Deguchi F, Ando R, Ida T, Chida Y, Uchiyama T, et al. Plasma Thrombomodulin in primary glomerular disease and lupus glomerulonephritis. *Nephron*. 1994; 67: 185-189.
33. Reeves WH, Lahita RG. Clinical presentation of systemic lupus erythematosus in the adult. *Systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. 1992; 369-396.
34. Klippel JH. Systemic lupus erythematosus: Management. *Rheumatology*. 2nd ed. 1998; Sec. 7: 7.1-7.8.
35. Mojcik C, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1996; 101: 100-107.
36. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro C, Vaughan EM, Muir J, Et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 549-557.
37. Ciruelo E, de la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 2028-2034.
38. Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJC, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 678-686.
39. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 414-420.
40. Edit. University of California Los Angeles (UCLA). Experimental therapies for systemic lupus erythematosus that regulate the production of antibodies to DNA. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1366-1368.

41. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GINSEL). Lupus nephritis: Prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Diseases*. 1992; 19: 473-479.
42. Kimberly RP. Steroid use in systemic lupus erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2nd ed. 1992; 907-932.
43. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 831-837.
44. Seedat YK, Parag KB, Ramsaroop R. Systemic lupus erythematosus and renal involvement. *Nephron*. 1994; 66: 426-430.
45. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1337-1344.