



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO**

**EVOLUCIÓN A UN AÑO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON NEFRITIS LUPICA CLASE IV Y SU
ASOCIACIÓN CON EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA
ENFERMEDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO-MEXICANO (SLEDAI-MEX) Y LOS
ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD**

TESIS DE SUBESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESORES DE TESIS:

**DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ
DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ**



MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EVOLUCION A UN AÑO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEFRITIS LUPICA
CLASE IV Y SU ASOCIACIÓN CON EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO-MEXICANO (SLEDAI-MEX) Y LOS INDICES
DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD.**

**TESIS DE SUBESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO

Dirigida por:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2006

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO REUMATOLOGIA PEDIATRICA

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

DRA. MA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

PROFESOR ADJUNTO AL CURSO UNIVERSITARIO DE REUMATOLOGIA
PEDIATRICA

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todas las bendiciones, y el haberme permitido alcanzar una más de mis metas.

A Adolfo Barceinas, mi esposo, por su amor, paciencia y comprensión, su apoyo incondicional, su confianza en mi, por el impulso y motivación que me ha dado para seguir siempre adelante, gracias mi amor, por estar siempre juntos, te amo.

A mis padres, Dr. Manuel Rubén Rodríguez Barrera y Ana Luisa Lozano Donadieu, por todo el amor, la confianza y el apoyo, por estar siempre conmigo, sin ellos nada hubiera sido posible. Gracias por todo!

A mis hermanos Rubén y Fito, por el gran amor, y la compañía brindada a pesar de la distancia.

A mis suegros, Moisés Barceinas y Josefina Arenas por su amor y confianza.

A la Doctora Rocío Maldonado, al Doctor Roberto Carreño y al Dr. José D. Gamboa, por todas sus enseñanzas, su tiempo y dedicación a nosotros sus alumnos, por la paciencia y el cariño, muchas gracias.

A mis amigos de la residencia.

Al HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO Federico Gómez, por todos estos años de aprendizaje, no sólo de Pediatría y Reuma. A todos sus niños que día con día son parte de nuestra formación, un ejemplo de vida.

TÍTULO:

**EVOLUCIÓN A UN AÑO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEFRITIS
LÚPICA CLASE IV Y SU ASOCIACIÓN CON EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD
DE LA ENFERMEDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO-
MEXICANO (SLEDAI-MEX) Y LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y
CRONICIDAD.**

AUTOR:

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO

TUTORES:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

ÍNDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	3
MARCO TEÓRICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	34

1. INTRODUCCIÓN:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un ejemplo de enfermedad producto de la alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica. La evaluación clínica de el LES, sigue siendo un reto diagnóstico, debido a que ninguna variable clínica o serológica refleja la actividad de la enfermedad, para lo cual se han diseñado múltiples instrumentos, que califican el estado de la enfermedad, apoyando así la toma de decisiones con respecto al tratamiento.

El riñón es uno de los órganos implicados con más frecuencia en el LES, la mayoría de los enfermos con LES presentarán afectación renal en algún momento de su evolución, la coexistencia por una parte de lesiones renales agudas correspondientes a fenómenos de inflamación y proliferación celular, y por otra de lesiones crónicas de fibrosis, caracterizan de forma decisiva las manifestaciones clínicas de la nefropatía lúpica (NL), la respuesta al tratamiento y la posible evolución hacia la insuficiencia renal irreversible.

2. ANTECEDENTES

El LES, es una enfermedad multisistémica, autoinmune, de etiología desconocida, que tiene su inicio en la edad pediátrica hasta en el 15-20% de los casos, tiene un curso impredecible, con remisiones y recaídas durante la evolución. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, activación de linfocitos B y el sistema del complemento, formación y depósito de complejos inmunes in situ y finalmente daño a órganos blanco. ^[1-3]

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, incluyen síntomas generales, hallazgos clínicos diversos y alteraciones laboratoriales; los síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, malestar general son muy comunes en las exacerbaciones de la enfermedad, dentro de las manifestaciones clínicas y de laboratorio más frecuentes encontramos a los anticuerpos antinucleares y a los anticuerpos anti-DNA positivos, eritema malar, fiebre, artritis, nefritis, hipertensión arterial, alopecia, úlceras orales, fenómeno de Raynaud, pericarditis, alteración del sistema nervioso central, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. ^[3-6]

Para el diagnóstico se requiere cumplir con al menos cuatro de los once criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, formulados inicialmente como criterios para su clasificación en 1982, ésta clasificación es la más ampliamente utilizada en la edad pediátrica, teniendo una sensibilidad del 96% y una especificidad de 100% ^[3-7] Tabla 1.

Tabla 1. Criterios para la Clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico

-
1. Eritema malar
 2. Lupus Discoide
 3. Fotosensibilidad
 4. Ulceras orales o nasales
 5. Artritis no erosiva
 6. Nefritis
 - a. Proteinuria >0.5g/d
 - b. Cilindros celulares
 7. Encefalopatía
 - a. Convulsiones
 - b. Psicosis
 8. Pleuritis o pericarditis
 9. Citopenias
 - a. Anemia (Hematocrito < 30%) - Anemia hemolítica
 - b. Linfopenia <4000/mm³
 - c. Trombocitopenia <100,000/mm³
 10. Serología positiva
 - a. Anti-DNA doble cadena
 - b. Anticuerpos contra Sm
 - c. Células LE
 - d. Prueba para sífilis falso positivo
 11. Anticuerpos Antinucleares positivos
-

Fuente: Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.

En 1997 se realizaron las modificaciones a dicha clasificación por el Comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del Colegio Americano de Reumatología, eliminando las células LE, y la prueba falso positivo para sífilis, añadiendo la positividad para anticardiolipinas y anticoagulante lúpico; probablemente se eliminarían los anticuerpos antinucleares como criterio, sin embargo, ésta nueva clasificación no ha sido validada y por lo tanto, no es utilizada en la práctica clínica actual. [8]

Instrumentos para la medición de la actividad de la enfermedad

Debido al amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad, el lupus eritematoso sistémico es difícil de evaluar, no existe al momento un acuerdo universal acerca de cual es el instrumento óptimo que debe utilizarse para evaluar la actividad de LES, por tal motivo, se han creado múltiples instrumentos para determinar la actividad, siendo las escalas más frecuentemente utilizadas la de BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index) desarrollado en el Reino Unido, la de ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) que es el índice de medición de actividad en el continente europeo, el SLAM y SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure-Revised), y el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index) de Norteamérica, éste último ha sido modificado recientemente y se conoce como SLEDAI-2K que ha demostrado ser útil clínicamente y que además predice mortalidad. ^[1,9,10]

El SLEDAI-MEX es una modificación del original SLEDAI realizada por investigadores mexicanos, con el objeto de disminuir el costo de los análisis de laboratorio incluidos en el SLEDAI, preservando la calidad de la información obtenida. ^[11] Tabla 2.

De acuerdo con el artículo original en el que se presentó el SLEDAI-MEX, éste último instrumento tiene un costo económico 30% menor que el SLEDAI, al eliminar la determinación de anti-DNA y complemento, al disminuir los costos, se obtiene un instrumento útil, que al ser comparado con SLEDAI (0.894 vs 0.867) y con la Escala Visual Análoga (0.677 vs 0.678) tiene una correlación similar. ^[10]

Tabla 2. Características del SLEDAI-2K y SLEDAI-MEX

Descripción	Puntaje SLEDAI-2K	Puntaje SELDAI-MEX
Convulsiones	8	8
Psicosis	8	8
Síndrome Orgánico Cerebral	8	8
Alteraciones Visuales	8	
Alteraciones de nervios craneales	8	
Mononeuritis		8
Mielitis		8
Cefalea por LES	8	
Accidente Cerebrovascular	8	8
Vasculitis	8	4
Artritis	4	2
Miositis	4	3
Cilindros Urinarios	4	6
Hematuria	4	6
Proteinuria	4	6
Piuria	4	
Aumento de Creatinina		6
Exantema	2	
Eritema Malar		2
Alopecia	2	2
Ulceras Mucosas	2	2
Pleuritis	2	2
Pericarditis	2	2
Peritonitis		2
Complemento Bajo	2	
Aumento de la unión al DNA	2	
Fiebre	1	1
Fatiga		1
Hemólisis		3
Trombocitopenia	1	3
Leucopenia	1	1
Linfopenia		1

Fuente: Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. J Rheumatol 2002;29:288-91.

Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol 1992; 19: 1551-8.

Afección renal en pacientes con LES

El riñón es un órgano frecuentemente afectado, probablemente este presente en todos los pacientes en forma variable, y puede observarse desde el punto de vista histológico antes de que se produzca la alteración en el sedimento urinario. ^[14]

Generalmente la afección renal se desarrolla dentro de los primeros dos años del diagnóstico de LES, pero puede presentarse varios años después, las manifestaciones son más graves y más frecuentes en los niños. Aunque la alteración renal, inicialmente puede ser asintomática, es evidente al menos en el 75% de los pacientes con este diagnóstico, las manifestaciones iniciales más comunes son: hematuria microscópica, proteinuria, síndrome nefrótico, disminución de la filtración glomerular e hipertensión arterial. ^[14, 15]

En la patogénesis de la Nefritis Lúpica, los antígenos intrínsecos como los componentes de la matriz extracelular o las glicoproteínas de la superficie celular pueden servir como blancos para la unión a autoanticuerpos. Adicionalmente, el daño renal puede resultar por autoanticuerpos que se unen a antígenos circulantes, formando complejos inmunes circulantes, o autoanticuerpos que se unen a antígenos circulantes que se han depositado en el glomérulo o en la pared vascular, causando formación in situ de complejos inmunes. Posteriormente la unión del receptor Fc y el complemento, inician una reacción inflamatoria y citotóxica. ^[16,17]

La Nefritis Lúpica, es un determinante muy importante para la evolución a largo plazo de la enfermedad, además de ser un factor de mal pronóstico, debido en gran parte, por un lado, al daño renal por sí mismo y por otro lado, al retraso en el reconocimiento e inicio del tratamiento para la NL, y la falta de adherencia a los esquemas de tratamiento. ^[18-21] Se han creado sistemas de clasificación para esta entidad dependiendo de la extensión del daño y el grado de actividad y cronicidad. ^[17,22,23]

Histopatología de la Nefritis Lúpica

La primera clasificación de la NL por la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue realizada por Pirani y Pollak en 1974, con el fin de ayudar a los clínicos en distinguir las diferentes presentaciones histológicas y guiar el tratamiento, ésta clasificación sólo tomaba en cuenta lesiones glomerulares, las lesiones tubulointersticiales y vasculares no se incluyeron. ^[17]

En 1982, se propuso una nueva clasificación para Nefritis Lúpica de la OMS, actualmente es la más utilizada en la práctica clínica, en la cual se incluyeron además de las lesiones glomerulares, las alteraciones a nivel intersticial y mesangial. ^[16,17]

Clasificación de Nefropatía Lúpica de la Organización Mundial de la Salud

Clase I – Histología normal o con cambios mínimos, en la microscopia de luz, inmunofluorescencia o electrónica.

Clase II – Mesangial: las alteraciones están limitadas al mesangio, se incluyen dos subgrupos:

II a – Glomérulo normal por microscopia de luz, con depósitos de complejos inmunes mesangiales por microscopia electrónica o inmunofluorescencia.

II b – Glomérulos con celularidad o matriz mesangial incrementada, asociada a depósitos mesangiales

Clase III – Glomerulonefritis Proliferativa Focal: La afección segmentaria es característica. Las lesiones predominantes son cambios mesangiales y áreas de hiper celularidad en menos del 50% de los glomérulos. Las lesiones pueden ser proliferativas, necrosantes o esclerosantes o una combinación de éstas. Además de los cambios mesangiales, la lesión dentro de cada glomérulo tiende a estar localizada en el asa capilar periférica. En la inmunofluorescencia se observan

depósitos granulares de inmunoglobulinas y componentes del complemento en las membranas basales. Por microscopia electrónica hay depósitos subendoteliales densos de complejos inmunes en la membrana basal capilar acompañado de cambios proliferativos.

Clase IV – Glomerulonefritis Proliferativa Difusa: Se caracteriza por hipercelularidad uniforme, necrosis, esclerosis y engrosamiento de las asas capilares, lo cual lleva a extensa obliteración de asas capilares en más del 50% de los glomérulos. La afección global del glomérulo es más frecuente en ésta clase que en la enfermedad local. En la inmunofluorescencia se muestran los depósitos característicos de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la pared capilar periférica, así como en el mesangio. Los infiltrados intersticiales y los depósitos de complejos inmunes extraglomerulares pueden ser también observados sobre la membrana basal tubular, dentro de las paredes de los capilar peritubulares o en el intersticio. Por microscopia electrónica, pueden observarse extensos depósitos inmunes en el mesangio y los espacios subendoteliales, estos depósitos pueden exhibir una apariencia microtubular como resultado de la cristalización dentro de los complejos inmunes.

Clase V – Nefropatía Membranosa: se caracteriza por el engrosamiento regular de las paredes capilares periféricas del glomérulo. Ésta nefropatía al inicio puede tener una apariencia normal, mientras que las lesiones más desarrolladas son fáciles de identificar, dan un aspecto de asas capilares rígidas. La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares finos, extensos, de complejos inmunes a lo largo de la superficie subepitelial de la membrana basal glomerular con obliteración de los podocitos y escasa proliferación celular. En la microscopia electrónica muestra principalmente depósitos subepiteliales, membranosos y de complejos inmunes mesangiales.

Clase VI – Esclerosis Glomerular: Los cambios histológicos predominantes son la esclerosis glomerular focal segmentaria. La necrosis glomerular severa representa una lesión de etapa final en la cual el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal y la hipertensión arterial son comunes.

En esta clase pueden encontrarse lesiones que denoten lesiones activas como la proliferación celular intracapilar, el infiltrado polimorfonuclear, kariorrexis, medias lunas epiteliales, cambios fibrinoides subendoteliales, trombos hialinos, de fibrina o plaquetarios, e inflamación intersticial. La cronicidad está marcada por esclerosis segmentaria, global, mesangial o vascular, engrosamiento de la membrana basal capilar, medias lunas fibrosas y cicatrización tubulointersticial y finalmente, glomérulos excluidos, completamente necrosados, hialinizados.

3. MARCO TEÓRICO

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad con múltiples signos y síntomas y un amplio espectro de alteraciones de laboratorio, lo que la hace una enfermedad difícil de evaluar. El instrumento más ampliamente utilizado es el SLEDAI, sin embargo, existen otros instrumentos como el SLEDAI-MEX creado para ser utilizado en pacientes que habitan en países en vías de desarrollo por su menor costo, sin dejar de ser un instrumento útil, que se puede comparar en resultados con el SLEDAI.

El estudio realizado por Uribe A, et al., publicado en 2004, ^[12] analizó la validez, confiabilidad y la posibilidad de realizar el SLAM-R ^[13], el SLEDAI-MEX y el SLEDAI-2K, en 92 pacientes adultos con LES de diferentes etnias, se probó que el SLEDAI-MEX tiene validez adecuada al mostrar un grado moderado a alto de correlación con el SLEDAI-2K y por la alta correlación con la Evaluación Física Global (PGA: physical global assessment); en la comparación de la validez discriminatoria, tomando el SLEDAI-2K como el estándar de oro. Tabla 3

Tabla 3. Comparación del SLEDAI-MEX y SLEDAI-2K

Medición %	SLEDAI-MEX	SLEDAI-2K
Sensibilidad	58	76
Especificidad	93	100
Valor predictivo positivo	84	100
Valor predictivo negativo	79	88
Exactitud total	84	91

Fuente: Uribe GA, Vilá ML, McGwin Jr G, et al. The systemic lupus activity measurement-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2004; 31: 1934-40.

Se realizó otro análisis en el mismo estudio, ^[12] en el que se determinó como estándar de oro la Evaluación Física Global, para calcular las propiedades métricas de todos los instrumentos, se obtuvo el SLEDAI-MEX el cual mostró una exactitud total del 89%, seguida por SLEDAI-2K con el 77%, y finalmente SLAM-R con 63%, por lo que se concluyó que éstos tres instrumentos son adecuados para evaluar la actividad en pacientes con LES.

El daño renal sigue siendo un determinante mayor para la evolución final en pacientes con LES, la clasificación de la OMS, proporciona una idea de la severidad y el pronóstico de dicha afectación, la nefritis lúpica clase IV (nefropatía lúpica proliferativa difusa) es la forma más frecuente y severa observada en las series de niños y adultos con nefropatía, presentándose del 37 al 70% del total de las biopsias realizadas. ^[15, 17, 22, 29]

Se ha observado además, que una misma clase de NL puede tener una evolución muy diferente, debido a que existen aspectos de la patología renal que no están incluidos en las clasificaciones convencionales, por tal motivo se han creado índices para analizar las lesiones renales a las que se les atribuye una mayor relevancia clínica, intentando diferenciar las lesiones activas potencialmente reversibles de las inactivas, irreversibles.

El método más aceptado es el de Austin, ^[24] que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad, se ha señalado que presenta una alta variabilidad interobservador y que es difícil establecer una correlación entre la evolución de la nefritis y un determinado valor del índice de actividad o cronicidad. ^[17]

Tabla 4. Índices de Actividad y Cronicidad

Índice de Actividad	
Hiper celularidad endocapilar	(0-3)
Infiltración leucocítica	(0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/Kariorrexis	(0-3) x 2
Semilunas epiteliales	(0-3) x 2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de Cronicidad	
Esclerosis glomerular	(0-3)
Semilunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

Fuente: Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 1983;75: 382-91.

Los índices de actividad y cronicidad, proveen información semicuantitativa acerca de la severidad de la lesión aguda o crónica del glomérulo, y los compartimentos tubulointersticial y vascular, con el objeto de determinar, si la lesión es potencialmente reversible, o irreversible, con una respuesta inadecuada al tratamiento, y el consiguiente mal pronóstico.

El índice de actividad se ha encontrado como un predictor relativamente débil de la evolución final para la insuficiencia renal, el índice de cronicidad ha mostrado diferentes resultados, algunos investigadores encontrándolo útil para el pronóstico y otros no. Se realizó un estudio en el que se demostró que sólo el índice de cronicidad es útil, con una correlación significativa con la evolución clínica, de la Nefropatía clase IV. En su opinión, el índice de actividad no tuvo correlación con la evolución clínica debido a que éste es la expresión de lesiones potencialmente reversibles. [30]

En un estudio realizado en 267 pacientes adultos con NL de Eslovenia, se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el incremento de los valores medios del índice de actividad y los patrones de distribución de los depósitos glomerulares, además de una correlación significativa entre el aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal y los valores promedios del índice de cronicidad. ^[27]

Austin y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo en 72 pacientes adultos con NL clase IV y V, 11 desarrollaron insuficiencia renal; entre éstos pacientes, se observó que el índice de actividad predijo más fuertemente la insuficiencia renal que las características histológicas de actividad de manera individual, del mismo modo, el índice de cronicidad, fue altamente predictivo de insuficiencia renal. ^[28]

Se han reportado estudios en los que un alto índice de actividad y bajo índice de cronicidad, asociados particularmente en NL clase IV, sugiere la necesidad de instaurar un tratamiento agresivo contra el proceso inflamatorio con el objeto de preservar la función renal, en cambio, un índice de cronicidad alto, con índice de actividad bajo, caracteriza lesiones esclerosantes irreversibles, en donde el tratamiento agresivo no se considera necesario.

Rush y colaboradores ^[25], examinaron pacientes pediátricos exclusivamente con NL clase IV, y encontraron una correlación significativa entre el IA (índice de actividad), el IC (índice de cronicidad) y la función renal, al momento de la biopsia renal inicial.

En general, un índice de actividad alto se asocia con la necesidad de intensificar el tratamiento inmunosupresor, y un índice de cronicidad elevado con una evolución desfavorable, irreversible, que requerirá un manejo de sostén ya que existe poca o nula respuesta al tratamiento. ^[26]

Miranda y colaboradores, analizaron el papel de la proteinuria para el tipo de daño renal, se encontró que a mayor grado de proteinuria, mayor grado de afección histopatológica, según los índices de actividad y cronicidad, mostrando correlación significativa, entre proteinuria en rango nefrótico y los índices de actividad y cronicidad. [22]

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una asociación entre el índice de actividad de la enfermedad y las alteraciones anatomopatológicas (nefropatía clase IV) y los índices de actividad y cronicidad, en la evolución a un año de los pacientes pediátricos con LES?.

5. JUSTIFICACIÓN:

El Lupus Eritematoso Sistémico, es una enfermedad autoinmune, que afecta a la población pediátrica con una incidencia de 0.56-6 por 100.000 habitantes por año, en los niños ésta enfermedad tiene un curso más agresivo, de ahí la importancia de la vigilancia constante, determinando en cada consulta, cuál es el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-MEX), para poder detectar cambios en la actividad de los pacientes y con esto hacer las modificaciones pertinentes al manejo.

La afección renal en pacientes con LES, es frecuente, se sabe que hasta el 80% desarrollarán afección renal durante su evolución, y la mayoría lo hará dentro de los primeros dos años del diagnóstico, la evidencia histológica de enfermedad renal puede preceder por meses al inicio de los cambios en el sedimento urinario, debido a que los pacientes comparten la mayoría de las manifestaciones clínicas independientemente de la histología, es imperativo realizar la biopsia renal para determinar el tipo de lesión renal, los índices de actividad y cronicidad, para de esta manera poder definir que tipo de tratamiento requerirá y tratar de predecir la evolución a largo plazo.

En nuestra población dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez, la NL clase IV, es también una de las más frecuentes. Se podría pensar que a mayor actividad de la enfermedad, mayor será la afección renal, con mayor Índice de actividad en la biopsia, sin embargo, dentro de la literatura internacional no se cuenta con estudios que evalúen al mismo tiempo, la evolución de los pacientes con nefropatía lúpica clase IV, los índices de actividad y cronicidad y la actividad de la enfermedad, por lo cual es de suma importancia poder llevar a cabo este tipo de estudios ya que su valor sería de gran ayuda para el reumatólogo pediatra.

6. HIPÓTESIS:

Existe una asociación entre el índice de actividad de la enfermedad y las alteraciones anatomopatológicas (nefropatía clase IV) y los índices de actividad y cronicidad, en la evolución a un año de los pacientes pediátricos con LES.

7. OBJETIVO GENERAL:

Describir la evolución de los pacientes con Nefritis Lúpica clase IV, durante el seguimiento a un año, tomando en cuenta, el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-MEX), así como los datos de actividad y cronicidad que se encontraron en las biopsias al momento de hacer el diagnóstico de la misma.

7.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar si las alteraciones encontradas en las biopsias (índices de actividad y cronicidad) se relacionan con la actividad de la enfermedad (SLEDAI-MEX).
- Identificar las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio, asociadas a la NL clase IV.

8. TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, retrospectivo y transversal.

9. MATERIAL Y MÉTODOS:

- Se revisaron los expedientes de pacientes que acudieron a la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido entre enero 2000 y mayo de 2005, de los cuales se identificaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Nefropatía Lúpica clase IV confirmada por biopsia renal, que cumplieran con al menos cuatro criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, para Lupus Eritematoso Sistémico.
- Se recabó información clínica, al momento de hacer el diagnóstico de LES, al momento de la realización de la biopsia renal, y posteriormente, cada tres meses durante el primer año de evolución de nefritis.
- Se obtuvo información de laboratorio al momento de hacer el diagnóstico de LES, de la realización de la biopsia renal, y posteriormente, cada tres meses durante el primer año de evolución de nefritis.
- Se recabaron los datos de los informes de la biopsia renal, índice de actividad y cronicidad.

- Se calculó el SLEDAI-MEX, al momento de hacer el diagnóstico de LES, al momento de la realización de la biopsia renal, y posteriormente, cada tres meses durante el primer año de evolución de nefritis.
- Los estudios de laboratorio registrados fueron: Citometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (VSG), urea y creatinina sanguínea, uroanálisis, depuración de creatinina en orina de 24 horas, determinación de proteinuria en orina de 24 horas, al momento de hacer el diagnóstico de LES, al momento de la realización de la biopsia renal, y posteriormente, cada tres meses durante el primer año de evolución de nefritis.

10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que cumplen por lo menos con 4 de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología y que tengan diagnóstico de Nefritis Lúpica clase IV establecido por biopsia renal, y que se hayan reportado, los índices de actividad y cronicidad
- Edad menor de 18 años
- Seguimiento constante (mensual a trimestral) al menos durante el primer año posterior a la realización de biopsia renal, con determinación de citometría hemática completa, examen general de orina, cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas, depuración de creatinina y funcionamiento renal.

11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes con información incompleta
- Edad mayor de 18 años
- Pacientes con Nefritis Lúpica clase I, II, IIb, III, V y VI.
- Pacientes que no hayan tenido un seguimiento constante durante el primer año posterior al diagnóstico de Nefropatía Lúpica.
- Pacientes con mal apego al tratamiento

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de tendencia central y correlación por medio del paquete estadístico SPSS-13.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

No requiere por tratarse de un estudio retrospectivo, la información se obtendrá de los expedientes clínicos.

14. RESULTADOS

Se revisaron 300 expedientes de pacientes con diagnóstico de LES de los cuales 92 correspondieron a pacientes con diagnóstico de Nefropatía Lúpica, en el periodo comprendido entre enero del 2000 y mayo de 2005, de estos 58 tenían diagnóstico de NL IV de los cuales únicamente 32 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión para nuestro estudio.

De los 26 pacientes con NL clase IV que fueron excluidos, en 17 expedientes los pacientes no cumplieron con el tiempo de evolución, por diferentes razones como abandono del tratamiento, cambio de Institución y en un caso Transplante renal, 3 por no contar con el reporte del índice de actividad y cronicidad, y 6 fallecieron por complicaciones del LES, antes de cumplir el período necesario para que fueran incluidos en el estudio.

Dentro de las características Demográficas de los 32 pacientes con diagnóstico de Nefropatía Lúpica clase IV, 26 (81.2%) correspondieron al sexo femenino y 6 (18.8%) al masculino, relación 4.3:1, con una media de edad al diagnóstico de LES de 12.1 años, y al diagnóstico de NL de 12.3 años.

Tabla 5. Características Demográficas

	Mediana	Rango
Edad al Diagnóstico de LES	12.1	7.7 - 15.7
Edad al Diagnóstico de NL	12.1	7.9 - 16.6

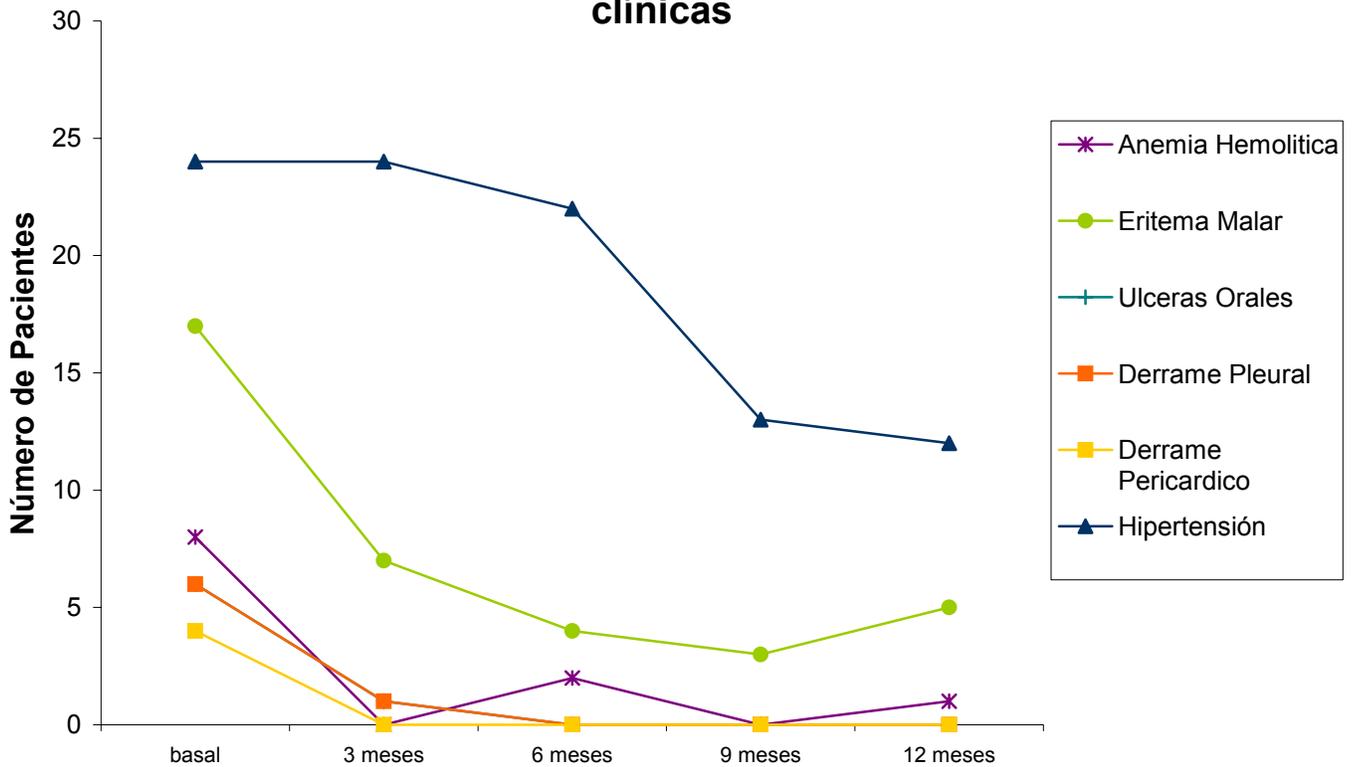
Fuente: Registro de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tabla 6. Resumen Índice de Actividad, Cronicidad y Evolución de SLEDAI-MEX

	Media	Rango
Índice Actividad	9.41	2 - 18
Índice Cronicidad	0.84	0 - 3
SELDAI-MEX 0	13.68	6 - 27
SLEDAI-MEX 1	11.75	6 - 27
SELDAI-MEX 2	6.00	0 - 18
SELDAI-MEX 3	4.87	0 - 10
SLEDAI-MEX 4	4.12	0 - 10
SLEDAI-MEX 5	3.96	0 - 9

Fuente: Registro de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fig 2. Evolución de las principales manifestaciones clínicas

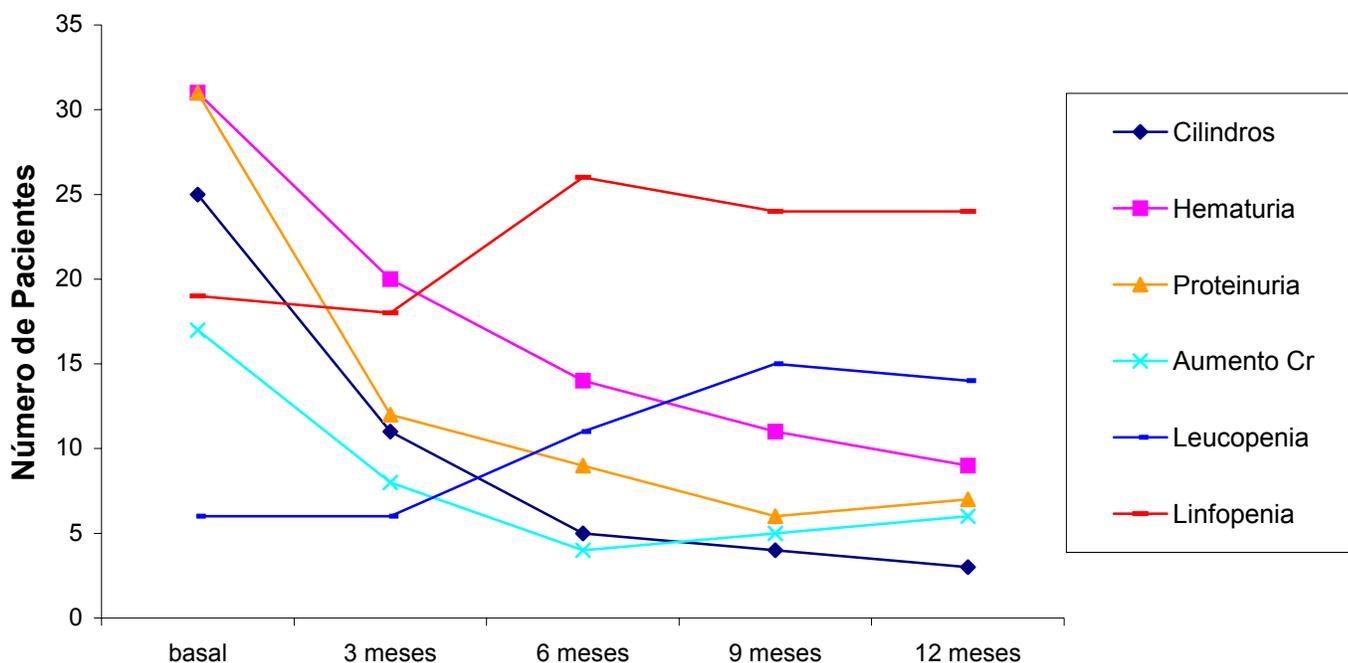


Fuente: Registro de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Al realizar el análisis estadístico de los datos, se encontró con significancia estadística (correlación de Pearson) la correlación entre el índice de actividad y la proteinuria, es decir, cuanto mayor fue el índice de actividad reportado en la biopsia renal, fue también mayor la persistencia de la proteinuria, a los 6 meses y al año de iniciado el tratamiento inmunosupresor, (p 0.01 y 0.05).

Se demostró también que entre los pacientes que obtuvieron un alto índice de actividad reportado en la biopsia renal, mayor fue la posibilidad de tener y persistir con elevación de la creatinina desde el inicio del seguimiento hasta un año después de la realización de la biopsia renal y a pesar del tratamiento inmunosupresor, (p 0.01) cuando se realizó la biopsia, (p 0.05) a los 3 meses, (p 0.01) a los 9 meses y (p 0.05) al año.

Fig 3. Evolución de las principales manifestaciones de laboratorio



Fuente: Registro de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Al correlacionar el índice de actividad y la depuración de creatinina, se observó un comportamiento muy similar a lo descrito previamente con la proteinuria y como es esperado, con la creatinina, ($p < 0.05$) al inicio del tiempo de seguimiento y al año de evolución.

Se demostró que la cifra de hemoglobina que presentaron los pacientes, estuvo fuertemente correlacionada con el índice de actividad reportado en la biopsia renal, a mayor índice de actividad, mayor fue el tiempo que persistieron con anemia, se encontró significancia ($p < 0.01$) desde que se realizó la biopsia renal, y hasta los 9 meses de evolución.

Al referirnos al índice de cronicidad, se evidenció que tanto el aumento de la Urea ($p < 0.01$) como de la creatinina ($p < 0.05$), estaban relacionadas con un índice de cronicidad también elevado (mayor o igual a 2) durante todo el tiempo que se realizó el seguimiento, por el contrario, llamó la atención, que no se encontró correlación alguna, en ningún momento de la evolución, con la depuración de creatinina.

Del total de casos que se siguieron, 14 tuvieron hipertensión arterial, de los cuales 8 (25%), tuvieron un índice de cronicidad mayor o igual a 2, no se encontró relación con el índice de actividad ni con el SLEDAI-MEX, al momento de hacer la biopsia renal.

Cuando se buscó la correlación entre el SLEDAI-MEX al momento en que se realizó la biopsia renal, sólo se encontró significancia con la Hemoglobina, mostrando que a mayor puntaje en el SLEDAI-MEX, mayor fue el grado de anemia ($p < 0.01$). No se encontró correlación a ningún otro tiempo, ni con alguna otra variable clínica, de laboratorio, o del SLEDAI-MEX con los índices de actividad y cronicidad.

15. DISCUSIÓN

Al igual que Bogdanovi ^[15] y Ravinal et al ^[30], en cuanto a que la Nefritis Lúpica clase IV, es la observada con mayor frecuencia, nosotros coincidimos también en este predominio.

Por otra parte, en relación a lo descrito por Miranda y colaboradores ^[22], acerca de la proteinuria y su relación con los índices de actividad y cronicidad, en nuestros pacientes solo se observó asociación significativa entre el índice de actividad y grado de proteinuria, no así con el índice de cronicidad, sin embargo, al referirnos a éste último, encontramos asociación importante con la persistencia en la elevación de la urea, la creatinina y la hipertensión arterial, sugiriendo que esto pudiera tener relación con mayor afectación renal a largo plazo, como lo han descrito Ferluga ^[27] y Ravinal ^[30].

De manera similar, lo reportado por Austin ^[28], tanto el índice de actividad como de cronicidad se relacionaron con elevación de la cifra de urea y creatinina durante el seguimiento de los pacientes, no obstante en este estudio, no se determinó cual de los dos índices predice mejor la evolución hacia la insuficiencia renal, pero como se documentó en este estudio el tiempo de seguimiento fue relativamente corto para demostrarlo.

En lo que respecta a lo observado en nuestro estudio, no encontramos asociación entre el índice de actividad de la biopsia renal con el SLEDAI-MEX, sin embargo, sí con algunos componentes del mismo, como lo son la presencia de anemia, la elevación en creatinina y la persistencia de proteinuria.

Se realizó por nuestra parte una revisión sistemática de la literatura internacional, sobre estudios relacionados con los índices de actividad y cronicidad y el SLEDAI-MEX, con la finalidad de encontrar que un paciente que tiene un puntaje de SLEDAI-MEX elevado y afección renal, en consecuencia tuviera un índice de actividad y probablemente de cronicidad también elevado, sin embargo, al no encontrar información al respecto, se decidió realizar el ejercicio en la población de pacientes con estas características en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, los resultados como se mostró, reflejan la relación que existe entre ambos índices con la elevación de los azoados predominantemente, y con algunos componentes del índice de actividad de la enfermedad, sin embargo no se demostró relación directa entre el SLEDAI-MEX y los índices de actividad y cronicidad, por lo cual este estudio puede ser el inicio para el desarrollo de investigaciones similares, tal vez con una muestra mayor de pacientes y un estudio prospectivo con mayor tiempo de seguimiento, que pudieran modificar o reafirmar lo encontrado por nuestro grupo.

16. CONCLUSIONES

- Los pacientes con un índice tanto de actividad como de cronicidad elevados, deberán vigilarse estrechamente, por el alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal.
- Los pacientes con una puntuación elevada en el SLEDAI-MEX al momento de la biopsia renal tendrán mayor riesgo de persistir con anemia, así como mayor elevación de la creatinina y la proteinuria durante el primer año de evolución.
- No existe relación directa entre el SLEDAI-MEX y los índices de actividad y cronicidad, por lo que una mayor puntuación en el SELDAI-MEX no se relacionará necesariamente con unos índices de actividad y/o cronicidad elevados en la biopsia renal.

17. REFERENCIAS

1. Fortin PR, Abrahamowicz M, Clarke AE, et al. Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol* 2000; 27:1421-8.
2. Perfumo F, Martini A. Lupus Nephritis in children. *Lupus* 2005, 14:83-8.
3. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. En: *Systemic Lupus Erythematosus*. Fourth Edition. Saunders Co. Philadelphia 2001, pp 396-449
4. Tapia EA, Carreño MR, Maldonado VMR. Alteraciones clinico-laboratoriales tempranas asociadas a nefropatía proliferativa en pacientes con lupus eritematoso generalizado de la infancia. Tesis Hospital Infantil de México Federico Gómez, México 200; pp: 20
5. See Y, Koh ET, Boey ML. One hundred and seventy cases of childhood onset rheumatological disease in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27:496-502
6. Faller G, Thomson PD, Kala UK, Hahn D. Demographics and presenting clinical features of childhood systemic lupus erythematosus. *S Afr Med J* 2005 Jun; 95(6): 424-7
7. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12 (1):83-7.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
9. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1354-60.
10. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.

11. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-8.
12. Uribe GA, Vilá ML, McGwin Jr G, Sánchez ML, et al. The systemic lupus activity measurement-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934-40.
13. Bae SC, Koh HK, Chang DK, et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:405-9.
14. Al Salloum AA. Lupus Nephritis in Childhood. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003; 14(1): 43-56.
15. Bogdanovi R, Nikoli V, Ognjanovi M, et al. Lupus nephritis in children and adolescents: clinical and morphologic aspects and clinico-morphologic correlations. *Srp Arh Celok Lek* 2002; 130 Suppl 3: 1-5.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
17. Sánchez-Vegazo SI, Teruel C, Menéndez J. Nefritis Lúpica. *Rev Esp Patol* 2002; 35(3):269-78.
18. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003;12:287-96.
19. Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, et al. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol* 1999;28:288-99.
20. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-39.
21. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:39-44.

22. Miranda LJM, Sánchez GA, Saavedra SMA, et al. Glomerulonefritis lúpica: correlación entre resultados del examen general de orina, proteinuria de 24 horas y datos histopatológicos. Rev Med IMSS 2004;42(2): 117-24.
23. Woo Yoo C, Kim MK, Soon Lee H. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative lupus nephropathy: data from repeat renal biopsy. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1604-8.
24. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 1983;75: 382-91.
25. Rush PJ, Baumal AR, Shore A, et al. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. Kidney Int 1986; 29:1066-71.
26. Dimitrijevic J, Dukanovic L, Kovacevic Z, et al. Lupus Nephritis: histopathologic features, classification and histologic scoring in renal biopsy. Vojnosanit Pregl 2002;59(6Suppl):21-31
27. Ferluga D, Jerse M, Vizjak A, et al. Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE. Wien Klin Wochenschr. 2000;112(15-16):692-701.
28. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 1984; 25(4):689-95
29. Velasquez X, Verdejo U, Massardo L, et al. Outcome of Chilean patients with lupus nephritis and response to intravenous cyclophosphamide. J Clinical Rheumatol 2003;9(1):7-14
30. Ravinal RC, Costa RS, Coimbra TM, et al. Classes, activity and chronicity indices, and alpha-smooth muscle actin expression as prognostic parameters in lupus nephritis outcome. Lupus 2002; 11:82-7

17. ANEXOS

Tabla 7. Índices de actividad clínica, y renal, al momento de la biopsia.

Paciente	SLEDAI-MEX 1	Indice Actividad	Indice Cronicidad
1	6	8	0
2	6	8	0
3	6	4	1
5	6	8	2
6	6	4	3
7	7	7	0
8	8	12	0
9	8	8	0
10	8	4	1
11	9	5	0
12	9	11	0
13	9	7	0
14	9	12	1
15	9	14	3
16	10	8	0
17	10	14	1
18	10	13	2
19	10	17	2
20	11	6	2
21	12	15	0
22	12	4	0
23	13	15	1
24	14	6	0
25	14	9	0
26	14	9	1
27	14	18	3
28	15	15	1
29	16	11	1
30	21	10	0
31	23	2	0
32	24	8	2
33	27	9	0

Fuente: Registro de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez