



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES BUCOFACIALES EN INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MIRIAM MEDINA HERNÁNDEZ

TUTORA: Mtra. ROSINA PINEDA Y GÓMEZ AYALA.

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI.



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.

A mis Padres, por este nuestro logro, por brindarme su apoyo incondicional en todo momento y por haberme inculcado todos los valores que ahora poseo, y por todos los sacrificios que tuvieron que hacer por mí, gracias por su confianza. ¡Lo logramos!

A mi familia, por la paciencia que me tuvieron durante toda la carrera y por todos los momentos que no pude convivir con ustedes por lograr mi meta. En especial a mi sobrina Yessy, que fue punto clave de inspiración para el título de esta tesina, y donde quiera que estés, quiero que sepas que *te amo*, y gracias por todos los momentos compartidos.

A Carolina, amiga incondicional, por todos los momentos vividos, gracias, por ser mi ángel y darle sentido a mi existir.

A todos mis amigos, gracias por ser parte importante en mi vida.

A Luis, por ayudarme durante todo este tiempo juntos, y por creer en mí. *Te Quiero Mucho.*

A la Mtra. Rosina Pineda y Gómez Ayala, por la disposición que tuvo para que este trabajo se hiciera realidad. Por su confianza demostrada. Gracias.

Al Mtro. Octavio Godínez Neri, por su asesoría en este trabajo final, y por todo el apoyo que me brindó para concluir mi camino.

A la Esp. Luz del Carmen González García, por ser para mí el mejor ejemplo de superación. Por su disposición y tiempo otorgado. Por su apoyo y amistad, muchas gracias.

A la C. D. María Elena Velázquez Romero, por compartir conmigo su sabiduría, y su apoyo en la realización de esta tesina. Gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
2. FUNDAMENTOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	9
3. GENERALIDADES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	13
4. LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO	14
4.1 Sinonimia	14
4.2 Cuadro clínico	14
4.3 Epidemiología	17
4.4 Etiopatogenia	18
4.5 Manifestaciones clínicas	24
4.5.1 Síndrome de Raynaud	32
4.5.2 Síndrome Antifosfolípido	33
4.5.3 Alteraciones renales en Lupus Eritematoso Generalizado	34
4.5.4 Insuficiencia Renal Crónica	38
4.6 Alteraciones bucofaciales en Lupus Eritematoso Generalizado	43
4.7 Alteraciones bucofaciales en Insuficiencia Renal Crónica	50
4.8 Diagnóstico	58
4.9 Diagnóstico diferencial	63
4.10 Pronóstico	64
4.11 Terapéutica	65
4.11.1 Cuidados higiénico – Dietéticos	65
4.11.2 Tratamiento farmacológico	66
4.11.3 Terapéutica de sustitución renal	68
4.11.4 Atención odontológica	71
CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

INTRODUCCIÓN

Científicamente se ha demostrado que el Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad de base genética y de patogenia autoinmune. Por lo cual, se puede entender que el reconocimiento y tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico de esta enfermedad multisistémica.

La Insuficiencia Renal Crónica en el Lupus Eritematoso Generalizado se encuentra dentro de las principales causas de muerte en México, los factores que desencadenan este padecimiento son primordialmente de origen genético, hormonal y ambiental. Presentando así complicaciones sistémicas y psicológicas para su adaptación en la sociedad para llevar a cabo su desarrollo individual.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer los signos y las repercusiones bucofaciales mas frecuentes que se dan en relación con la Insuficiencia Renal Crónica en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado. Esto para tener un buen diagnóstico y tratamiento odontológico y colaborar con el paciente para que tenga una mejor calidad de vida.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El origen del término “Lupus” alude a lobo en latín, por las lesiones destructivas que pueden recordar a los mordiscos de esta fiera. Es posible que en un principio no se refiriese a una enfermedad concreta, sino más bien a cualquier lesión ulcerada con destrucción de tejidos.¹²



Fig. 1 Eritema Malar.¹²



Fig. 2 Facies de un lobo.⁵⁹

Extrañamente hay informes de que este término se utilizó en francés para las mujeres que utilizaban máscaras que ocultaban el eritema de sus rostros.¹²

El término más aceptado se atribuye al médico Rogerius en el siglo XII, este lo utilizó para describir el eritema malar clásico.¹²

En 1851, Pierre Cazenabe adjudica el término lupus a la enfermedad y Von Hebra describe el eritema malar en forma de alas de mariposa.⁴²

Moritz Kaposi anunció en el periodo neoclásico la manifestación sistémica de la enfermedad y la dividió en; discoide y generalizado y Hutchinson refiere la presencia de Fotosensibilidad.⁴²

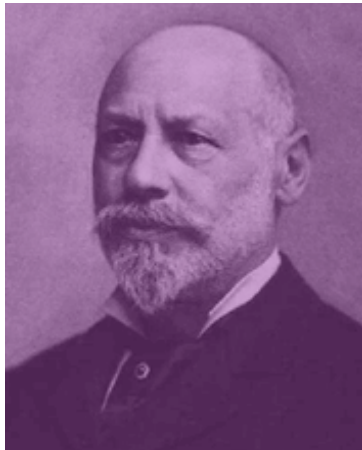


Fig. 3⁵⁹ Moritz Kaposi

En 1894 la quinina se divulgó como una terapia efectiva. Cuatro años más tarde se demostró que en conjunto con los salicilatos sería más efectiva y fue el mejor tratamiento hasta mediados del siglo veinte.⁴²

Para 1895 William Osler, demostró que la medicina había avanzado en el conocimiento clínico de esta enfermedad, pero en la parte diagnóstica y terapéutica todavía predominaban los criterios de Hipócrates y Galeno.¹²

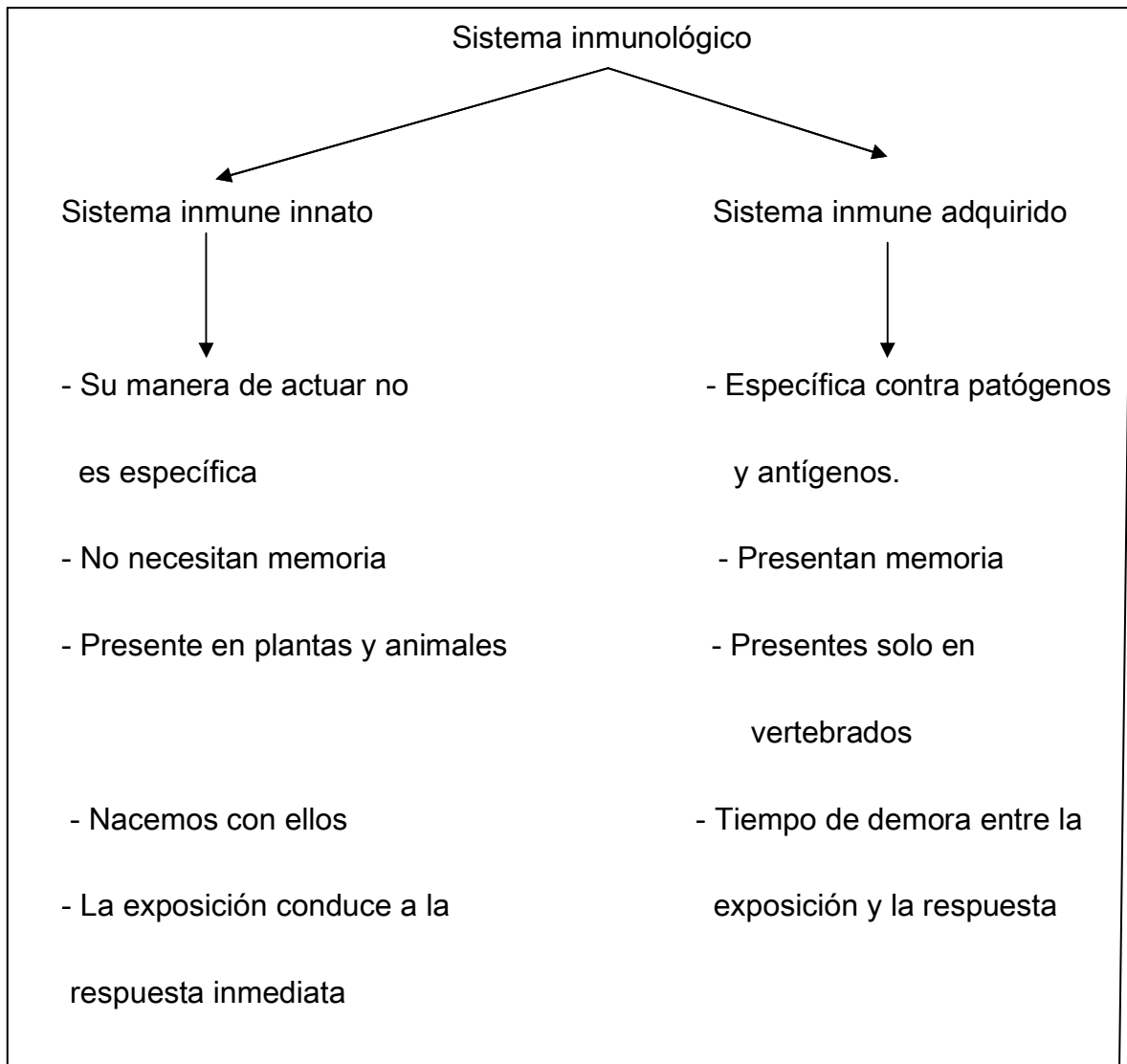
En 1948 se descubren factores antinucleares y anticuerpos para el ADN, siendo una prueba de mejor tecnología y para mejor utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.¹²

Los fármacos inmunosupresores han ocupado gran importancia en el tratamiento de lupus. Inicialmente fue la mostaza nitrogenada utilizada por primera vez en 1952, después se introdujeron la azatioprina y la ciclofosfamida indicados principalmente en los casos de alteraciones renales graves resistentes a la corticoterapia.^{12 42}

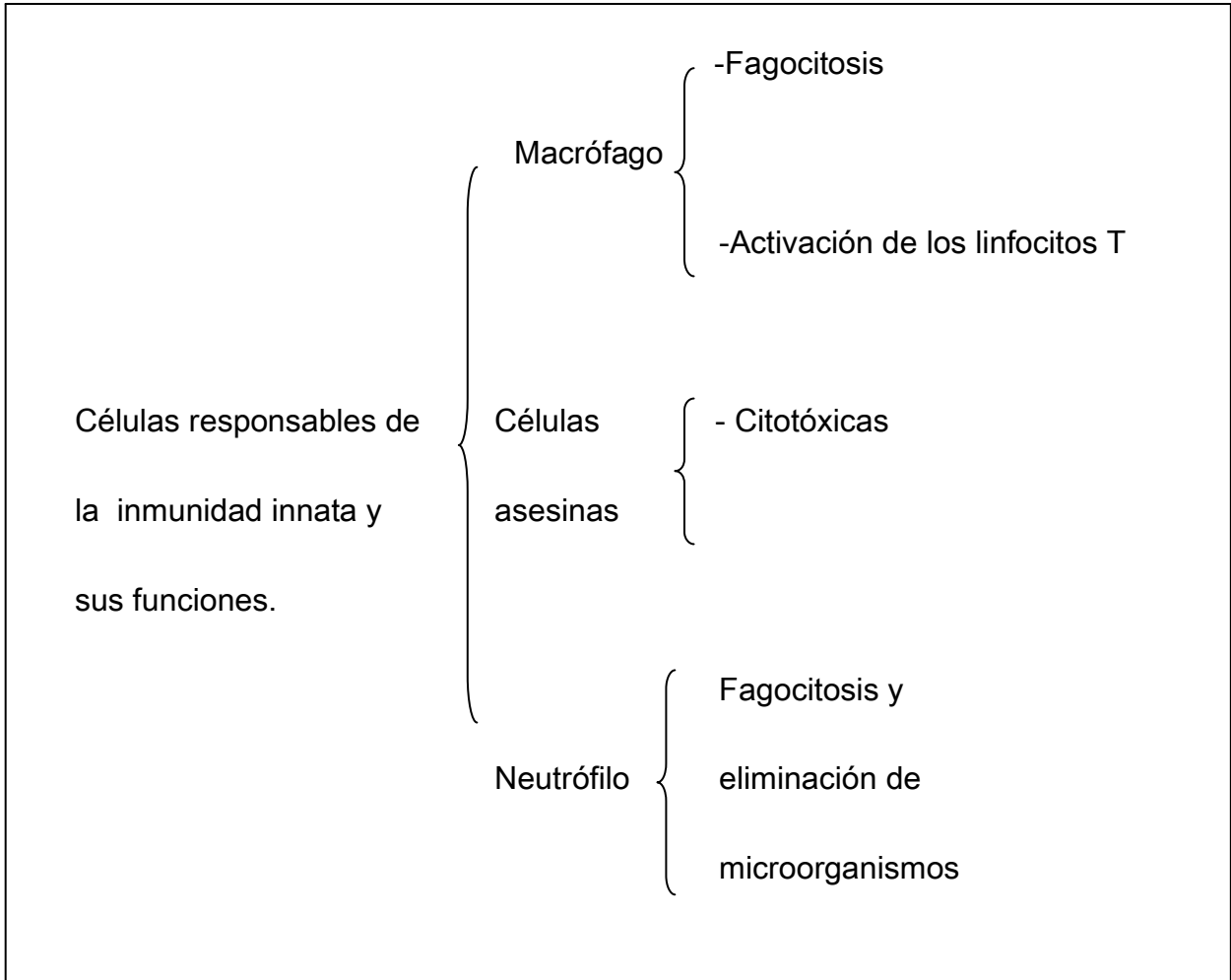
2. FUNDAMENTOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario lo conforma un conjunto de mecanismos que protegen al organismo de infecciones por medio de identificación y eliminación de agentes patógenos, éstos a su vez se dividen en dos vías: ⁵

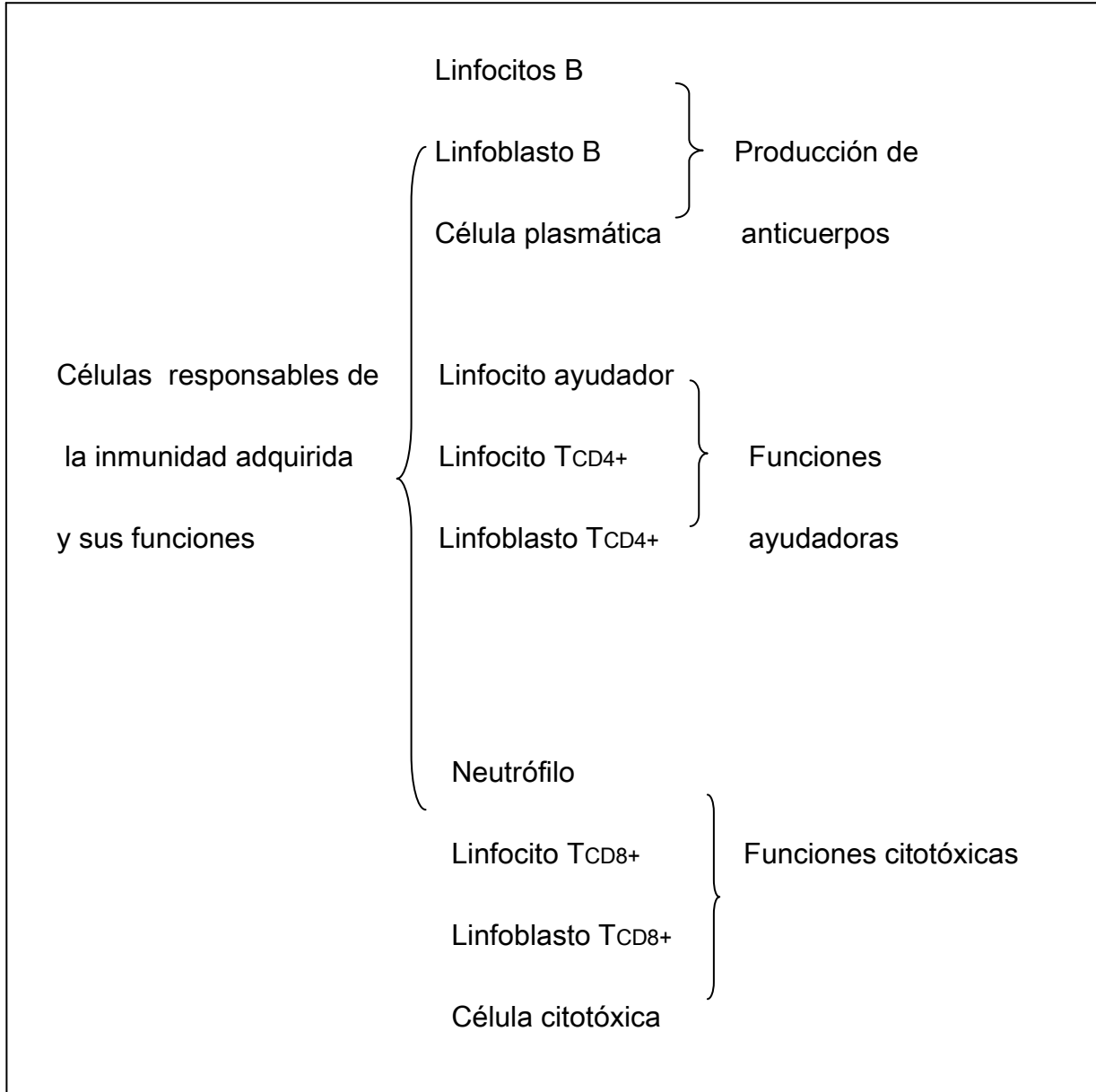
Cuadro No. 1⁶¹



Cuadro No. 2⁶¹



Cuadro No. 3⁶¹



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Existe una reactividad cruzada en la respuesta inmune en contra de un patógeno donde intervienen las células T supresoras, lo cual provoca disminución de la tolerancia inmunológica dando lugar a la respuesta inmune.²⁵

- INMUNOPATOLOGÍA:

El cáncer se caracteriza por la formación de tumores malignos. Existen estudios que indican que el cáncer es una consecuencia de fallos en sistema inmunológico.

La enfermedad autoinmune se da cuando los linfocitos inmaduros responden contra elementos del propio organismo.

La hipersensibilidad es una reacción intensa en contra de sustancias extrañas que por lo general son inofensivas.^{1 10 55}



Fig. 4 Cáncer Estomacal.⁵⁹

3. GENERALIDADES DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Se define como falla progresiva de la función renal, durante un tiempo no mayor a tres meses. La lesión suele ser irreversible y el deterioro estructural funcional es lentamente progresivo. Cuando la enfermedad está avanzada y existe un deterioro grave de la filtración glomerular y de otras funciones renales, los mecanismos compensadores ceden o conducen a consecuencias secundarias de mala adaptación. Esto nos lleva al aumento de sustancias tóxicas que en insuficiencia renal terminal se le conoce como “síndrome urémico”.^{10 11}

La anemia se da por la producción escasa de eritropoyetina por la falla de los riñones, misma que se puede corregir con la administración regular de eritropoyetina recombinante humana.¹⁰

Durante la insuficiencia renal crónica, el medio interno normal del organismo se va descomponiendo progresivamente, conduciendo a una alteración de las funciones celulares y orgánicas. La enfermedad renal asintomática que conlleva a la uremia se caracteriza por la retención de desechos nitrogenados, el fallo de la biosíntesis y la biodegradación renal, y alteraciones en la manipulación de agua y electrolitos.^{3 10 11 33 47}

4. LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica de etiología multifactorial y fisiopatología autoinmune que se caracteriza por desarrollar anormalidades inmunitarias, sobre todo anticuerpos contra diversos antígenos nucleares y otros celulares e inflamación, con la formación y depósitos de complejos inmunes, mediada por complejos antígeno-anticuerpo.^{2 6 16 20}

4.1. SINONIMIA DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO⁴²

- Lupus Eritematoso Diseminado.
- Lupus Eritematoso Sistemático.

4.2 CUADRO CLÍNICO

Se da principalmente en mujeres de edad fértil, el 90% de estos pacientes experimentan fatiga, artralgia y mialgia acompañadas regularmente de malestar general. Con menos frecuencia hay pérdida de peso y fiebres persistentes inexplicables.^{7 8}

Historia clínica

Paciente de 29 años, que ingresa en el Hospital por un cuadro de cefalalgia, fiebre alta y deterioro neurológico. Antecedentes personales: no alergias. Cefalalgia/migrañas frecuentes. Refiere probable trombosis venosa hace 2 años. Enfermedad actual: acude a Urgencias por cuadro de 20 días de evolución de cefalalgia y fiebre hasta 39°C, sin respuesta a varios tratamientos antitérmicos y antibióticos.

El día del ingreso se acompaña de desorientación y cuadro de agitación. Analítica: como datos más significativos destaca Leucocitos 2.000/ μ L, anemia con una Hb de 9.1 g/dL, Plaquetas 50.000/ μ L, VSG 33 mm, PCR 7.4 mg/dL. Resto de parámetros dentro de los valores de referencia. Se tomaron sucesivos hemocultivos. En el LCR: leucocitos 60/ μ L (20% polimorfonucleares, glucosa 58 mg/dL, proteínas 131 mg/dL, ADA 8,8 UI/L, cultivo negativo, RPR negativo, Rosa de Bengala negativo, Antígeno criptococo negativo, PCR para detección de M. Tuberculosis negativo, así como para Enterovirus y Herpesvirus RX PA TORAX: sin hallazgos significativos TAC, RMN cerebral: al ingreso, sin hallazgos patológicos, aunque durante la evolución se apreció imagen compatible con infarto isquémico parietal izquierdo. A su ingreso, fue diagnosticada de posible meningo-encefalitis vírica. Sin embargo, su evolución posterior fue mala, por lo que se inició terapia antibiótica de amplio espectro al mismo tiempo que se buscaba un agente causal bacteriano o vírico, tanto en Microbiología de nuestro Hospital como en el Centro Nacional de Majadahonda. La paciente empeoró, incrementándose su leucopenia (1900/ μ L) y trombopenia (20.000/ μ L), así como un alargamiento del APTT hasta 61 sg, junto con crisis convulsivas, gran deterioro neurológico y aparición de aftas orales y dudoso rash facial. En estas primeras pruebas analíticas, y a pesar del APTT alto, no se solicitó, ni el laboratorio hizo, anticoagulante lúpico. Al día siguiente presenta episodio de crisis comicial generalizada con difícil control, por lo que precisó su ingreso en UCI. Todos estos hechos anteriores (mujer joven, leucopenia, trombopenia, APTT alargado, deterioro neurológico) junto con el antecedente de Trombosis Venosa Profunda (TVP), hizo sospechar la existencia de LES con Síndrome Antifosfolípido asociado

(que podría estar implicado en la posible TVP previa, historia de migraña, crisis comicial y posterior infarto isquémico cerebral), por lo que se solicitó al laboratorio prueba analítica específica, obteniéndose: ANA >1/ 2.560, Patrón Moteado, Anti-DNA (+), Anti-Sm > 100, C3 y C4 muy disminuidos, Anticardiolipinas IgG e IgM negativos, RPR negativo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos negativos, lo que confirmó el diagnóstico de LES, pero no el de Síndrome antifosfolípido asociado. Aún así, por todos los hechos antes descritos, fue diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico con Síndrome antifosfolípido asociado. Al cabo de ocho meses después del primer ingreso, la paciente presenta un anticuerpo anticardiolipina IgG de 32 UI (valor de referencia: hasta 23 UI). En cuanto a la determinación de Anticuerpos Anticardiolipinas, se utiliza la técnica descrita por E.H. Harris (8), la cual incorpora una cardiolipina a los pocillos de una microplaca y realiza una curva standard usando sueros, altamente purificados, de pacientes con una concentración elevada de aCL IgG y aCL IgM. ⁶⁰

4.3 EPIDEMIOLOGÍA

En la población general la prevalencia, es de entre 4 a 250 casos por cada 100,000 habitantes, estas estadísticas varían dependiendo el lugar. En Norteamérica, Asia y el norte de Europa la cifra es de 300 a 400 de cada 100.000 habitantes, con mayor incidencia en la población hispana y afroamericana.^{3 4}

Cerca del 90% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil (relación mujer/varón: 9/1), lo cual implica desde la menarca, antes, durante y después del parto. Para la menopausia esta posibilidad disminuye a 1/1.

Con menor frecuencia puede presentarse en niños y adolescentes.

Con la terapéutica moderna se han mejorado los índices de supervivencia de la enfermedad hasta un 95%.

Las personas que tienen parientes que sufren de Lupus Eritematoso Generalizado, artritis reumatoide o púrpura trombocitopenica trombotica tienen un riesgo mayor de padecerlo, en relación con la población en general.^{3 4}

En países desarrollados la supervivencia es de 10 años en el 95% de los casos.^{3 4 24 42}

4.4 ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad prototipo en el humano, mediada por complejos inmunes patogénicos, en donde se producen espontáneamente anticuerpos que reaccionan con una variedad de constituyentes celulares y extracelulares como el ADN, nucleoproteínas, componentes citoplasmáticos, antígenos de superficie celular y componentes de la matriz. Estas inmunoglobulinas participan en la formación de depósitos inmunes iniciando una respuesta inflamatoria que causa con frecuencia la muerte celular y alteración en el funcionamiento de ciertos órganos.¹

Los factores que favorecen su aparición o están involucrados en su patogénesis son: alteraciones genéticas, las cuales han quedado establecidas a través de estudios familiares. Factores inmunológicos, evidentes por la hiperactividad celular y humoral, factores ambientales, como las radiaciones ultravioleta, que pueden desencadenar lesiones cutáneas, sistémicas o activar la enfermedad a través de mecanismos que transforman el ADN en un inmunógeno, y los factores infecciosos como la *Cándida Albicans*, el Citomegalovirus y el virus de Epstein Barr, que son capaces de generar alteraciones inmunológicas.⁵

Algunos genes pueden estar involucrados en el desarrollo del Lupus, los cuales se localizan en los cromosomas 1, 4 y 6. Existen tres candidatos fuertes: el primero, que corresponde al gen de la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II; el segundo, que codifica para proteínas del complemento y, un tercero, que afecta receptores IIa y IIIa de inmunoglobulinas.⁵

Los pacientes con este padecimiento desarrollan entre otros, anticuerpos anti-Sm, los cuales son dirigidos contra el ADN de todas las células, aunque pacientes sanos también tienen este tipo de anticuerpo, con la diferencia de que está dirigido al ADN bacterial, en donde se postula la hipótesis de que, probablemente, en la producción de estos anticuerpos anti-ADN bacterial se dé un cambio y reconozcan el ADN del huésped. Se han encontrado secuencias de aminoácidos del Virus Epstein-Barr, agente causal de la mononucleosis infecciosa, que están relacionadas con un anticuerpo anti-Sm en el 30% de estos pacientes.⁵

Se conoce que el nucleosoma es fundamental en el empaquetamiento del genoma eucariótico, y es el substrato de una gran cantidad de procesos en el núcleo. En el Lupus Eritematoso Generalizado, la doble hebra de ADN es el mayor autoantígeno. Los autoanticuerpos en estos pacientes son del isotipo IgG. Además, es conocido que son marcadores de células T cooperadoras. La respuesta de células T a autoantígenos, incluyendo el ADN desnudo y ADN compuesto o empaquetado, ha sido reportada únicamente en pacientes con este padecimiento. Se ha observado que el nucleosoma media la unión de autoanticuerpos en la membrana basal glomerular en la nefritis lúpica humana y se sugiere que este mecanismo puede ocurrir en otros sitios del cuerpo. Se ha encontrado que anticuerpos antinucleosoma del isotipo IgG3, ayudan en el diagnóstico diferencial en enfermedades del tejido conectivo, como un marcador específico para Lupus Eritematoso Generalizado, en particular, en nefritis lúpica. Este padecimiento correlaciona con la presencia de niveles altos de anticuerpos antihistona H1.^{16 25}

En relación a los factores ambientales, se ha demostrado que la exposición a la luz solar desencadena o agrava las lesiones cutáneas, ya que éstas se presentan habitualmente en zonas expuestas al sol. La fracción ultravioleta de 290-320 nm induce daño al ADN de las células epidérmicas, con la probable expresión de antígenos ocultos, que en presencia de autoanticuerpos inducen la formación de complejos inmunes *in situ*. Algunos de éstos quedan atrapados en la unión dermoepidérmica, observándose por inmunofluorescencia la banda lúpica característica, donde también pueden detectarse cuerpos citoides en dermis papilar, de IgG, IgM, C3 y fibrinógeno en biopsias de piel.^{1 19 57}

En el artículo *Factores de riesgo relacionados con Lupus Eritematoso Sistémico en población Mexicana*, se demostró que productos bacterianos pueden jugar un papel en la patogénesis de este padecimiento, se encontró un aumento en la activación de células B, niveles elevados de anticuerpos anti-ADN y el desarrollo de glomerulonefritis proliferativa difusa. Aunque encontramos un aumento de riesgo de dos veces más para desarrollar Lupus Eritematoso Generalizado en sujetos con el antecedente de cuadros faringoamigdalinos de repetición, esto debe tomarse con cautela ya que puede haber algún error de memoria en su medición, debido a su temporalidad.¹⁷

Se han descrito factores hormonales, especialmente estrogénicos por el predominio en mujeres, que aparentemente modulan la enfermedad, favoreciendo la formación de autoanticuerpos y deprimiendo la inmunidad celular.⁵

El uso de anticonceptivos orales puede contribuir al desarrollo de la enfermedad u ocasionar exacerbación de la misma. En el mismo estudio se demostró un riesgo dos veces mayor con el uso de anticonceptivos orales solamente cuando éstos se usaron por un año o más.⁵

Los factores medicamentosos se han asociado como inductores de respuestas inmunológicas y productores de fenómenos que simulan autoinmunidad. Ocurren como resultado de una reacción de hipersensibilidad a un medicamento. Este puede reaccionar con los materiales de la célula, provocando que el cuerpo forme anticuerpos que atacan a sus propias células sanas.^{17 26 29}

Se ha descrito la asociación de este padecimiento principalmente con el uso de fármacos antihipertensivos, anticonvulsivantes, antifúngicos y antibióticos. Se demostró que hubo un riesgo cinco veces mayor al evaluar en conjunto el antecedente de uso a dosis convencionales de isoniazida, alfametildopa o carbamazepina.^{17 26 29}

Uno de los factores más importantes en estos tiempos en cuanto a su etiología; es el estrés. Su efecto como inmunosupresor ha sido muy discutido, siendo actualmente uno de los blancos de la psicoterapia para pacientes con enfermedades crónicas que exacerbaban las manifestaciones cutáneas.^{1 17}

Cuando la angustia persiste, aumenta la actividad de la enfermedad favoreciendo el daño de órganos blanco. La depresión puede condicionar el aumento de la actividad de la enfermedad por lo cual, a estos pacientes con el fin de mejorar su situación se les prescribe antidepresivos y se les ofrece psicoterapia.^{1 17}

Otro factor importante es el tabaquismo, este va a tener efectos sobre las células de las mucosas respiratoria a nivel funcional y su elevado potencial oncogénico, su acción inhibitoria sobre la producción del factor de crecimiento epitelial, su efecto nocivo a niveles de IgA, contribuyendo a las infecciones, cambios y daños en la mucosa y se asocia indirecta y directamente con la presencia de otras enfermedades, entre ellas el lupus.¹

En esta enfermedad se producen anticuerpos patógenos de afinidad elevada que van a depender de los linfocitos T y linfocitos específicos de los componentes nucleares. Los linfocitos B específicos del ADN propio se unen a complejos formados por proteínas y presentan los epítomos peptídicos a los linfocitos T cooperadores, consiguiendo la producción de autoanticuerpos anti-ADN. Se menciona que el defecto patogénico primario puede afectar a los linfocitos B, los linfocitos T cooperadores o a ambos. La síntesis de autoanticuerpos la provocan los antígenos que provienen de las células en apoptosis lo cual demuestra por que se dan las exacerbaciones de la enfermedad cuando estos pacientes se exponen a la luz ultravioleta.^{45 52}

La patogenia de la enfermedad es que las células apoptósicas no son eliminadas de forma eficiente, esto da lugar a la persistencia de antígenos nucleares. El 10% de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado tienen deficiencias de las proteínas de la vía clásica de complemento, en específico de C2 y C4., las cuales pueden causar eliminación defectuosa de los inmunocomplejos.^{45 52}

4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La mayoría de los pacientes en algún momento de la enfermedad presentan afectación articular, involucrando las pequeñas articulaciones de los dedos, manos y muñecas, como también pueden ser las rodillas, los tobillos y los codos, hay hinchazón de las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, lo que puede sugerir a una artritis reumatoidea. Puede haber dedos en cuello de cisne provocados por la laxitud de los tejidos blandos.^{7 8 9}



Fig. 5 Dedos en cuello de cisne.¹⁵

- MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

Entre el 30% y el 50% de los pacientes que padecen Lupus Eritematoso Generalizado sufren eritema malar con forma de alas de mariposa, es una erupción eritematosa fija, plana o elevada que afecta las mejillas y puente de la nariz, con frecuencia también afecta a la barbilla y pabellones auriculares. Con menos frecuencia se presentan lesiones cutáneas vasculíticas del tipo de púrpura, úlceras o gangrena digital. Las lesiones tienen bordes elevados, presentan descamación y taponamiento folicular.^{7 8 9}



Fig. 6 Eritema Malar.¹⁵



Fig. 7 Alopecia.¹⁵

- MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Cerca del 10% de estos pacientes pueden presentar convulsiones o psicosis. Puede afectar el encéfalo, meninges, médula espinal, nervios craneales y periféricos. Puede provocar:

- Disfunción cognitiva leve, la más frecuente.
- Cefalalgia, migrañosa o específica.
- Crisis convulsivas de cualquier tipo.
- Depresión y ansiedad.



Fig. 8 Cefalalgia.⁵⁹



Fig. 9 Psicosis.⁵⁹

•MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Se presenta en el 80% de los pacientes, afectando cualquiera de las estructuras cardiacas. La lesión más frecuente es la pericarditis, por lo general es la primera manifestación de la enfermedad. El miocardio también suele estar afectado en forma de miocarditis, que puede llevar a arritmia, muerte súbita e insuficiencia cardiaca crónica. La endocarditis característicamente no infecciosa (endocarditis de Libman-Sacks) presenta alteraciones funcionales valvulares que son bastante comunes en los estudios ecocardiográficos.^{7 8 9}

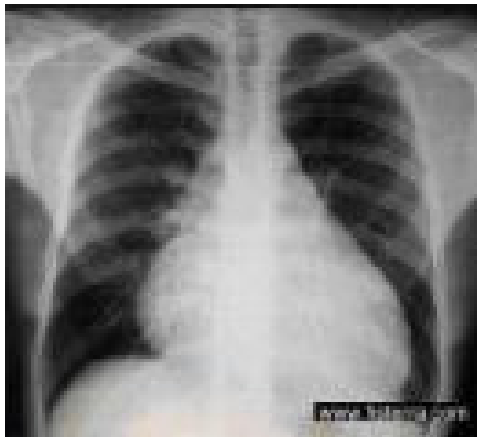
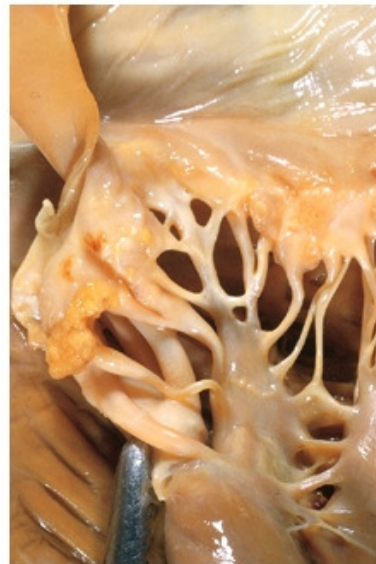


Fig. 10 Pericarditis.¹⁵



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Fig. 11 Endocarditis Libman Sacks.¹⁵

- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Son manifestaciones de baja frecuencia y son: náusea, vómitos, disfagia, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal por peritonitis aséptica, pancreatitis aguda que puede ser grave, úlcera péptica, apendicitis y hepatomegalia.^{7 8 9}



Fig. 12 Úlcera Péptica.¹⁵

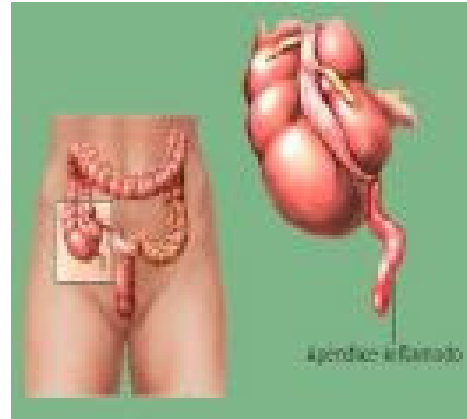


Fig. 13 Apendicitis.¹⁵



Fig. 14 Dolor abdominal.⁵⁹

- MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Se incluyen anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia en al menos la mitad de los pacientes. En la patogenia de la anemia pueden intervenir varias alteraciones: la inflamación, la insuficiencia renal, las pérdidas sanguíneas y la hemólisis. Otras alteraciones frecuentes son la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune que en ocasiones puede proceder en varios años al resto de manifestaciones del Lupus Eritematoso Generalizado. También se encuentran las alteraciones hematológicas que habitualmente son la linfopenia, que afecta tanto a células T como a células B, la anemia normocrómica y las alteraciones de coagulación, como la presencia del anticoagulante lúpico..^{7 8 9}

- MANIFESTACIONES PULMONARES

El pulmón es un órgano vulnerable a las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, por su especial estructura anatómica, con superficie serosa abundante y sus sistemas circulatorios con abundante tejido conectivo. La manifestación más frecuente en el aparato circulatorio en el Lupus Eritematoso Sistémico es la pleuritis con o sin derrame asociado. Menos frecuente se encuentra la afección parenquimatosa que se ha descrito en neumonitis lúpica aguda, hemorragia alveolar, enfermedad intersticial difusa crónica y obstrucción de las vías aéreas. La hemorragia alveolar es una complicación poco común de la neumonitis lúpica aguda. ^{7 8}

La afectación de la vasculatura pulmonar produce cuadros de hipertensión pulmonar, de tromboembolismo pulmonar, estos relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y de hipoxemia aguda reversible. Un hallazgo bien conocido en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado es la disfunción muscular respiratoria con pérdida progresiva del volumen pulmonar.^{7 8}



Fig. 15 Pleuritis. ¹⁵

- MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares son de gran importancia, puede afectar a cualquier estructura del ojo, las manifestaciones más comunes son las vasculares retinianas. La enfermedad oclusiva retiniana es una complicación grave que puede producir ceguera transitoria o permanente, incluye oclusión de la arteria central de la retina y de la vena central de la retina, cuadros localizados con oclusiones de la rama tanto arterial como venosa, por lo que nos da un pronóstico malo. En el polo anterior ocular se ha descrito también conjuntivitis y epiescleritis en periodos de actividad clínica. La sequedad ocular es frecuente y se debe a la coexistencia del síndrome de Sjögren.⁹



Fig. 16 Conjuntivitis.⁵⁹

4.5.1 SÍNDROME DE RAYNAUD

Es un problema en la forma como las arterias conducen la sangre hacia los dedos de manos y pies. Las arterias sufren espasmos con frecuencia, debido al frío.

Es posible que su sistema inmunológico no funcione correctamente. La función del sistema inmunológico es combatir las infecciones. Este padecimiento y algunos tipos de artritis, pueden causar el **síndrome** de Raynaud. Fumar, algunos medicamentos, o químicos con los que el paciente tiene contacto pueden hacer que sea más propenso a contraer esta enfermedad.

Como consecuencia del frío o del estrés, sus dedos de manos o pies pueden palidecerse y luego volverse azules o rojos. Otros signos de esta enfermedad pueden ser: dolor, hormigueo o entumecimiento. Se puede presentar infecciones duraderas en las uñas de manos o pies.⁴⁵



Fig. 17 Síndrome de Raynaud .⁴⁵

4.5.2 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Los anticuerpos antifosfolípido (Anticoagulante lúpico y Anticuerpos anticardiolipinas), son propios del Síndrome antifosfolípido que se caracteriza por la predisposición a las trombosis venosas y/o arteriales, a la trombocitopenia y a los abortos de repetición en el 2º y 3º trimestre del embarazo. Otra complicación del embarazo en presencia de Ac antifosfolípidos es la prematuridad, que se registra en un tercio de las embarazadas. El tratamiento de la gestante con estos anticuerpos con tasas altas sin otras manifestaciones o con antecedente de 1 o 2 abortos en el 2º o 3er trimestre es ácido acetil salicílico a dosis bajas (75-100 mg/día). En los casos con trombosis previas se debe añadir además heparina 8.000 U dos veces al día y prednisona.⁴⁵



Fig. 18 Circulación venosa colateral por trombosis debida al Síndrome antifosfolípido.⁵⁹

4.5.3 ALTERACIONES RENALES EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Entre el 50 y 75% de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado presentan afectación renal, ésta puede darse en cualquiera de los componentes anatómicos del riñón como; glomérulos, vasos, intersticio o túbulos, entre estos, las lesiones más importantes son en los glomérulos y en ocasiones hay nefritis intersticial.¹¹

Cuando la enfermedad está activa está asociada a, hiper celularidad glomerular, necrosis fibrinoide, semilunas celulares, trombos hialinicos y vasculitis. En alteraciones crónicas incluye atrofia tubular, semilunas fibrosas, fibrosis intersticial y esclerosis glomerular.

Se estima que presentan nefritis lúpica clínica el 66% aproximadamente de los niños y adolescentes con este padecimiento. En este grupo de edades, a diferencia de lo que sucede en el adulto, la nefritis lúpica tiende a manifestarse desde el comienzo de la enfermedad, generalmente en los seis meses que siguen al diagnóstico y aunque su pronóstico es peor en la infancia, tiene un curso clínico muy variable y no siempre evoluciona hacia formas más graves con insuficiencia renal.

Clasificación histológica de la nefritis lúpica según la **Organización Mundial de la Salud**:

- **Tipo I.** Riñón morfológicamente normal o con cambios mínimos. No se observan alteraciones en la microscopía óptica ni en la microscopía electrónica. Se presenta en 2 y 25% de los casos.¹¹
- **Tipo II.** Glomerulonefritis mesangial. La microscopía óptica es normal, pero la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica muestran depósitos de Ig G y complemento en el mesangio. Se presenta en el 10 y 20% de los casos.¹¹
- **Tipo III.** Glomerulonefritis focal proliferativa. Se presentan áreas segmentarias de proliferación endocapilar o extracapilar en menos del 50% de los glomérulos renales, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica muestran depósitos subendoteliales y mesangiales. La proteinuria y microhematuria son frecuentes y a veces pueden dar lugar a síndrome nefrótico. En caso de estar presente la insuficiencia renal suele ser moderada.¹¹
- **Tipo IV.** Glomerulonefritis proliferativa difusa. Las anomalías son semejantes a las del tipo III, pero en este se afectan más del 50% de los glomérulos, en las dos formas proliferativas, hay presencia de cuerpos hematoxilínicos, el típico aspecto en <<asa de alambre>> y trombos hialinos. De existir esclerosis, el pronóstico es grave. El cuadro clínico se caracteriza por proteinuria de intensidad variable y es frecuente la presencia de síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal grave, tiene valores elevados de anti-DNA y de una disminución significativa de las cifras de complemento. Es la forma más común y grave, se da en un 30% de los casos. El inicio de la enfermedad renal en algunos pacientes se asocia con

una infección extrarrenal de 10 a 14 días antes, pero la mayoría de los casos son idiopáticos. Esta enfermedad va precedida de una infección nefritógena por estreptococos del grupo A, generalmente de la garganta o la piel. Los autoanticuerpos son negativos y los niveles de C3 sérico están generalmente reducidos.¹¹

- **Tipo V.** Glomerulonefritis membranosa. Se observa un engrosamiento homogéneo, difuso y generalizado en la membrana basal glomerular con escasa proliferación celular. La inmunofluorescencia y la microscopia electrónica demuestran la existencia de depósitos subepiteliales. Estos pacientes presentan proteinuria importante, en la mayoría de los casos de rango nefrótico. Esta forma membranosa se da en un 10 y 25% de los casos.¹¹
- **Tipo VI.** Glomeruloesclerosis. En los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado es poco frecuente una nefropatía en estadio final o esclerosis glomerular, pero existen reportes de casos de pacientes tratados durante periodos prolongados que presentan lesiones glomerulares crónicas en la autopsia.¹¹

El curso de la enfermedad y su presentación varían desde una anormalidad urinaria asintomática leve a un síndrome nefrótico y glomerulonefritis que progresa rápidamente. La insuficiencia renal aparece rara vez en pacientes con alteraciones histológicas mínimas, por lo tanto tienen un buen pronóstico. Los pacientes que presentan alteraciones proliferativas difusas y depósitos subendoteliales su pronóstico es malo, porque suelen presentar proteinuria y hematuria lo cual provoca un desarrollo rápido de insuficiencia renal. ^{2 14 32}

En el suero se detectan diversas anormalidades inmunológicas, como concentración baja de complemento y presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, inmunocomplejos circulantes, crioglobulinas y factores reumatoideos.^{2 14 32}

4.5.4 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Se define como falla progresiva de la función renal, durante un tiempo no mayor a tres meses. La lesión suele ser irreversible y el deterioro estructural funcional es lentamente progresivo. Cuando la enfermedad está avanzada y existe un deterioro grave de la filtración glomerular y de otras funciones renales, los mecanismos compensadores ceden o conducen a consecuencias secundarias de mala adaptación. Esto nos lleva al aumento de sustancias tóxicas que en insuficiencia renal terminal se le conoce como “síndrome urémico”.^{10 11}

En Estados Unidos, se ha encontrado que la prevalencia de la enfermedad renal crónica abarca aproximadamente a un 13% de la población general, y que aumenta con la edad. La prevalencia de una baja velocidad de filtración glomerular suele ser más baja entre mexicanos viviendo en los Estados Unidos que la población blanca.⁴²

Su etiología puede ser de origen primario, por lesiones propias del riñón, o secundario a diversas patologías extrarrenales, tales como las enfermedades metabólicas, vasculares o en este caso enfermedades inmunológicas, que ocasionan pérdida de la masa renal al comprometer el glomérulo, el intersticio o los vasos sanguíneos.¹⁰

La Insuficiencia Renal Crónica es la consecuencia de la destrucción irreversible de las nefronas. En el caso de una destrucción parcial, hay tres diferentes problemas:

1. El daño irreversible de algunas nefronas.
2. La adaptación de las nefronas restantes para mantener la homeostasis corporal, ya que los riñones no forman nuevas nefronas, por lo que los remanentes reciben un mayor flujo sanguíneo y sus glomérulos filtran un volumen mayor. Una enfermedad renal difusa, como la glomerulonefritis, afecta a todos los glomérulos, en grados variables, de modo que cada nefrona está simultáneamente sometida a la enfermedad y a las respuestas adaptativas que lo llevan a hiperfiltrar. Las nefronas residuales tienen menos flexibilidad, los distintos metabolitos cuya producción es inevitable, se acumulan en el medio interno. De esta forma, las sustancias resultantes del metabolismo celular tales como la creatinina, la urea y el ácido úrico se retienen, aumentando su concentración en el torrente circulatorio.¹¹
3. La progresión de las nefropatías. Es un hecho bien reconocido que las nefropatías crónicas que reducen parcialmente la filtración glomerular con frecuencia progresan hasta terminar en Insuficiencia renal terminal. Es importante, reconocer a tiempo los factores que, al ser corregidos, pueden retrasar el curso de la Insuficiencia Renal Crónica y lentificar la llegada de su etapa terminal. Entre estos factores destacan:

- Obstrucción de la vía urinaria.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Empleo de drogas nefrotóxicas como antibióticos aminoglicósidos.
- Sobrecarga de solutos, como proteínas, que puedan contribuir a la hiperfiltración.
- Deshidratación.
- Insuficiencia cardiaca, ya que el gasto bajo reduce la perfusión renal y aumenta la retención nitrogenada.^{9 11}

El desarrollo de este padecimiento, se distingue en cuatro etapas:

1. Disminución de la reserva renal. El paciente esta asintomático, aunque su filtración glomerular se ha reducido al 60-70% de lo normal.
2. Insuficiencia Renal inicial. La filtración glomerular se encuentra entre el 20-50% de lo normal y aparecen los primeros síntomas y alteraciones leves de los datos de laboratorio. Insuficiencia Renal establecida.
3. La filtración glomerular está reducida al 10-20% de lo normal y se acentúan los síntomas previos.
4. Insuficiencia Renal terminal. Cursa con un síndrome urémico, la filtración glomerular es menor al 10% de lo normal. Abundan los signos y síntomas que comprometen varios sistemas, tales como el cardiovascular, digestivo, nervioso, cutáneo, endocrino, musculoesquelético, entre otros.¹¹

El síndrome urémico comprende anemia, osteodistrofia, acidosis metabólica, prurito, náuseas y vómitos, pericarditis y sobrecarga de líquidos.

Las alteraciones endocrinas en pacientes con uremia, los niveles de hormona adenocorticotrópica y cortisol son normales o ligeramente elevados, los niveles que están elevados son la prolactina, gastrina, glucagón, hormona luteinizante, parathormona y aldosterona y son comunes el hipogonadismo, el hipotiroidismo, la disminución en la dihidroxilación de la vitamina D y la anemia.¹⁰

La anemia empieza a presentarse cuando se ha deteriorado la función renal a un 60% es decir cuando la creatinina sérica es mayor de 2.5 mg/dL, y puede llegar a ser tan severa que requiera transfusiones por compromiso hemodinámico. Otras causas son la vida media eritrocitaria mas corta, la retención de metabolitos tóxicos que inhiben la hematopoyesis, la pérdida sanguínea por defecto de la agregabilidad y adhesividad de las plaquetas secundarias de la uremia, que conduce a la disminución del factor III plaquetario, la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo, el hiperesplenismo y el depósito de aluminio en la médula ósea.¹⁰

Los niveles de prolactina se encuentran elevados, especialmente en las mujeres, por incremento tanto en la producción como en la disminución en su degradación. Tanto hombres como mujeres con uremia presentan alteración en la función sexual y reproductiva.¹⁰

Las alteraciones cardiovasculares son múltiples y explican casi la mitad de las muertes en los pacientes con uremia. Principalmente son la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la pericarditis. Las causas son la retención de sal y agua, el aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento del tono simpático.¹⁰

Las alteraciones inmunológicas, tanto la respuesta humoral como la respuesta celular están alteradas. La respuesta de los anticuerpos a diferentes antígenos es normal. Lo mismo que la actividad leucocitaria. En ocasiones se presenta linfopenia, atrofia de los órganos linfoides y disminución de las células B circulantes, lo que predispone a infecciones. El conteo de neutrófilos es normal. La fracción C3 del complemento está disminuida y la respuesta cutánea a los alérgenos está retrasada, con disminución en la quimiotaxis.^{15 11}

4.6 ALTERACIONES BUCOFACIALES EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Las lesiones bucales tienen características similares desde el punto de vista clínico. Se pueden presentar como una erosión en la mucosa, placas de superficie descamativa o fisuras con tendencia hemorrágica, ulceración o erosión dentro de placas o estrías blancas irradiadas y máculas eritematosas extensas.^{13 15}

El tamaño de las lesiones es variable, las úlceras pueden ir desde una pequeña erosión superficial hasta un área francamente ulcerada, larga y grande.

Estas lesiones tienen predilección por zonas anatómicas. Las lesiones reticulares se observan con mayor frecuencia en la mucosa del vestíbulo bucal, las placas se dan frecuentemente en la cara dorsal de la lengua.^{13 15}

Durante los episodios agudos de la enfermedad pueden observarse petequias, eritemas, ulceraciones dolorosas y hemorragia gingival.

En algunos pacientes se observan lesiones asociadas a hiperpigmentación, por el uso de antimaláricos, que son reversibles tanto en piel como en mucosa.¹³

Algunos autores informan de la presencia de, Carcinoma de células escamosas en el labio inferior, éstas se dan a partir de lesiones discoides, principalmente cuando se localizan en la zona del bermellón o semimucosa.^{58 27 21 18 13}



Fig. 19 Lesiones erosivas en paladar.¹³



Fig. 20 Placas descamativas en labios.¹³



Fig. 21 Lesión ulcerativa.¹³



Fig. 22 Lesión discoide en carrillo¹³.

ERITEMA MALAR

Es una erupción en las mejillas y puente de la nariz, fijo, plano o alto en forma de alas de mariposa, es simétrico sin afectar la periferia de la boca, se da el 60% de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.²¹



Fig. 23 Eritema Malar.⁴²



Fig. 24 Eritema Malar.⁵¹

FOTOSENSIBILIDAD

Exantema cutáneo frecuente en este padecimiento y se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, principalmente en las zonas expuestas al sol. El sol puede causar inflamación de la piel y de otros órganos, como los riñones.

La luz ultravioleta puede actuar como desencadenante. La irradiación de cultivos de queratinocitos con luz ultravioleta, origina el desplazamiento de antígenos nucleares e intracitoplasmáticos a la membrana del queratinocito, permitiendo la unión de anticuerpos.⁵¹



Fig. 25 Exantema Cutáneo. ⁵¹

SÍNDROME DE SJÖGREN

Es un signo bucofacial que se presenta en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, se caracteriza por xeroftalmia y xerostomía, provocada por la disfunción crónica de las glándulas exocrinas.

Estos pacientes presentan sensación de quemazón y escozor en los ojos por la afectación en la disminución de la producción de lágrimas.³⁵

También afecta a las glándulas salivales lo que da lugar a sequedad de la mucosa bucal con dificultad para hablar, masticar y deglutir. En un 30% de los pacientes hay hipertrofia de las glándulas parótidas, frecuentemente unilateral e intermitente, hay ulceraciones en la mucosa, caries dental grave, la lengua se aprecia seca e hiperémica con atrofia de la papilas filiformes.³⁵

Las complicaciones son úlceras, fisuras, candidiasis oral, parotidítis bacteriana y abscesos parótideos.

También puede afectarse cualquier región revestida de mucosa, como la nariz, la garganta, la laringe, los bronquios, etc. ³⁵



Fig 26 Boca seca con grietas. ⁵⁹



Fig 27 Adherencia de restos de alimento.⁵⁹



Fig. 28 Xeroftalmia.³⁵

4.7 ALTERACIONES BUCOFACIALES EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, presentan alteraciones bucofaciales, la cuales no son patognomónicas de esta enfermedad y tampoco son determinantes en el diagnóstico de ésta.³³

HIPERPLASIA GINGIVAL

Las enfermedades sistémicas y sus terapias farmacológicas, tienen repercusión en cavidad oral. Algunos fármacos como; los inmunosupresores (ciclosporina) y bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, verapamil, diltiazem, etc.) se vinculan a la aparición de agrandamientos gingivales.

El 30% de los pacientes con Insuficiencia renal crónica que toman ciclosporina desarrollan agrandamiento gingival, con una alta tasa de recidiva. Este medicamento actúa principalmente sobre los linfocitos T por el bloqueo de la interleuquina 2. Altera la función monocitaria por la supresión de linfoquinas del linfocito T. La producción de interleuquina 1, por parte del monocito, se inhibe no solo por el efecto de inflamación, sino también en las células de tejido conectivo.⁴⁰



Fig. 29 Agrandamiento gingival severo asociado a ciclosporina.⁴⁰

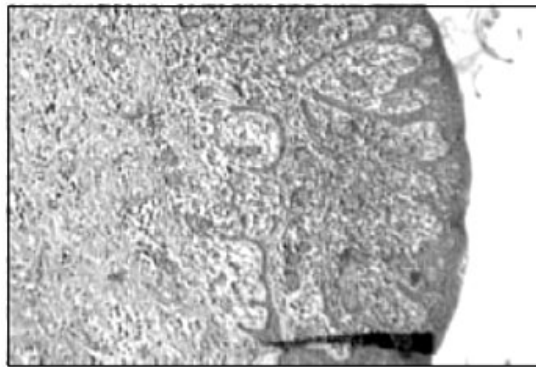


Fig. 30 Corte histológico.⁴⁰



Fig. 31 7 meses después del tratamiento periodontal.⁴⁰

En los pacientes urémicos es fácil observar en la mucosa bucal la palidez típica de la anemia y pérdida del límite de unión mucogingival. Hay un aumento de sangrado mucoso por alteración plaquetaria.⁴⁰

HALITOSIS

Es uno de los primeros síntomas que se presenta en los pacientes con Insuficiencia renal crónica, aliento amoniacal, halitosis debida a una mayor concentración de urea en la saliva y su posterior metabolismo a amonio. Los pacientes perciben un gusto salado o metálico, sensación de ardor y quemazón de los labios y de la lengua y pueden desarrollar estomatitis urémica, la cual desaparece cuando los niveles de urea en saliva recupera sus niveles normales.³⁹



Fig. 32 Halitosis.⁵⁹

Estudios realizados demostraron que existe hipoplasia del esmalte en estos pacientes, también presentan, obliteraciones pulpares, enfermedad gingival y periodontal.⁴⁰



Fig. 33 Paciente de 17 años con hipoplasia asociada a Insuficiencia Renal Crónica.³⁴

XEROSTOMÍA

Se presenta como consecuencia de alteraciones a nivel de las glándulas salivales, deshidratación y respiración bucal originada, generalmente por alteraciones a nivel de la perfusión pulmonar.³⁹

Un hallazgo importante es el bajo porcentaje de caries presentes en estos pacientes, estos resultados pueden ser debido al efecto de las sales de hierro que consumen éstos, donde se demuestra que la ingesta de éste disminuye la incidencia de caries.³⁹

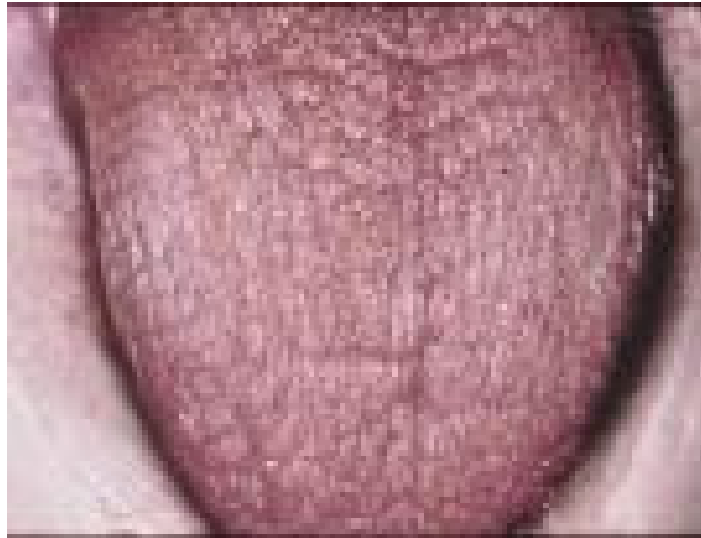


Fig. 34 Boca seca.⁵⁹

Los cambios hematológicos pueden manifestarse con atrofia en las papilas, (glositis), petequias, equimosis por trombocitopenia, tromboastenia y sangrado gingival.⁴⁰



Fig. 35 Glositis.⁵⁹

Algunos autores indican que la Insuficiencia renal crónica cursa con tumefacción parotídea y submaxilar.

A nivel óseo se presenta la desmineralización con pérdida del trabeculado óseo, con apariencia de vidrio esmerilado, pérdida parcial o total de la lámina dura, lesiones de células gigantes, calcificaciones o lesiones fibroquísticas radiolúcidas caracterizadas por depósitos de hemosiderina, movilidad dentaria y aumento de la sensibilidad pulpar. La etiología de estas manifestaciones es la osteodistrofia renal, resultado de los desórdenes en el metabolismo de calcio, el metabolismo anormal de la vitamina D y el aumento de la actividad parotídea.^{37 41}



Fig. 36 Desmineralización con pérdida del trabeculado óseo.⁵⁹

LESIONES EN LA MUCOSA ORAL

Como una consecuencia de una terapia farmacológica como los beta-bloqueadores puede aparecer el liquen plano. También puede aparecer de forma similar la leucoplasia vellosa, se presenta por la administración de medicamentos inmunosupresores.^{34 37}



Fig.37 Liquen Plano.⁵⁹



Fig. 38 Leucoplasia Velloso.⁵⁹

INFECCIONES MICÓTICAS

Se han encontrado lesiones de candidiasis oral en los pacientes con trasplante renal, como la candidiasis pseudomembranosa, la candidiasis eritematosa y la candidiasis atrófica crónica. También ha sido descrita la queilitis angular en pacientes sometidos a hemodiálisis.³⁷

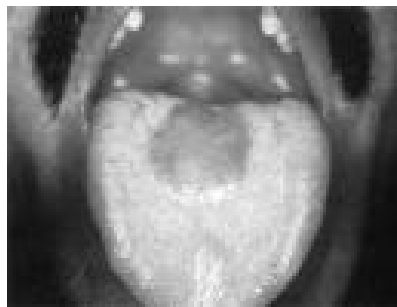


Fig. 39 Candidiasis Oral.⁵⁹

SÍNDROME DE CUSHING

Es una manifestación importante para los pacientes que presentan Insuficiencia renal crónica en Lupus Eritematoso Generalizado que se da por los efectos secundarios de tomar medicamentos esteroides antiinflamatorios, los síntomas más comunes son cara de luna llena, acné o infecciones de la piel, crecimiento del vello facial, dolor de cabeza, otras manifestaciones son; obesidad central, impotencia, cese de la menstruación, debilidad, cambios mentales, etc.³⁶



Fig. 40 Síndrome cushingoide en infante de cinco meses.³⁶

4.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se basa principalmente en historia médica, examen físico, apoyado en los estudios paeclínicos.^{7 9}

ESTUDIOS DE LABORATORIO

- Análisis de sangre para detectar anticuerpos antinucleares.
- Análisis de orina
- Radiografías

En caso de la prueba positiva de anticuerpos antinucleares (98% de los casos) se realizan pruebas más específicas como:

- Anticuerpos anti-ADN de doble cadena, importante para el diagnóstico y seguimiento de sus periodos de actividad, aunque estos anticuerpos persisten aun sin actividad.
- Inmunofluorescencia indirecta. Detecta 100% anticuerpos antinucleares.
- Inmunofluorescencia directa. Para definir depósitos de IgE e IgM en la membrana basal de la piel.

Los anticuerpos anti-ADN se pueden dirigir en contra del ADN, ARN y proteínas asociadas al citoplasma y actividad de complemento asociadas con ARN.

En el 5-10% de los casos se producen respuestas falsas positivas en las pruebas serológicas de la sífilis.^{7 9 20}

LOS DATOS QUE SE ENCUENTRAN EN LAS PRUEBAS SON:

- Niveles de complemento sérico menos en la nefritis activa.
- Los niveles de proteína C son muy bajos.
- Leucopenia y linfopenia.
- Trombocitopenia inmune grave.
- A veces es indistinguible el Lupus Eritematoso Generalizado de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática.
- Anemia normocítica normocrómica.
- Factores reumatoides positivos a la fijación de látex.

La Asociación Americana de Reumatismo estableció once criterios en 1982, que se revisó en 1997, como instrumento de clasificación para poner en funcionamiento la definición de Lupus Eritematoso Generalizado en las pruebas clínicas. Se debe presentar cuatro de los once síntomas, ya sea simultáneamente o en serie, durante un determinado periodo de observación para ser clasificados como Lupus Eritematoso Generalizado.^{7 9 20}

- Erupción malar; fijo, plano o alto en forma de alas de mariposa sobre las mejillas y puente nasal.
- Eritema discoide; placas eritematosas altas, con descamación queratótica adherente y taponamiento folicular.
- Fotosensibilidad; exantema cutáneo que resulta de una reacción poco común a la luz solar.
- Úlceras bucales; por xerostomía.
- Artritis; no erosiva que afecta una o más articulaciones periféricas.
- Serositis; pleuritis, pericarditis.

- Trastorno renal; proteinuria persistente mayor de 0.5g/día, cilindros celulares, pueden ser hemáticos, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- Trastorno neurológico; convulsiones, psicosis.
- Trastorno hematológico; anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia.
- Trastorno inmunitario.
- Anticuerpo antinuclear.^{7 9 20}

Una nueva opción es la prueba de diagnóstico de citometría de flujo que identifica anticuerpos anti-ADN de doble cadena que es un novedoso avance en su detección.

PRUEBA DE COOMBS

Es una prueba que busca anticuerpos que puedan fijarse a los glóbulos rojos y causar su destrucción prematura. Esta prueba se realiza de forma directa o indirecta.

La prueba de Coombs directa es utilizada para detectar anticuerpos que ya se han fijado a la superficie de los glóbulos rojos, el Lupus Eritematoso Generalizado y algunos fármacos utilizados para su tratamiento pueden llevar a la producción de estos anticuerpos, los cuales algunas veces destruyen los glóbulos rojos y causan anemia. La mayoría de las veces ésta prueba se realiza para detectar la causa de la anemia.⁵⁰

La prueba de Coombs indirecta busca anticuerpos circulantes libres contra una serie de glóbulos rojos estandarizados.

Los valores normales es la falta de agrupación de células, indicando que no hay anticuerpos para los glóbulos rojos.⁵⁰

BIOPSIA

En los pacientes que se sospecha de nefritis lúpica se realiza la biopsia renal que se usa para:

- Confirmar diagnóstico
- Evaluar actividad de la enfermedad
- Determinar pronóstico
- Definir terapia

La biopsia percutánea con aguja es el método de elección. Antes de esta se recomienda un ultrasonido renal para determinar el tamaño, la integridad y la localización de los riñones. Debe descartarse infección urinaria y/o diatesis hemorrágica, e igualmente se debe suspender el uso de antiinflamatorios no esteroides 2 semanas antes de la biopsia.³⁷

La biopsia es evaluada usualmente con microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. En caso que el diagnóstico de lupus no esté completamente confirmado, la inmunofluorescencia es de valor para descartar otras patologías. Si el diagnóstico de lupus está confirmado, y el material de la biopsia es limitado, se debe dar prioridad a la microscopia de luz y electrónica.³⁷

Indicaciones de biopsia renal en pacientes con LES:

1. Proteinuria > 0.5 g/día
2. Deterioro de la función renal.
3. Hematuria (especialmente eritrocitos dismórficos) y cilindros celulares.
4. Redireccionamiento de la terapia.

No se justifica biopsia renal en casos de daño renal severo, y rara vez la biopsia es útil para establecer el diagnóstico de este padecimiento.

No hay estudios que hayan demostrado claramente el valor de repetir la biopsia renal en todos los pacientes. Una segunda biopsia solamente debe realizarse en casos seleccionados.³⁷

Cuando hay Síndrome de Raynaud se necesitan exámenes de sangre y también radiografías de las manos y los pies. También se realiza la prueba de reto al frío, en sus manos. Para hacer esta prueba, los médicos sumergen las manos en agua fría. Generalmente, mantener sus manos o pies calientes puede ser conveniente para mejorar sus síntomas.⁴⁵

4.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LUPUS ERITEMATOSO.¹⁵

1. Erupciones polimórficas a la luz.
2. Infiltración linfocítica de la piel.
3. Toxidermias lupoides (por drogas).
 - A). Por derivados de la Hidantoína (Mesantoína).
 - B). Por Clorhidrato de Hidralazina (Apresolina).
4. Poliartritis y artritis reumatoide.
5. Hepatitis Lupoide.
6. Periarteritis Nodosa.
7. Púrpura Trombocitopénica
8. Sífilis.
9. Porfiria.
10. Enfermedad de la Serotonina.

4.10 PRONÓSTICO

En la década de los 50's, el promedio de vida para los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Generalizado era de seis meses, pero gracias a los avances en la investigación han aumentado la supervivencia a un 90% y los pacientes ahora sobreviven más de diez años y muchos pueden vivir relativamente sin presencia de síntomas.^{3 6 7}

Si los síntomas persisten aún después de los 60 años de edad, esta enfermedad toma un curso más benigno.

La principal razón por la cual ha mejorado la calidad de vida de estos pacientes, es debido al control de la fase aguda inicial.

El caso más común de muerte es debido a una infección por la inmunosupresión inducida por medicamentos que se utilizan en su tratamiento.^{3 6 7}

4.11 TERAPÉUTICA

4.11.1 CUIDADOS HIGIÉNICO - DIETÉTICOS

- Toma de la temperatura al menos una vez al día.
- Buena higiene personal.
- Evitar exponerse al sol.
- Practicar ejercicio con regularidad para evitar o vencer la fatiga y la debilidad. También mejora el humor, disminuye el dolor y mejora el flujo de sangre.
- Es conveniente acudir a los centros de ayuda, hablar con la familia, amigos y con su médico.²⁵
- Suprimir los hábitos nocivos, como el tabaco, el alcohol, etc.
- Una dieta personalizada, sin carnes rojas, azúcar, incrementando la fruta y la verdura, evitando la alfalfa, el fumar, el estrés, esto puede mejorar la calidad de vida del paciente con Lupus Eritematoso Generalizado.²⁵
- Para pacientes que presentan Síndrome de Sjögren con xerostomía se recomienda utilizar saliva artificial, goma de mascar baja en azúcares o hidratación con agua en pacientes menos sintomáticos.³⁵

La fluorinación dental puede ayudar a aumentar la mineralización de superficies dentales dañadas.

Para la xeroftalmia, se administra lágrimas artificiales que contengan metilcelulosa y el empleo de humidificadores por la noche y anteojos protectores.³⁵

Para evitar un ataque del Síndrome de Raynaud, se debe abstener de fumar y alejarse del humo del cigarrillo. Uso de guantes. Mantener todo el cuerpo abrigado.^{20 23 25}

4.11.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La enfermedad se manifiesta de manera diferente en cada paciente, por lo cual el tratamiento será individualizado, esto con el fin de ayudar a cada persona a mejorar su calidad de vida, en términos generales consiste en:

- El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que ayudan a controlar el dolor, la inflamación en diversas afecciones musculares y articulares y que disminuyen la fiebre.
- La prednisona, uno de los corticoesteroides mas utilizados, ayuda a reducir la inflamación de las articulaciones, los riñones y deprime la actividad del sistema inmune.
- Para reducir el dolor y la inflamación en la piel, la boca y la sensibilidad al sol, se usa una loción protectora contra los rayos ultravioleta, también se utilizan los antipalúdicos, como la hidroxiclороquina, para el mismo fin.
- En caso de neuropatía, afectación del sistema nerviosos central y citopenia grave, se administran los inmunosupresores.
- Los pacientes que utilizan por tiempo prolongado metrotexato provocan destrucción del sistema inmune.
- La ciclofosfamida actúa suprimiendo la inflamación y la respuesta inmunológica. ^{20 23 25}

Algunos autores sugieren el uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetil salicílico para evitar la coagulación de la sangre.

En el Síndrome de Raynaud se necesitan medicamentos para dilatar los vasos sanguíneos y permitir que llegue más sangre a los dedos de las manos y los pies. Los medicamentos vasodilatadores ayudan a expandir los vasos sanguíneos y a disminuir el dolor. Si el Síndrome de Raynaud es muy severo, se puede necesitar una cirugía.⁴⁵

4.11.3 TERAPEÚTICA DE SUSTITUCIÓN RENAL

La mayoría de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica necesitan un tratamiento de sustitución renal. Las opciones son la hemodiálisis en el hospital o en el domicilio, la diálisis peritoneal continua y el trasplante renal.²

- HEMODIÁLISIS

Estos pacientes con hemodiálisis regular tienen una fístula arteriovenosa para el acceso a la circulación y aproximadamente necesitan 12 horas de diálisis a la semana, divididas, por lo general, en tres periodos de tratamiento que pueda llevarse a cabo en el hospital o en el domicilio del paciente. Además estos pacientes necesitan una restricción dietética y de líquidos.^{2 9 14}



Fig. 41 Hemodiálisis.⁴⁷

- DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

Los pacientes con este régimen realizan intercambios de volúmenes de dos litros de solución dialítica a través de un catéter peritoneal permanente, generalmente cuatro veces al día, utilizando una técnica aséptica. Es menos restrictiva que la hemodiálisis y puede realizarse en el hogar. En estos casos los pacientes no necesitan restringir su ingesta de alimentos y de líquidos.²⁹



Fig. 42 Diálisis peritoneal continua ambulatoria.⁴⁷

- TRASPLANTE RENAL

A diferencia de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal continua ambulatoria, éste no impone exigencias físicas y psicológicas tan importantes. Cuando hay éxito en el trasplante renal que pueda proporcionar una función renal casi normal hay una calidad de vida mucho mejor. El riñón se implanta, por lo general, extraperitonealmente en la fosa ilíaca derecha o izquierda y se puede palpar fácilmente. Esta localización también permite realizar la biopsia percutánea fácilmente cuando sea necesaria.^{18 23 37 56}

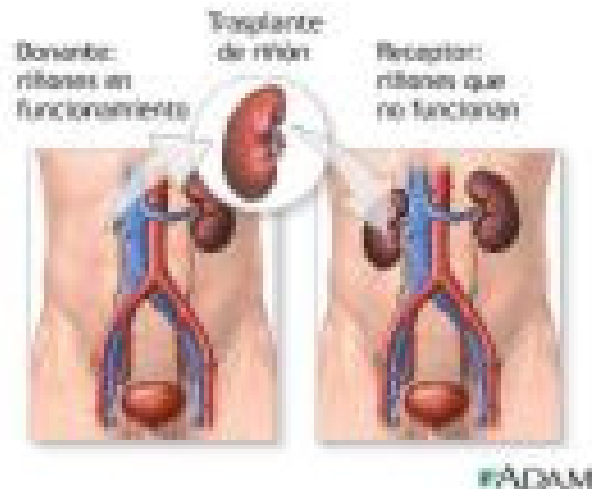


Fig. 43 Trasplante Renal.⁵⁹

4.11.4 ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

Los pacientes que padecen Lupus Eritematoso Generalizado, debe ser evaluado para llevar a cabo el tratamiento odontológico. Puede ser desde un tratamiento de urgencia o la terapia convencional que requiera cualquier paciente que tenga su boca en mal estado.

Para ello se deberá ser evaluado con los exámenes de laboratorio y la consulta pertinente con su médico de cabecera, considerando las complicaciones sistémicas asociadas al proceso patológico y los problemas atribuidos a la terapéutica esteroidea.^{3 8 41}

Estas pruebas incluyen:

- Un hemograma completo, con fórmula leucocitaria, esto para determinar la extensión de la anemia hemolítica y la leucopenia.
- Recuento de plaquetas para determinar la posibilidad de una trombocitopenia.
- Niveles de nitrógeno uréico y creatinina, para evaluar la función renal.

Estos pacientes son susceptibles a la infección, por lo cual es ventajoso administrar antibióticos profilácticos, a estos pacientes antes de cualquier intervención oral, para evitar una bacteriemia como la endocarditis de Libman-Sacks, característica de estos enfermos.

No se debe olvidar que la terapéutica esteroidea sistémica puede conducir a una supresión suprarrenal total y peligrosa cuando se suspende de forma súbita y radicalmente el medicamento.^{3 8 41}

CONCLUSIONES

El Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica de etiología multifactorial que se caracteriza por desarrollar anormalidades inmunológicas, mediada por complejos antígeno-anticuerpo.

Afecta principalmente a mujeres en edad fértil, poco frecuente en hombres y niños, la prevalencia es de entre cuatro y doscientos cincuenta casos por cada 100 000 habitantes, dependiendo el lugar.

Es característico su presentación como formas graves con compromiso multisistémico, con una alta incidencia de nefropatía con formas histopatológicas severas.

Esta enfermedad crónica está asociada a múltiples complicaciones determinadas por la enfermedad con sus empujes y remisiones así como por su tratamiento siendo las más frecuentes las infecciones, síndrome de Cushing, insuficiencia renal crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Su manejo terapéutico debe ser dirigido por un equipo multidisciplinario con experiencia en esta patología y sus frecuentes complicaciones. Si bien el tratamiento deberá ser individualizado se propone uniformizar la conducta frente a las situaciones clínicas más frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A. K, Lichtman A. H, Pillar, S. *Inmunología celular y molecular*. 6ª edición. Editorial Elsevier 2008. España. pp. 420-428.
2. Vinay Kumar, Abul K, Abbas, Nelson, Fausto. *Patología estructural y funcional*. 7ª edición. Editorial Elsevier 2005. Genova España. pp. 232-241.
3. Louis F. Rose, Donald Kaye. *Medicina interna en odontología*. Tomo 1. Editorial Salvat. S. A. 1992. pp. 63-66, 667-669, 689-697, 796-809.
4. Forbes W, F. Jackson. *Atlas en color y texto de medicina interna*. Editorial Mosby 1994. Londres. pp. 289-290, 310-312.
5. Oscar Rojas-Espinosa. *Inmunología*. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana 2001. México D. F. pp. 278-282, 319-325.
6. J. Claude Bennett, M. D, Fred Plum, M. D. *Tratado de medicina interna*. 20ª edición. Editorial Mcgraw-Hill interamericana. Vol. II 1997. pp. 657-658, 1703-1712.
7. William N. Kelley. *Medicina interna*. 2a edición. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana 1992. Argentina. Pp. 1031-1036.
8. Willis Hurst M. D. *Medicina para la práctica clínica*. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana 1996. Madrid España. pp. 247-262.
9. Harrison, Eugene y Brand Wald. *Principios de medicina interna*. 15a edición. Editorial Interamericana 2001. España.
10. Guyton, A. *Tratado de fisiología medica*. 9ª edición. Editorial Mcgraw-Hill Interamericana 2001. España.
11. Avendaño, Hernando. *Nefrología clínica*. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana 2003. Madrid España.

12. A. Iglesias Gamarra, Respreo J. F. ***historia del tratamiento en el lupus eritematoso sistémico (primera parte)***. Revista Colombiana de Reumatología 2000; 7: 12-34.
13. Lopez-Labady, J. Moret, Villarroel Dorrego M, Mata de Henning M. ***Manifestaciones bucales del Lupus Eritematoso. Revisión de literatura***. Acta Odontológica Venezolana. Vol. 45 No. 2. Caracas 2007.
14. A. Omokawa, H. Wakui, S. Okuyama, M. Togashi, H. Ohtani, A. Komatsuda, R. Ichinohasama and K. Sawada. ***Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: phenotype of infiltrating cells***. Clinical Nephrology, Vol. 69 – No. 6, 2008 (436-444).
15. L. Rada Torres, C. Fernández De Larrea, A. Chirinos, S. Lo Huang, Y. Martínez, A. Santos, M. Romero, A. Rivero. ***Complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Vargas de Caracas, entre 1999 y 2004***. Rev. Soc. Med. Quir. Hosp. Emerg. Pérez de León 2007; 38 (2): 75-80.
16. Sergio H. Sánchez- Rodríguez, Gerardo E. Barajas- Vázquez, Elena D. Ramírez- Alvarado, Alejandra Moreno- García, Olga Y. Barbosa- Cisneros. ***Lupus Eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica***. Rev. Biomed. 2004; 15: 173-180.
17. Abraham Zonana- Nacach, M. C, Leoncio Miguel Rodríguez- Guzmán, M. C, Francisco Javier Jiménez- Balderas, M. C, Adolfo Camargo-Coronel, M. C, Jorge Escobedo- de la Peña, M. C, Antonio Fraga, M. C. ***Factores de riesgo relacionados con Lupus Eritematoso Sistémico en Población Mexicana***. Salud pública de México. Vol. 44 No. 3, mayo – junio de 2002.
18. Victoria Werth M. D. ***Tratamiento actual del Lupus Eritematoso Cutáneo***. Dermatology Online Journal 7 (1): 2.

19. L. E. Muñoz, C. Van Bavel, S Franz, J. Berden, M. Herrmann and J. Van Der Vlag. *Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2008, 17, 371-375.
20. Franco Romani, Fernando Atencia, José Cuadra, Carlos Canelo. *Lupus Eritematoso Sistémico, en un paciente varón: a propósito de un caso*. An. Fac. Med. 2008; 69 (1): 37-41.
21. Verónica Saurit, Ricardo Campana, Alejandro Ruiz Lascano, Cristina Ducasse, Ana Bertoli, Santiago Agüero, Alejandro Alvarellos, Francisco Caeiro. *Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico*. Departamentos de Reumatología y Dermatología, Hospital privado, Córdoba. 2003; 63: 283-287.
22. N. M. Díaz Gómez y María A. Gantes Mora. *Lupus Eritematoso Sistémico en una adolescente*. BSCP. Can. Ped 2001; 25- No. 1.
23. Vázquez Kunze Sergio, Calvo Quiroz Armando, Sosa Valle Héctor, Ticse Aguirre Ray. *Lupus Eritematoso Sistémico en la unidad de cuidados intensivos de medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia*. Rev. Med. Hered. 18 (4), 2007, 193.
24. William J. Aaroginson, M. D. *Lupus Eritematoso*. Rev. Med. Hond. Vol. 28 No. 1.
25. F. J. García- Hernández, C. Díaz Cobos, J. L. Callejas- Rubio, C. Ocaña- Medina, N Ortego- Centeno, J. Sánchez Román, E de Ramón- Garrido, M. T. Camps García. *Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico*. Unida de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Carlos Haya. Málaga España. 2006. Vol. 2 No. 1.

26. Marina Caggiani, Guillermo Gazzara. *Lupus Eritematoso Sistémico. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas.* Arch. Pediatr Urug.2003; 74 (4): 237-244.
27. Ana María Sáez M, Francisco González O, Marisol Carvalho, Orlando Franchi, Jeannegda Valverde, Jose Leyba. *Lupus Eritematoso en niños de la consulta de dermatología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas.* Derm. Venez 1999; 37: 42-45.
28. Benjamín Ramírez Forero. *Revisión de la Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico.* El portal de la salud. Joomla. 20 octubre 2008.
29. Paredes C. *Lupus Eritematoso sistémico: enfermedad autoinmunitaria mediada por la hiperactividad de células B.* dermatología Rev. Mex 2002. Vol.46 No. 3. 144.
30. Rodríguez J, Valverde J, Clavaguera T. *Lupus Eritematoso.* Reumatología Clínica España 2005. 134-136.
31. T. M. Yu, Y. H. Chen, J.L. Lan, C.H. Cheng, M. J Wuand K. H. Shu. *Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplation.* Lupus 2008. 17.
32. G. Ferraccioli and Romano. *Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers old factors.* Lupus 2008. 17, 533-540.
33. Chien- Te Wu, Lin Shien Fu, Mei- Chin Wen, Shein- Chung Hung, Ching-Shiang Chi. *Lupus vasculopathy combined with acute renal failure in lupus nephritis.* Pediatr. Nephrol 2003. 18: 1304-1307.
34. De la Rosa García, Estela. *Lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal.* Med. Oral, patol. Oral, cir. bucal, 2005; 10: 196-204.

35. Hector Corominas, Ramon Fíguls, Manel Riera. ***Síndrome de Sjögren***. Reumatología Clínica. Vol. 4 No. 1. Marzo 2008.
36. Marcos Laera Vargas and Cesar Varela Da Costa. ***Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's Syndrome***. Endocrinología y Nutrición 2009. Vol. 56 No. 1. 32-39.
37. Davidovich E, Davidovits M, Eidelman E, Schwarz Z, Bimstein E. ***Pathophysiology therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update***. Pediatr Dent. 2005. 27 (2): 98-106.
38. F. A. Houssiau and E. M. Ginzler. ***Current treatment of lupus nephritis***. Lupus 2008. 17, 426-430.
39. Bost C, Brand H, Veerman E, Korevaar J, Valentijn- Baenz M, Bezemer P, Valentijn R. ***Chewing gum and a saliva substitute alleviate thirst and xerostomia in patients on haemodialysis***. Nephrol Dial Transplant 2005. 20 (3): 578- 585.
40. Camargo P. M., Melnick P. R, Pirih F. Q. M., Lagos R., Takei H. H. ***treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations***. Periodontology 2000, 2001; 27: 131- 138.
41. Atassi F. ***Oral home care and the reasons for seeking dental care by individuals on renal dialysis***. J Comtemp Dent Pract. 2002. 15; 3 (2): 31-41.
42. www.wikipedia.org/enciclopedialibre 25/07/2009 20:40 hrs.
43. www.clinicadam.com/salud 28/07/2009 10:25 hrs.
44. www.institutodecienciasoftalmologicas.com/padecimientos 28/07/2009 12:50 hrs.
45. www.buenasalud.com 10/08/2009 00:15 hrs.
46. www.colombia.com/reumatología/biopsiarenal 12/10/2009 21:30 hrs.
47. www.donacion.organos.ua.es/info_sanitaria/p-renal 15/08/2009 22:50 hrs.

48. www.intermedicina.com 20/08/2009 01:10 hrs.
49. www.lupusnuevoleón.org.mx 27/08/2009 00: 40 hrs.
50. www.mx.encarta.msn.com/media 02/09/2009 08:25 hrs.
51. www.archivosdemedicina.com 10/09/2009 10:10 hrs.
52. www.saludhoy.com 10/09/2009 11: 35 hrs.
53. www.servicio.ciud.uc.edu.ve/odontología 17/09/2009 19:55 hrs.
54. www.medlinePlus.encyclopedia 02/10/2009 03:40 hrs.
55. www.atlasdeimmunología.com 10/10/2009 22:30hrs.
56. www.adam.com 10/10/2009 23:20
57. www.antígeno/atlasdemedicina 11/10/2009 02:10hrs
58. www.lesionesbucalscopyringhMedicinaOral 13/10/2009 00:45 hrs.
59. www.altavista.com 17/09/2009 10:50 hrs.
60. www.scielo.isciii.es 18/10/2009 18:10 hrs.
61. Fuente directa.