



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

Persistencia de C3 bajo asociado a reactivación de Lupus Eritematoso Sistémico
en pacientes con nefropatía lúpica previamente remitida

TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA:

DRA. EMILIA CANTORAL FARFÁN

ASESORA: DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ

MEXICO, DF.

FEBRERO 2015



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.



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
DE NEFROLOGIA

DOCTORA
FABIOLA PAZOS PÉREZ
ASESORA CLINICA
NEFROLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **02/06/2014**

DR.(A). FABIOLA PAZOS PEREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Persistencia de C3 bajo asociado a reactivación de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con nefropatía lúpica previamente remitida

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-86

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento más profundo y sincero para mis asesores por su valiosísimo tiempo, apoyo y paciencia para la realización primero del protocolo de investigación y ahora de esta tesis.

INDICE

I.	RESUMEN	6
II.	INTRODUCCIÓN	8
III.	OBJETIVOS	19
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	20
V.	RESULTADOS	23
VI.	DISCUSIÓN	30
VII.	CONCLUSIONES	36
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	37
IX.	ANEXOS	39

I.- RESUMEN

Persistencia de C3 bajo asociado a reactivación de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con nefropatía lúpica previamente remitida

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica causada por una respuesta autoinmune alterada, que por diversos mecanismos lleva a la pérdida de la autotolerancia causando inflamación y disfunción multiorgánica. Se ha descrito que aproximadamente el 60 al 80% de los pacientes desarrollarán alguna alteración renal en algún momento de la evolución. Diversos factores se han asociado a un pronóstico renal adverso en pacientes con LES pero ninguno parece ser determinante. Uno de estos es el nivel del complemento, en particular la fracción C3, sin embargo, hasta el momento se desconoce su utilidad como marcador pronóstico en la reactivación de la enfermedad. Por lo que nuestro objetivo es determinar si la persistencia de C3 bajo se asocia a reactivación de LES en pacientes con nefritis lúpica (NL) previamente remitida.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó a los pacientes prevalentes en el Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de febrero a julio 2014. Se denominó caso al grupo con niveles séricos persistentemente bajos de la fracción de C3 con criterios de remisión completa y controles al grupo con niveles séricos de la fracción C3 normal y criterios de remisión completa. Se evaluaron características como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), el tiempo de evolución en el diagnóstico de LES y de NL, el tiempo de inicio de tratamiento de mantenimiento con la recidiva, el puntaje de SLEDAI inicial y final, el tratamiento recibido y parámetros bioquímicos como urea, creatinina, albúmina, colesterol total, hemoglobina, depuración de creatinina, vitamina D y los niveles de C3 y C4. La reactivación fue el desenlace, el cual se definió como un descenso en la filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73 m² SC, proteinuria mayor o incremento de 0.5 g/24 hrs, sedimento activo (>5 hematíes CAP y >5 leucocitos CAP), albúmina sérica <3 g/dL o un SLEDAI mayor de 3 puntos. Se determinó el OR con IC al 95%, se calculó χ^2 para determinar la diferencia entre los grupos. Para determinar la asociación entre C3 y otras variables de interés se realizó un modelo de regresión multivariado. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el programa SPSS 20.

Resultados: Se analizó una población de 54 pacientes, 32 casos y 22 controles. La diferencia entre edad, sexo, IMC, historia y evolución de LES y NL, el tratamiento y puntaje de SLEDAI así como parámetros bioquímicos previamente mencionados de ambas poblaciones no tuvieron diferencia estadística. Trece pacientes del grupo control (35.1%) y veinticuatro de los casos (64.9%) presentaron reactivación. Los pacientes con C3 bajo tuvieron OR= 2.07 (IC: 0.64-6.6, $p = 0.21$) para reactivación.

En el análisis multivariado se encontró que el C3 persistentemente bajo no es un factor de riesgo independiente para reactivación. En el análisis intragrupo hubo diferencias significativas entre los parámetros bioquímicos durante la inactividad y al momento de la activación, con excepción de la cuenta linfocitaria.

Conclusiones: En el presente estudio los niveles persistentemente bajos de C3 en pacientes con LES y NL previamente remitidos no parece ser un factor determinante para la reactivación de la enfermedad.

1.-Datos del Alumno

Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad: Carrera: No. de cuenta	Cantoral Farfán Emilia 55 14 24 47 08 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Curso de Especialización en Nefrología 404565703
2.-Datos del Asesor	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Pazos Pérez Fabiola
3.-Datos de la Tesis	
Título: Subtítulo: No. de páginas: Año: Número de registro:	Persistencia de C3 bajo asociado a reactivación de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con nefropatía lúpica previamente remitida. 44 paginas. 2015 R-2014-3601-86

II. INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Su etiología aún no está bien estudiada. El trastorno inmunológico más llamativo se refiere a la pérdida de la habitual tolerancia a estructuras proteicas propias, una situación que está relacionada con alteraciones de las funciones inmunológicas reguladas por los linfocitos T. (1)

El LES afecta predominantemente a mujeres con relación 9:1, con una incidencia que varía de acuerdo a las razas desde 40 hasta 200/100 000 (2). La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes por año. Con una esperanza de vida a nivel mundial que ha variado a través del tiempo; en los años cincuentas la sobrevivencia reportada a 4 años era del 50% a diferencia del 2008 en donde se incrementó a un 80%. En México la sobrevivencia se calcula es del 91% a 5 años (3). México reporta una prevalencia del 0.06%, la sobrevivencia a 10 y 20 años es de 80% y 65% respectivamente.

La mortalidad es todavía un problema mayor en nuestro país ya que es tres veces mayor que la reportada a nivel mundial. La mortalidad en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad e infecciones, mientras que la mortalidad tardía a enfermedad vascular por aterosclerosis. La mortalidad de pacientes con LES hospitalizados varía entre 3.1 y 4.9% o uno de cada 30 hospitalizados culmina en muerte. (4)

Los factores etiológicos del LES engloban distintos aspectos tanto genéticos, hormonales así como ambientales. En cuanto a la genética, se ha observado asociada en gemelos monocigotos al HLA A1, B8 y DR3 en 25%. (5)

Respecto de los hormonales, existe una relación en mujeres 10:1, sobre todo en edad reproductiva, por lo que se postula que los andrógenos pudiesen tener un efecto

protector. Además, se ha encontrado que los estrógenos estimulan a las células B y por lo tanto a la producción de anticuerpos, inhiben la respuesta de las células Th1 incrementando la respuesta de los Th2. Hay evidencia de que las recaídas del LES se asocian a cambios hormonales como el embarazo y el puerperio.

Dentro de los factores ambientales, encontramos la exposición a la luz con rayos ultravioleta, el estrés y las infecciones como los más importantes. La luz ultravioleta estimula queratinocitos a expresar snRNPs (receptores de pequeñas partículas nucleares de ácido ribonucleico) en su superficie lo que propicia la secreción de Interleucina (IL) 1, 3, 6, factor estimulante de granulocitos (GM-CSF) y Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), estimulando las células B a producir más anticuerpos (6).

En cuanto a la fisiopatología, se ha encontrado que el complemento juega un papel determinante en la evolución de la enfermedad. El sistema del complemento tiene dos funciones diferentes en LES: ayuda a mantener tolerancia inmunológica y a prevenir el desarrollo de LES. Sin embargo, una vez establecida la enfermedad, este sistema participa con el siguiente proceso inflamatorio. Por un lado, la activación del sistema del complemento por inmunocomplejos que contienen auto anticuerpos contribuye en inflamación tisular y daño del mismo en los pacientes con LES. Por otra parte, existe una fuerte asociación entre la deficiencia hereditaria de C1, C2 y C4 y el desarrollo de LES, Dado la anterior, los niveles séricos de C3 y C4, se consideran actualmente como marcadores de actividad de la enfermedad.

En 1971 la Asociación Americana de Reumatología publicó los criterios preliminares de clasificación para LES (7), con su su ultima actualización en 1996 llamados actualmente criterios de clasificación de LES de la clasificación de colaboración internacional de clínicas de Lupus Sistémico (SLICC) se incrementó la sensibilidad a un 94% y la

especificidad a un 92%, se deben cumplir mínimo 4 de los 17 criterios propuestos y que al menos uno de estos incluya un criterio clínico y un criterio inmunológico ó nefritis confirmada por biopsia compatible con LES. Ver anexos tabla 5 (8).

El término "actividad" se refiere a las manifestaciones reversibles del proceso inflamatorio ocurrido. La actividad es reflejo del tipo de afección de un órgano y de la gravedad de esta en un momento determinado. Es muy importante su evaluación durante la evolución del LES, pues de ella depende la toma de decisiones terapéuticas (9). Existen múltiples mediciones para identificar la actividad de la enfermedad, uno de ellos es el Índice de Actividad de la Enfermedad de LES (SLEDAI por sus siglas en inglés) el cual se encuentra validado actualmente para todas las poblaciones(10). La escala consta de 24 variables agrupadas en 9 sistemas orgánicos de tal forma que, a los potencialmente mortales (compromiso del SNC, vasculitis, renal), se les asigna una puntuación mayor. Aunque la puntuación máxima teórica es de 105 puntos, en la práctica difícilmente se superan los 45 puntos. Su utilidad más importante es en el seguimiento longitudinal de los pacientes para detectar variaciones. Este índice se utiliza también como predictor de mortalidad (10). Pacientes con LES con escala de SLEDAI de 1-5, 6-10, 11-19 y >20 cuentan con incremento de riesgo en la mortalidad de 1.2, 2.3, 4.7 y 14.1 respectivamente. (11)

En México, Guzmán y colaboradores (12) desarrollaron el índice MEX-SLEDAI que es una validación/modificación del índice SLEDAI y que ha demostrado la accesibilidad, reproducibilidad, validez y sensibilidad al cambio del mismo. Su objetivo fundamental fue dirigirlo a países cuyas condiciones económicas impiden el acceso a reactivos para los test inmunológicos, por lo que en su estructura no se incluyen variables del laboratorio inmunológico. Este índice goza de gran aceptación en nuestro continente por realizar valoraciones basadas esencialmente en elementos clínicos.

La NL es la manifestación del compromiso renal del LES, llega a alcanzar una prevalencia de hasta el 60% en los primeros 5 años del diagnóstico de LES (14), los criterios diagnósticos para determinar NL los cuales tienen una sensibilidad > 95 e incluyen al menos uno de los siguientes:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Disminución del 30% en la depuración de creatinina en un periodo de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria > 1 gramo en orina de 24 horas.

El tener cualquiera de estos, representa un predictor de pobre pronóstico que influye en la morbimortalidad de las pacientes con LES, en donde el compromiso renal es significativo hasta en un 60% de los pacientes con LES en la edad adulta (13).

En cuanto a la fisiopatología de este proceso, consiste en depósito de complejos inmunes a nivel del mesangio y subendotelio. Estos complejos inmunes activan el sistema de complemento (factores quimotácticos), existe infiltración leucocitaria y de células mononucleares. Hay fagocitosis de inmunocomplejos con liberación de citocinas, lo que perpetúa la inflamación glomerular. Al existir un depósito continuo de inmunocomplejos se genera inflamación crónica llevando a necrosis fibrinoide, cicatrización y función renal disminuida.

La cascada de complemento sérico es una parte de la inmunidad innata requerida para la protección del huésped contra patógenos invasores así como también es un mediador de varias formas de enfermedad y daño. Se activa mediante tres vías: la clásica, lecitina y alterna. Todas ellas llevan a la activación de C3 mediante C3 convertasa que libera C3b opsonina y conversión de C5. Esto eventualmente llevará a la formación del complejo de

ataque a membrana. Estas vías pueden ser activadas en respuesta a patógenos, presencia de auto anticuerpos, células apoptóticas, necróticas o isquémicas.

El sistema de complemento se integra por interacción de leucocitos, plaquetas y tejido en respuesta inflamatoria y puede ser activada por tres vías. El disparo a esta activación pueden ser patógenos, moléculas o superficies propias alteradas (como resultado de daño, hipoxia, infección viral o malignidad) y por células apoptóticas. Las moléculas clave para la iniciación de esta cascada son:

- C1q que se une a complejos con inmunoglobulinas como parte del complejo C1 en la superficie del patógeno e inicia la vía clásica.
- Manosa unida a lectina encargada del reconocimiento de manano en la superficie de varios microorganismo dando inicio a la vía de lectina y
- Properdina un regulador positivo de la vía alterna

Estos tres caminos llevan a la activación de C3 mediante C3 convertasa que libera C3b opsonina, conversión de C5 y eventualmente formación del complejo de ataque a membrana C5b-9. Este complejo de ataque a membrana rompe la membrana generando daño celular y necrosis. Este mecanismo se encuentra estrictamente regulado para prevenir daño autoagresivo en las células de hospedero, para lo cual existen reguladores en el control de la activación de dicho sistema.

El sistema del complemento interviene como removedor de dichos complejos inmunes patológicos, sin embargo, su activación promueve mayor inflamación, fibrosis y daño tisular. (21)

El abanico de posibilidades de presentación clínica de la NL es amplio, varía desde una proteinuria no nefrótica, síndrome nefrótico en un 45 a 65%, cilindros granulares (30%), cilindros eritrocitarios (10%), hematuria microscópica (80%), hematuria macroscópica (1 a 2%), función renal disminuida (40 a 80%), falla renal aguda (1 a 2%) e hipertensión

arterial sistémica (15 a 50%). El espectro llega hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La prevalencia del compromiso renal en LES varía entre 29% y 65% en diferentes series, y en nuestro medio es del 52.5%. Igualmente, la prevalencia de NL difiere según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes (39%) y más escasa en mayores de 50 años (22%).

Con respecto a los resultados obtenidos por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), se encontró enfermedad renal significativamente más frecuente en mestizos y afro-latinoamericanos que en blancos. (15)

Los factores asociados a mal pronóstico en la función renal son sexo masculino, edad mayor de 50 años, raza negra, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, proteinuria, hipocomplementemia, creatinina basal mayor a 1.5 mg/dl, hematocrito menor del 20%, presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-RNP y anticuerpos anti-Ro. El índice histológico de cronicidad es un importante predictor de desenlace de la función renal. El daño intersticial crónico es el mejor predictor de insuficiencia renal terminal. Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa o membranosa (Clase III, IV y V, según la clasificación de la OMS) tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal. (16)

Son factores predictores de exacerbación el sexo femenino y la premenopausia (13). Los factores relacionados a mortalidad temprana son la asociación con procesos infecciosos así como actividad hematológica: 27% de pacientes con LES que la presentaron fallecieron dentro de los primeros 10 años de diagnóstico de la enfermedad, contra 7% de los pacientes sin actividad hematológica. (17)

Por el contrario, los factores favorables que se asocian a un buen desenlace renal incluyen alcanzar remisión renal completa, ausencia de exacerbaciones nefríticas y su completa reversibilidad después del tratamiento (18).

Es de utilidad para evaluar la actividad de la enfermedad la determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y fracciones C3 y C4 del complemento. La determinación se explica gracias a que los anticuerpos anti-DNA producen daño renal a través de una lesión directa sobre antígenos *in situ* (DNA, histonas, núcleos), componentes de la membrana basal glomerular (laminina, colágeno IV y heparán sulfato) o a través de la formación previa de complejos inmunes con nucleosomas que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona. (19).

Otro predictor de actividad clínica es la determinación de anticuerpo anti-C1q particularmente en glomerulonefritis proliferativa focal y difusa (sensibilidad 80.5% y especificidad 71%). En el análisis multivariado la asociación de anti-C1q y la determinación de C3 y C4 tienen un buen desempeño para determinar actividad de la nefritis lúpica (11).

Existe controversia de la utilidad de C3, C4 y CH50 como marcadores de actividad de la enfermedad. La evidencia que apoya la utilidad de estos marcadores incluye, primero, la documentación de niveles bajos de C3, C4 y C50 en pacientes con actividad renal y extra renal; segundo, la coincidencia del incremento de niveles de C3 con remisión de nefritis y su descenso nuevamente asociado a recaídas; tercero, un descenso de C4 precede una exacerbación clínica; cuarto, los niveles de C3 y C4 regresan a valores normales cuando se ha resuelto la enfermedad. Sin embargo, existen estudios que documentan las hipótesis contrarias. Se han realizado estudios *in vivo* determinando concentraciones de C1, C3a, C5a, C3d, C4d, C5b-9 complejo, Ba y Bb presentes durante exacerbaciones de

la enfermedad. En contraste, los niveles de C3 y C4 no siempre reflejan el incremento de la activación. (20)

En cuanto a la relación que guardan el sistema del complemento y la enfermedad renal se puede decir que mucho de la fisiopatología de LES se encuentra relacionada con complejos inmunes y su depósito en órganos afectados como en el glomérulo en caso de afectación renal. Sin embargo, existen numerosas alteraciones inmunológicas en el LES como son trastorno en la activación de células T, B y células dendríticas con la subsecuente producción de autoanticuerpos y formación de depósito de complejos inmunes generando daño inflamatorio multiorgánico. (20)

La activación del complemento por inmunocomplejos contribuye al daño tisular en estos pacientes. Además, los pacientes con deficiencias hereditarias de algunas proteínas de la vía clásica, tienen mayor riesgo de presentar LES. La estrecha asociación entre deficiencias del sistema de complemento y LES y la severidad de la misma tiene una correlación inversa con la posición de la proteína deficitaria en la secuencia de activación de la vía clásica. Así, la deficiencia homocigótica de C1q, C1r y C1s, y C4 está fuertemente asociadas a LES, con prevalencias de 93 %, 57% (ya que las deficiencias de C1r y C1s son usualmente heredadas juntas), y 75 % respectivamente; en cambio la prevalencia en personas con deficiencias de C2 es alrededor del 10%.(21).

La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y cronicidad de la enfermedad, determinar el pronóstico renal y determinar el tratamiento inmunosupresor más apropiado. Debe realizarse biopsia renal en todos los pacientes con LES que presenten hematuria glomerular, proteinuria >0.5 gramo/día, deterioro de la función renal, síndrome nefrótico y/o nefrítico, o persistencia de sedimento urinario activo.

Existen dos métodos de clasificación en Biopsia renal: el de la OMS y el recomendado por el Colegio Americano de Reumatología; el cual sugiere que las biopsias renales se interpreten con el Sistema de Clasificación ISP/RPS 2003, que se determine el índice de actividad y cronicidad e incluso que la biopsia sea evaluada por 2 anatomopatólogos cegados a las condiciones clínicas de los casos.

El sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISP/RPS) 2003 utiliza terminología diagnóstica más clara, por lo que permite una mayor consistencia y reproducibilidad en las interpretaciones de los patólogos. Tiene una estructura básica similar la Clasificación de la OMS, con una importante modificación de la Clase IV de la OMS, al subdividirla en glomerulonefritis difusa predominantemente segmentaria (Clase IV-S) y glomerulonefritis difusa predominantemente global (Clase IV-G). Una limitación del Sistema de Clasificación de la ISP/RPS 2003, es que minimiza las diferencias patológicas y desenlaces entre las Clases IV-S y IV-G, lo cual tiene una importante repercusión en el tratamiento y pronóstico del paciente. (14) Ver tabla 2, 3 y 4 en apartado de anexos.

Existen criterios de remisión parcial y completas útiles para determinar el manejo. Se define como remisión completa un filtrado glomerular mayor o igual a 60ml/min/1.73 m² SC o descenso a valores iniciales del valor basal en aquellos con un filtrado menor de 60ml/min/1.73 m² SC, proteinuria menor de 0.5 g/24 hrs, sedimento inactivo caracterizado por menos de 5 hematíes, menos de 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos y albúmina sérica mayor de 3 g/dL. (17). Ver anexo, tabla 5.

En cuanto al tratamiento, existen múltiples esquemas propuestos acorde al estadio de la enfermedad. Este estudio se dividirá para su explicación en dos esquemas propuestos, el esquema de tratamiento de los Institutos nacionales de Salud (INS) y el esquema de EUROLUPUS. A su vez cada esquema se divide en tratamiento de inducción a la

remisión y de mantenimiento. Las guías KDIGO 2012, recomiendan el esquema de INS, en el cual la terapia de inducción consiste en prednisona 1 mg/kg/día más pulsos mensuales de ciclofosfamida 0.5–1g/m² mensual por 6 meses, el cual ha demostrado eficacia en población blanca, negra, hispana y china.

El esquema de EUROLUPUS consiste en administrar ciclofosfamida 500 mg cada 2 semanas por 3 meses. Este estudio muestra efectividad en población blanca. No ha sido estudiado en población hispana, china o negra.

La terapia de mantenimiento en ambos esquemas consiste en prednisona en días alternos 0,25 mg/kg/día más mofetil de micofenolato (MMF) 0.5 a 3 g día o bien azatioprina 2mg/kg/día. Se ha demostrado que el MMF tiene la misma eficacia que la ciclofosfamida en población latina. (23)

Finalmente podemos decir que existen múltiples factores de mal pronóstico descritos en el lupus eritematoso sistémico para determinar la progresión de la enfermedad y el grado de daño renal que originarán.

Estudios transversales han observado la persistencia de C3 bajo en pacientes que han presentado reactivación de LES, sin embargo hasta el momento no se ha estudiado si realmente existe asociación entre C3 bajo y la reactivación de nefropatía lupica.

Hemos observado en los pacientes prevalentes con diagnóstico de LES y NL de la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades CMN SXXI que presentan niveles persistentemente bajos de C3 a pesar de encontrarse con criterios de remisión completa tanto de LES como de NL, dada la repercusión en la morbimortalidad de la reactivación en los pacientes con LES, resultaría interesante determinar si la persistencia de C3 bajo es un factor de riesgo independiente para la reactivación de la enfermedad.

En base al estudio observacional previamente descrito, sugerimos que los niveles persistentemente bajos de C3 se asocian con la reactivación de lupus eritematoso sistémico en paciente con nefropatía lúpica previamente remitida.

III.- OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si los niveles de C3 persistentemente bajos se asocian con la reactivación de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica previamente remitida.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó a los pacientes prevalentes con diagnóstico de LES y NL del Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de febrero a junio 2014. Se denominó caso a los pacientes con niveles séricos de la fracción de C3 persistentemente bajo (como mínimo 6 meses previos a la reactivación) y controles al grupo con niveles séricos de la fracción C3 normal, de igual manera estables 6 meses previos a la reactivación.

Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, diagnóstico de LES y NL documentada por biopsia renal o por criterios de clasificación, criterios de remisión completa de NL por al menos 6 meses, definido como: la presencia de un filtrado glomerular mayor de 60 ml/min, sedimento con menos de 5 hematies o leucocitos por campo y proteinuria menor de 500 mg en orina de 24 hrs. o un puntaje de SLEDAI menor de 3 puntos, aquellos a los cuales no se les haya modificado el tratamiento inmunosupresor por al menos 6 meses previos a la reactivación de la enfermedad. Registrándose en ese momento y cada tres meses los valores de C3 los cuales fueron obtenidos de la revisión de los expedientes clínicos.

Los pacientes con niveles anti DNA elevados inicialmente se excluyeron para evitar sesgos en el análisis ya que este parámetro es de mal pronóstico para la enfermedad y favorece la activación de NL, aunque no se encuentre contemplado en los criterios establecidos por las guías KDOQI para reactivación. Se excluyeron a mujeres embarazadas y pacientes con alguna otra enfermedad inmunológica. Se eliminaron también pacientes con un filtrado glomerular menor de 60 ml/min para poder aplicar en forma estricta la definición de remisión completa.

Se analizaron un total de 130 pacientes. De los pacientes seleccionados se analizaron variables demográficas tales como edad y sexo, comorbilidades (Obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica), parámetros somatométricos y hemodinámicos (peso, talla y cálculo el Índice de Masa Corporal, la presión arterial diastólica y sistólica). Del estado basal, historia de LES (tiempo de diagnóstico, puntaje de SLEDAI inicial), historia de NL (tiempo de diagnóstico, fecha de biopsia renal y estadio). Se registraron los esquemas de tratamiento otorgados, tanto de inducción a la remisión así como de mantenimiento.

De los parámetros bioquímicos se consideraron biometría hemática para determinar, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y linfocitos; química sanguínea con determinación de urea, creatinina, albumina, colesterol, triglicéridos, niveles séricos de Vitamina D, Anti DNA, niveles séricos de C3 y C4; analítica urinaria determinando depuración de creatinina en orina de 24 hrs, determinación de proteinuria en orina de 24 hrs, examen general de orina (sedimento leucocitos, eritrocitos, cilindros en su caso) y urocultivo. Los resultados de laboratorio se registraron al momento de diagnóstico de la enfermedad, al inicio y al término de la remisión completa de la enfermedad así como al momento de la activación en caso de haberla presentado.

De la biopsia renal se registraron la clasificación de NL otorgada en base a la microscopia de luz solamente, ya que en la mayoría de los pacientes no se contaba con microscopia electrónica. Se determinó la actividad de la enfermedad renal como todo paciente con incremento de proteinuria por arriba de 500 mg en 24 hrs, leucocitos mayores de 5 x campo, eritrocitos mayores de 5 x campo o deterioro de la función renal menor de 60 ml/min. También se evaluó la actividad sistémica realizando nuevo score de SLEDAI al momento de esa consulta.

Todos los datos fueron registrados en la hoja de recolección correspondiente (ver Anexo 1).

Análisis Estadístico:

Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en medias y desviación estándar y las de libre distribución en mediana y rango intercuartil. Se determinó el OR con IC al 95%, se calculó χ^2 para determinar la diferencia entre los grupos. Para determinar la asociación entre C3 y otras variables de interés se realizó un modelo de regresión multivariado. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el programa SPSS 20.

V.- RESULTADOS

Se analizó un total de 54 pacientes mismos que se agruparon según sus niveles del complemento. Las características demográficas de estas poblaciones se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas entre los pacientes con C3 normal y C3 bajo

Factor	C3 normal N= 22 (40.7%)	C3 bajo N= 32 (59.3%)	p
Edad	43 ± 13	38 ± 14	0.17
Sexo (%)			NA*
Hombres	1 (4.5)	2 (6.25)	
Mujeres	21 (95.5)	30 (93.75)	
IMC	28 ± 5.78	25.7 ± 4.55	0.11
LES (evolución en meses)	111.1 ± 95.13	87.9 ± 66.42	0.29
NL (evolución en meses)	89.4 ± 77.17	73 ± 61.74	0.39
Tiempo (meses) de inicio de tratamiento de mantenimiento con recidiva	86 ± 75.44	66 ± 61.00	0.28
Proteinuria inicial (g/ 24 hrs x 1.73 m2SC)	3.3 ± 4.31	3.2 ± 4.22	0.90
SLEDAI 1 al diagnóstico (%)			
Leve	0	0	0
Moderado	0	4 (12.5)	0.04
Severo	17 (77.2)	18 (56.25)	0.14
Muy severo	5 (22.8)	10 (31.25)	0.80
SLEDAI 2 a la reactivación (%)			
Leve	13 (59)	15 (46.8)	0.704
Moderado	9 (41)	14 (43.8)	0.337
Severo	0	3 (9.4)	0.083
Muy severo	0	0	0
Estadio de nefritis lúpica por BRP			
II	3 (13.6)	4 (12.5)	0.940
III	1 (4.5)	9 (28)	0.025
IV	10 (45.5)	12 (37.5)	0.631
V	8 (36.4)	7 (22)	0.308
Tratamiento de inducción			
MMF	16 (72.7)	10 (31.25)	NA*
Completo	9 (40.9)	3 (9.45)	
Incompleto	7 (31.8)	7 (21.8)	
INS	5 (22.7)	21 (65.6)	
Completo	5 (22.7)	13 (40.6)	
Incompleto	0	8 (25)	

Azatioprina (completo)	1 (4.6)	1 (3.15)	
Tratamiento de mantenimiento			
MMF	21 (95.4)	30 (93.7)	NA*
Completo	17 (77.2)	20 (62.45)	
Incompleto	4 (18.2)	10 (31.25)	
INS (incompleto)	0	1 (3.15)	
Azatioprina (completo)	1 (4.6)	1 (3.15)	

*NA .- No aplica

La edad promedio para los pacientes con C3 normal fue de 43 años y aquellos con C3 bajo de 38 años. Predominó el sexo femenino en ambos grupos. El tiempo de evolución al diagnóstico de LES y de NL fue mayor en los pacientes con C3 normal comparado con aquellos de C3 bajo (p de 0.29 y 0.39 respectivamente). En cuanto al tiempo en meses de inicio del tratamiento de mantenimiento y la detección de la recidiva de la enfermedad se encontró un promedio de 86 ± 75.44 meses en población con niveles de C3 normales comparado con la población con C3 baja cuyo promedio fue de 66 ± 61.00 ($p=0.28$). La proteinuria inicial de ambos grupos fue de 3,25 g/24 hrs con un valor de p de 0.90.

El SLEDAI al inicio del diagnóstico de la enfermedad se encontró en los rubros de moderado a severo en la mayoría de ambos grupos, encontrándose un valor significativo de p de 0.043 para el grupo de SLEDAI moderado.

Al momento de la recidiva, el puntaje de SLEDAI muestra que el 100% del grupo de C3 normal y el 90.6% del grupo con C3 bajo se encuentra catalogado como leve a moderado. Todos estos resultados con p mayores a 0.05.

En cuanto al estadio de nefropatía lúpica encontrado en la biopsia renal predominó el IV en ambos grupos (45.5% en el grupo de C3 normal y 37.5% en el grupo de C3 bajo), sin encontrarse diferencia significativo entre ambos grupos.

El tratamiento recibido en esta población incluyó aquel de los institutos de salud, el uso de MMF y azatioprina. La distribución de la población en este rubro se observó durante el

periodo de inducción: un total de 26 pacientes (48.1%) que siguieron tratamiento con MMF de los cuales 12 (22.2%) completaron el tratamiento y 14 pacientes (25.9%) no lo terminaron. Veintiseis pacientes (48.1%) llevaron a cabo el régimen de los INS de los cuales 18 (33.3%) pacientes lo completaron y 8 pacientes (14.8%) no lo terminaron. Con azatioprina terminaron manejo 2 pacientes (3.7%). Durante el periodo de mantenimiento, 51 pacientes (94.4%) recibieron tratamiento con MMF de los cuales 37 de ellos (68.5%) lo completaron y 14 (25.9%) no lo terminaron. Un paciente siguió esquema de los INS y no completó el tratamiento. Por último 2 pacientes continuaron con azatioprina, pero no son los mismos que iniciaron inducción con este medicamento. Los que iniciaron con azatioprina continuaron con MMF.

El uso de cloroquina fue empleado en 28 pacientes (51.8%) y 26 pacientes (48.2%) nunca lo utilizaron.

Tabla 2. Características bioquímicas entre los pacientes con C3 normal y C3 bajo

	C3 normal N=22	C3 bajo N=32	P =
DURANTE REMISIÓN			
Urea	30.3 ± 12.5	42.4 ± 15.9	0.005
Creatinina	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.11
Albúmina	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.8
CT	194.9 ± 27.9	188 ± 34.5	0.4
TGC	153.8 ± 51.9	140.4 ± 44.5	0.3
Hb	14.1 ± 1.4	16.8 ± 21.2	0.5
PLT	258.7 ± 47.2	264.2 ± 68.1	0.7
Leucocitos	7.2 ± 2.5	7.2 ± 2.8	0.9
Linfocitos	1.8 ± 1.1	1.6 ± 0.7	0.3
Dep creatinina	108.1 ± 35.8	90.9 ± 28.1	0.0
Proteinuria 24 hrs	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4
C3	111.4 ± 14.6	70.5 ± 18.9	0.001
C4	20.2 ± 7.6	14.7 ± 8.6	0.01
Vitamina D	14.9 ± 5.4	14.3 ± 4.1	0.6
DURANTE REACTIVACIÓN			
Urea	30.3 ± 12.5	42.4 ± 15.9	0.005
Creatinina	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.1
Albúmina	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.8
CT	194.9 ± 27.9	188 ± 34.5	0.4

TGC	153.8 ± 51.9	140.4 ± 44.5	0.3
Hb	14.1 ± 1.4	16.8 ± 21.2	0.5
PLT	258.7 ± 47.2	264.2 ± 68.1	0.7
Leucocitos	7.2 ± 2.5	7.2 ± 2.8	0.9
Linfocitos	1.8 ± 1.1	1.6 ± 0.7	0.3
Dep creatinina	108.1 ± 35.8	90.9 ± 28.1	0.054
Proteinuria 24 hrs	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4
C3	115.2 ± 16.1	75 ± 14.5	0.000
C4	25.8 ± 15.9	14.2 ± 7.2	0.001

En cuanto a los parámetros bioquímicos descritos en la tabla 2, se observa un valor de $p < 0.05$ para los niveles de urea así como niveles séricos de complemento C3 y C4. Se encontraron niveles bajos tanto de C3 como de C4 en la población de C3 bajo y niveles de urea mayores en esta misma población. El resto de los parámetros bioquímicos no reflejó diferencia estadísticamente significativa.

Se realizó un análisis intragrupo de los casos, los cuales se reportan en la Tabla 3., encontrándose solo diferencia significativa en los niveles de complemento C3, C4 y urea sérica.

Tabla 3. Características basales de los casos con C3 bajo con reactivación y sin ella

	C3 bajo con reactivación N = 24	C3 bajo sin reactivación N = 8	p
Edad	37.6 ± 13.6	39 ± 17.6	0.8
Índice de masa corporal	26.3 ± 4.5	24.1 ± 4.2	0.2
Urea	41 ± 16	46.7 ± 15.8	0.3
Creatinina	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.7
Albúmina	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.2	0.4
CT	186.2 ± 30.9	193.1 ± 45.8	0.7
TGC	136.9 ± 46.7	150.8 ± 37.8	0.4
Hb	18.2 ± 24.4	12.7 ± 1.8	0.2
PLT	262 ± 65	270.7 ± 81	0.7
Leucocitos	7.4 ± 3	6.9 ± 2.1	0.6
Linfocitos	1.5 ± 0.6	1.8 ± 1.04	0.4
Dep creatinina	89.4 ± 28.9	95.5 ± 26.8	0.6
Proteinuria 24 hrs (g)	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4
Vitamina D	14 ± 3.4	15.1 ± 5.9	0.6

La tabla 4 muestra los parámetros bioquímicos al momento de la remisión y la reactivación tanto en los casos como en los controles, encontrándose un valor de $p < 0.05$ en los valores de urea, niveles de C3 y C4. Se encontró que 3 controles (35.1%) y 24 casos (64.9%) se reactivaron. (Ver gráfico 1), obteniéndose un valor de $X^2 = 0.881$ con $p = 0.348$, un OR de los casos para reactivación de 2.07 (IC 0.6 - 6.6, p de 0.21)

Tabla 4. Parámetros bioquímicos durante la remisión y reactivación en pacientes con C3 normal y bajo que presentaron reactivación

DURANTE REMISIÓN	C3 normal N = 13	C3 bajo N = 24	p
Urea	30.6 ± 10.2	41 ± 16	0.04
Creatinina	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.4
Albúmina	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.4
CT	197.5 ± 29.4	186.2 ± 30.9	0.3
TGC	145.3 ± 52.8	136.9 ± 46.7	0.6
Hb	13.6 ± 1.6	18.2 ± 24.4	0.5
PLT	268.3 ± 38.3	262 ± 65	0.7
Leucocitos	6.4 ± 2	7.4 ± 3	0.3
Linfocitos	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	0.9
Dep creatinina	106 ± 36.7	89.4 ± 28.9	0.1
Proteinuria 24 hrs	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3
C3	108.5 ± 15.8	74.1 ± 15.6	0.001
C4	19.6 ± 7.1	15.6 ± 7.4	0.1
Vitamina D	14.4 ± 4.7	14 ± 3.4	0.7
DURANTE REACTIVACIÓN			
Urea	38.4 ± 17.2	47.8 ± 26	0.2
Creatinina	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.5	0.3
Albúmina	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.5	0.1

CT	196.7 ± 39.7	209.7 ± 48	0.4
TGC	222.6 ± 170.6	154.8 ± 69.7	0.09
Hb	13.9 ± 1.7	13.333 ± 1.7	0.3
PLT	261.9 ± 42.5	260.4 ± 59.5	0.9
Leucocitos	6.3 ± 1.7	8.2 ± 3.5	0.08
Linfocitos	1.9 ± 0.7	2.7 ± 6.4	0.6
Dep creatinina	88.7 ± 38.7	85.3 ± 44.7	0.8
Proteinuria 24 hrs	0.7 ± 0.56	1.2 ± 1.3	0.2
C3	115 ± 17.9	74.7 ± 14.8	0.001
C4	27.8 ± 20	13.8 ± 6	0.003

Gráfico 1. Diagrama en barras que representa los niveles de C3 y la activación de la enfermedad

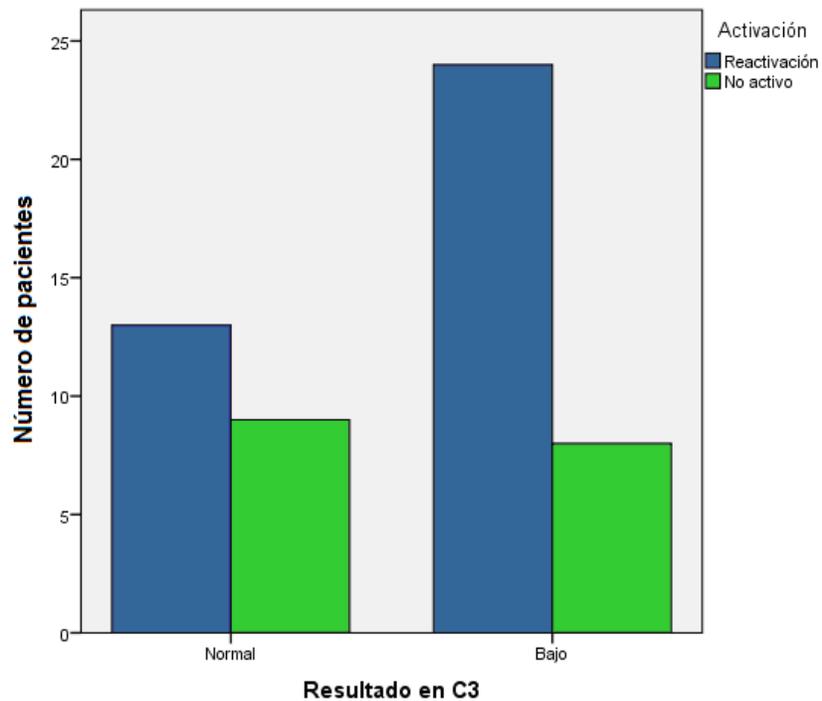


Tabla 5. Análisis multivariado del grupo con C3 bajo y reactivación

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Urea	0.430	-71.6 – 324.2	0.182
Creatinina	33.34	-26.3 – 124.5	0.339
albúmina	16.85	-50.5 – 25.7	0.481
Coolesterol total	0.105	-0.36 – 0.152	0.432
Hemoglobina	0.180	-0.9 – 0.087	0.023
Leucocitos	1.6	-2.6 – 4.7	0.531
Plaquetas	0.062	-0.13 – 0.14	0.936
Filtrado glomerular	0.235	-0.33 – 0.74	0.403
Proteinuria	42.33	-129 – 62.3	0.450
Vitamina D	1.4	-4.1 – 2.3	0.535
C4	0.71	-2.4 – 0.768	0.267

Se realizó el análisis multivariado (Tabla 5) de las variables de interés, encontrándose que el C3 no parece ser un factor de riesgo independiente para la reactivación.

VII.- DISCUSION

Se observó en la distribución de nuestra población general una relación 1:10 hombre mujer, misma relación que reporta la literatura. Sin embargo, en la población con niveles de C3 persistentemente bajos esta relación se modifica a 1:17 hombre-mujer. Evidencias concretas muestran el papel desempeñado por las hormonas sexuales femeninas en estos pacientes, de forma tal, que esta diferencia pudiera explicarse por el relativo efecto inmuoestimulador de los estrógenos y la acción inmunosupresora de los andrógenos (30).

Los parámetros somatométricos reflejaron que la mayoría de nuestra población estudiada se encuentra con peso normal y con sobrepeso. Dato relevante ya que la desnutrición genera hipocomplementemia y hubiera podido ser un factor distractor para el análisis.

Observamos que el SLEDAI inicial es más alto comparado con el SLEDAI que presentan en la reactivación. Lo único reportado en la literatura es la utilidad de dicha escala como factor pronóstico en cuanto a la sobrevida de los pacientes siendo un puntaje mayor de 20 un riesgo de mortalidad 14.1 veces mayor (11). Por lo que al disminuir el puntaje a pesar de encontrarse con reactivación, el pronóstico a mortalidad mejora.

En cuanto a los esquema de manejo recibidos, el tratamiento de inducción se distribuyó de la misma manera en cuanto a esquema de INS versus MMF. La diferencia fue que el esquema de los INS se completó a 6 meses de tratamiento en el 33% de los casos a diferencia de MMF que se completó sólo en el 22% de la población. Las modificaciones a los esquemas de tratamiento se debieron a pobre tolerancia gástrica al fármaco (23) en el caso del MMF y a los efectos adversos asociados a uso de la ciclofosfamida.

Del tratamiento de mantenimiento fue otorgado en apego a las recomendaciones de guías KDIGO (23).

El promedio entre inicio de tratamiento de mantenimiento y reactivación en la población total fue de 76 meses, encontrando en el grupo de pacientes con complemento normal un periodo mas largo de inactividad, sin embargo, no existe diferencia significativa en el grupo de los casos.

Dentro de los parámetros bioquímicos llama la atención la presencia de deficiencia (<10 ng/ml) e insuficiencia (10–30 ng/ml) de vitamina D tanto en los casos como en los controles. Se ha documentado que el déficit de los niveles de 25 (OH) D es frecuente en los pacientes con LES (26), esto debido al efecto de la fotoprotección. Aunque son debatidas las repercusiones fisiológicas y clínicas del déficit de Vitamina D en pacientes con LES, algunos autores han sugerido una relación inversa entre concentraciones de 25 (OH) D3 y la actividad de la enfermedad lúpica, así como con un incremento del riesgo cardiovascular (26), esto debido a su asociación con aterosclerosis e inflamación. Los resultados de los diversos estudios hasta ahora publicados permiten afirmar que los pacientes con LES presentan aterosclerosis con mayor prevalencia y precocidad que la población general y que la inflamación juega un papel fundamental en todas las fases de la aterogénesis. (26)

Al comparar los grupos acorde a los niveles de complemento se encontró una población más joven en aquellos con C3 persistentemente más bajo y menor tiempo de evolución en el diagnóstico de LES y NL. El resto de los parámetros bioquímicos y somatométricos fueron similares. Ninguno de estos obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.

El riesgo de reactivación de LES en población general es de 56% (32). En nuestro estudio encontramos que con niveles de C3 persistentemente bajos el riesgo de reactivación es 1.07 veces mayor comparado con el grupo con normocomplementemia, sin embargo, ya que los valores de IC obtenidos (0.64-6.6) este valor carece de significancia estadística, lo que pudiese ser explicado por el tamaño de nuestra muestra.

Este resultado pudiese hacernos pensar que a pesar de que el complemento juega un papel importante en la fisiopatología del LES, el hecho de mantener niveles persistentemente bajos no refleja necesariamente actividad.

La cohorte de John Hopkins publicada en 1991 (31, 32), al momento la más grande reportada que incluyó 1378 pacientes en un periodo de tiempo de 1987 a 2004 reportó una supervivencia a 20 años de 78% encontrando como marcador sérico de supervivencia los niveles de complemento con un resultado de $p = .013$ para niveles bajos de C3 y $p = .053$ para niveles bajos de C4.

Otro reporte que muestra datos relevantes es el estudio de Nuntana y colaboradores (29) el cual reportó una asociación con reactivación y niveles bajos de C3 con $HR = 2.8$, $p = 0.11$ y $HR = 2.2$, $p = 0.05$ con niveles bajos de C4.

Existen otros factores reportados en la literatura como causas de hipocomplementemia como anomalías no autoinmunes de este componente como son desnutrición (22). Debido a que el LES cuenta con un fundamento genético, también se podría pensar en la existencia de deficiencias genéticas del sistema de complemento, se ha encontrado posibles deficiencias homocigotas 4/597 (0.7%) en pacientes con LES, con resultados encontrados por Petri y colaboradores en donde reportaron en su estudio 1.7% pacientes con deficiencia de C2. (31)

La deficiencia de complemento deberá alertar acerca de activación, incremento de hospitalizaciones, la existencia de otra manifestación mediada por complejos inmunes

como vasculitis cutáneas y crioglobulinemias y la asociación con síndrome antifosfolípidos. (34)

Reliazar medición de los productos de activación del complemento puede ser más preciso ya que reflejan procesos de activación “in vivo”. Esto se explica gracias a que el metabolismo del complemento es un proceso dinámico. Múltiples estudios han reportado que las concentraciones séricas de C1, C3a, C5a, C3d, C4d, C5b-9 se encuentran elevadas durante la exacerbación de la enfermedad. En contraste un descenso de C3 y C4 no siempre refleja un incremento en los niveles de productos de activación de C3a, C3d y C4d. (33)

La inconsistencia en la medición de la activación del complemento que refleje la actividad de LES puede ser explicada por un úmero de fatores biquímicos como genéticos.

La medición sérica de C3 y C4 mide una concentración estática pero su estatus funcional lo que no refleja la activación del complemento. Por ejemplo en la fase aguda de respuesta a la inflamación la síntesis de C3 y C4 incrementa enmascarando su descenso durante la activación. (33)

La inflamación es independiente del hipercatabolismo reduce la síntesis de C3 y C4 en pacientes con LES.

Cuando los complejos inmunes son depositados en tejidos, la activación del complemento local es fielmente reflejada en las concentraciones séricas circulantes de C3 y C4. (34)

C4 bajo puede ser un resultado de variaciones genéticas. La vida media de C3 y C4 puede ser genéticamente diferente y encontrarse disminuido, lo que refleje una situación distinta a la sucedida con la activación.

La necesidad hoy en día de establecer marcadores de reactivación de LES y NL es imperativa para el pronóstico de esta población, motivo por el cual se encuentran en voga otros marcadores como son IL-10. Esta última ha mostrado tener un papel muy importante en la producción de anticuerpos anti-DNA. Estos datos apoyan la hipótesis de que la producción de IL-10 puede determinarse genéticamente, y puede predisponer al desarrollo del lupus; a pesar de que están basados en un número pequeño de observaciones, sugieren que además de los factores genéticos, existen también evidencias medioambientales que juegan su papel en la producción de IL-10 (28).

Existen nuevos métodos para medir la activación del complemento. Los niveles de E-C4d un componente del complemento y el receptor CR1 localizado en la superficie de los eritrocitos tienen una predicción a 120 días acorde a la vida media del eritrocito. Estudio en pacientes con controles sanos y LES con actividad mostró alteración en los niveles de estos dos marcadores (20).

Se ha investigado la asociación de diversos autoanticuerpos nefritogénicos con la actividad de la enfermedad renal y su pronóstico. La combinación de anti-ADN y anti-C1q indica mayor actividad renal y predice pobres resultados renales. Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos hasta en el 27% de los pacientes con nefritis y se han asociado a recaída renal y a menor supervivencia renal, al ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica. La presencia de anti-Ro se ha asociado a fracaso para alcanzar remisión. Recientemente, se encontró que la presencia de alfa actina en el músculo liso a nivel intersticial se relaciona con pobre respuesta al tratamiento, al ser un marcador útil para predecir fibrosis renal. (20)

Por otro lado, en un estadio transicional de la glomerulonefritis se ha encontrado un incremento en la expresión de genes involucrados en una vía común final que lleva a la fibrosis y el daño glomerular irreversible, tales como factor de crecimiento transformador

beta 2 y la proteína unida al factor de crecimiento similar a la insulina 2, entre otros. Recientemente, se encontró en humanos que las concentraciones séricas de sIL-7R puede ser un marcador de actividad a nivel renal, incluso de manera más temprana que el anti-dsADN y el complemento sérico. (20)

Existen por igual productos de degradación del complemento como C3d and C5b-9 detectados en la orina de pacientes con NL que se relacionan con la actividad de la enfermedad. (20)

Entre las limitaciones de nuestro estudio, esta, primero el tratamiento heterogéneo que recibieron los pacientes. El tamaño de la muestra el cual consideramos es necesario ampliar así como realizar relación casos controles de al menos 2:1. Por otro lado, no se determinaron otros anticuerpos nefritogénicos. Además, en nuestro estudio no analizamos progresión a enfermedad renal terminal ni morbimortalidad como medidas de desenlace reportados en otros estudios a largo plazo.

Es importante continuar con investigaciones de factores tempranos de respuesta a tratamiento y actividad de la enfermedad en nuestra población para así disminuir la morbimortalidad reportada.

VIII.- CONCLUSIONES

En el presente estudio los niveles persistentemente bajos de C3 en pacientes con LES y NL previamente remitidos no parece ser un factor determinante para la reactivación de la enfermedad. Lo que pudiese indicar que la fracción de completo C3 no implica por si sola actividad lupica, a pesar de la participación del completo en la fisiopatología del LES.

Por lo que se necesitan más estudios y un mayor tamaño de muestra a fin de determinar la participación de otras subfracciones del C3 en el pronóstico de la reactivación de la enfermedad con la finalidad de disminuir la morbimortalidad en esta enfermedad.

XI.- BIBLIOGRAFIA

1. Cruz D, Khamashta M y Hughes G. Systemic lupus erythematosus. Seminar. *Lancet* 2007;369: 587 – 96
2. Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, Arena E et al. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:713-21.
3. Alarcon D, Drenkard C, Villa AR. Survival of Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:238-44.
4. Segovia D. *Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de vigilancia epidemiológica*. Sistema único de Información. Vigilancia Epidemiológica Semana 30, Número 30 Volumen 30. Del 21 al 27 de julio del 2013
5. Rahman A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
6. Tsokos GC. Mechanisms of disease: Systemic lupus erythematosus. *NEnglJMed*. 2011; 365: 2110–21.
7. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971; (21): 643-48
8. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. “012 64 (8): 2677–2686
9. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, et al. Measurements of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 817-25.
10. Hachmi M, Jadoul M, Lefèbvre C, Depresseux G y Houssiau F. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003 12: 692 – 696.
11. Donadio Jr JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Pronostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinic pathologic study. *Lupus*. 1995;4:109–15.
12. Guzmán J., Cardiel MH, Arce-Salinas A., et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992; 19:1551-1558
13. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la Nefropatía lúpica en Pacientes mayores de 18 años de edad. Catálogo Maestro de *guías de práctica Clínica : IMSS – 173-09* Gobierno Federal
14. Ruiz G, Espinosa G, Frutos M, Jiménez J, Praga M et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2013; 32 (Suppl.1): 1 – 35
15. Gonzalez LA, Vasquez GM, Uribe O y Ramirez LA. Nefropatía Lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colombiana de Reumatología*. 2006 13 (4): 307-333
16. Zonana A, Rodríguez L, Rodríguez M, Coronel A, et. al. Factores de Riesgo Relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. *Salud pública Méx*. v.44 n.3 Cuernavaca mayo/jun. 2002.
17. Zonana A, Yañez P, Jiménez Baderas FJ y Camargo A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007 16: 996 – 1000
18. Miranda D, Cruz C, Angeles U, Jara LJ y Saavedra Miguel. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reumatología clínica*. 2013; 606: 1-6.
19. Gamba G, Quintanilla L, Dolores del Bosque M, Chew-Wong A, Correa-Rotter R. Evolución y factores pronósticos de la nefropatía lúpica. *La Revista de Investigación Clínica* 2000; 52 (4): 397 – 405.

20. Manzi S, Ahearn J y Salmon J. New insights into complement: a mediator of injury and marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004 13: 298 – 303
21. Koscielska K, Bartoszek D, Myska M, Zabinska M y Klinger M. The Complement Cascade and Renal Disease. *Arch Immunol.* 2014 62: 47 – 57
22. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia. *KidneyInt* 1991; 39: 811 – 821.
23. Guideline for Glomerulonephritis 2012. *KDIGO Clinical Practice*
24. Ruiz G, Ramos M, Brito P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *An Rheum Dis* 2010;69:20-8.
25. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, et al. Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso Gladel. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-62
26. Ruiz G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:920-3.
27. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407-15
28. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 3):S279-S293. Published online 9 May 2002.
29. Nuntana K, Laurence S. and Petri M. Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* Volume 85, Number 3, May 2006
30. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 ; 18(5):456-61.
31. Petri M. La cohorte de Lupus de Hopkins. Puesta al día. *Clínica Rheumatic Disease of North America* (Edición Española). 2000; (2): 203-17.
32. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007; 16(5):309-17.
33. Pickering M, Botto M, Taylor P, Lachmann P and Walport M. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000. 76:227-324
34. Ramos M, Campoamor T, Chamorro A, Salvador G, Segura S et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients, *Lupus* 2004 13: 777

XII.- ANEXOS

TABLA 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<p>Código paciente: _____</p> <hr/> <p>Fecha recolección de datos: ____/____/____</p> <p>Edad: _____ años Sexo: Mujer () / Hombre ()</p> <p>Peso: _____ Kg IMC: _____ Talla: _____ cm TA: ____/____ mmHg</p> <p>Fecha diagnóstico de LES: ____/____/____</p> <p>Criterios diagnósticos de clasificación de LES de la SLICC</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. Lupus Cutáneo Agudo</td> <td style="width: 50%;">2. Lupus cutáneo Crónico</td> </tr> <tr> <td>3. Ulceras orales</td> <td>4. Alopecia No Cicatrizante</td> </tr> <tr> <td>5. Sinuvitis</td> <td>6. Serositis</td> </tr> <tr> <td>7. Renal</td> <td>8. Neurológico</td> </tr> <tr> <td>9. Anemia hemolítica</td> <td>10. Leuco/linfopenia</td> </tr> <tr> <td>11. Trombocitopenia</td> <td>12. ANA +</td> </tr> <tr> <td>13. Anti DNA +</td> <td>14. Anti SM +</td> </tr> <tr> <td>15. Ab antifosfolipidos</td> <td>16. Complemento bajo</td> </tr> <tr> <td>17. Coombs directo +</td> <td></td> </tr> </table>	1. Lupus Cutáneo Agudo	2. Lupus cutáneo Crónico	3. Ulceras orales	4. Alopecia No Cicatrizante	5. Sinuvitis	6. Serositis	7. Renal	8. Neurológico	9. Anemia hemolítica	10. Leuco/linfopenia	11. Trombocitopenia	12. ANA +	13. Anti DNA +	14. Anti SM +	15. Ab antifosfolipidos	16. Complemento bajo	17. Coombs directo +		<p>Tiempo de evolución NL: _____ meses</p> <p>Fecha biopsia renal: ____/____/____</p> <p>Clasificación SIN/SPR: I II III IV (Actividad ____/Cronicidad ____) V VI</p> <p>SLEDAI Inicial (____/____/____): _____ puntos Actual (____/____/____): _____ puntos</p> <p>Otras enfermedades asociadas: _____ _____</p> <p>Complicaciones infecciosas: _____ _____</p>
1. Lupus Cutáneo Agudo	2. Lupus cutáneo Crónico																		
3. Ulceras orales	4. Alopecia No Cicatrizante																		
5. Sinuvitis	6. Serositis																		
7. Renal	8. Neurológico																		
9. Anemia hemolítica	10. Leuco/linfopenia																		
11. Trombocitopenia	12. ANA +																		
13. Anti DNA +	14. Anti SM +																		
15. Ab antifosfolipidos	16. Complemento bajo																		
17. Coombs directo +																			

TRATAMIENTO INDUCCIÓN

Medicamento/ Fecha - Dosis						
Metilprednisolona						
Prednisona						
Ciclofosfamida						
Micofenolato						
Otro						

MANTENIMIENTO

Medicamento/ Fecha - Dosis						
Prednisona						
Ciclofosfamida						
Micofenolato						
Azatioprina						
Otro						

Observaciones:

RESULTADOS DE LABORATORIO

Determinación/Fecha	Inicial	Remisión mes 1	Remisión mes 6	Actividad	Actual
Urea (mg/dL)					
Creatinina (mg/dL)					
Albúmina (g/L)					
Colesterol Total					
Triglicéridos					
Hemoglobina (g/dL)					
Plaquetas (10 ³ /uL)					
Leucocitos (10 ³ /uL)					
Linfocitos (10 ³ /uL)					
Dep creatinina en orina de 24 hrs (ml/min/1.73 m ² SC)					
CKD EPI					
MDRD					
Proteinuria g/24 hrs					
EGO: Eritros (eri/uL) Leucos (leu/uL) Índice Prot/crea					
Urocultivo					
C3					
C4					
Anti DNA					

Observaciones:

Tabla 2. Clasificación morfológica de la nefritis lúpica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud

Cuadro I. Clasificación morfológica de la nefritis lúpica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Clase I Normal	Glomérulo normal
	a) Ningún hallazgo por todas las técnicas
	b) Normal por microscopia de luz, pero evidencia de depósitos por microscopia electrónica e inmunofluorescencia
Clase II Nefropatía mesangial	a) Proliferación mesangial o hiper celularidad leve
	b) Proliferación mesangial moderada
III Glomerulonefritis proliferativa, focal (y segmentaria)	a) Lesiones necrozantes activas
	b) Lesiones activas y esclerosantes
	c) Lesiones esclerosantes
IV Glomerulonefritis proliferativa difusa	a) Sin lesiones segmentarias
	b) Con lesiones necrozantes activas
	c) Con lesiones activas y esclerosantes
	d) Con lesiones esclerosantes
V Glomerulonefritis membranosa difusa	a) Glomerulonefritis membranosa pura
	b) Asociada con lesiones clase II
	c) Asociada con lesiones clase III
	d) Asociada con lesiones clase IV
VI Glomerulonefritis esclerosante avanzada	

Fuente: Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241-250

Tabla 3. Índices de actividad y cronicidad

Cuadro II. Índices de actividad y cronicidad

Índice de actividad (lesiones con score 0- 3 + con un puntaje máximo de 24 puntos)
Anormalidades glomerulares
Hiper celularidad: Proliferación endocapilar con compromiso glomerular capilar (0-3)
Exudado leucocitario: leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo (0-3)
Cariorexis/necrosis fibrinoide: (0-3 x 2): cambios necrotizantes en el glomérulo
Medias lunas (0-3 x2): células epiteliales proliferativas y monocitos en la cápsula de Bowman
Depósitos hialinos subendoteliales: Material PAS positivo o eosinófilico o trombos hialinos asas de alambre (0-3)
Anormalidades tubulointersticiales
Inflamación intersticial: infiltrado leucocitario (predominantemente células mononucleares) entre los túbulos (0-3)
Índice de cronicidad (lesiones con score 0-3+ con un puntaje máximo de 12 puntos)
Anormalidades glomerulares
Esclerosis glomerular: colapso y fibrosis de penacho glomerular (0-3)
Medias lunas fibrosas: Capas de tejido fibroso de la cápsula de Bowman (0-3)
Anormalidades tubulointersticiales
Atrofia tubular: Engrosamiento de la membranas basales tubulares, degeneración tubular epitelial con separación de túbulos residuales (0-3)
Fibrosis intersticial: depósito de tejido conectivo entre los túbulos (0-3)

Fuente: Grande JP and Balow. Renal biopsy in lupus nephritis. Lupus 1998;7:611-617

Tabla 4. Clasificación de Nefritis Lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología /Sociedad de Patología Renal 2003

Cuadro III. Clasificación de Nefritis Lúpica (NL) de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal/2003

Clase	Hallazgos	
Clase I Nefritis lúpica con cambios Mesangiales Mínimos	Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia	
Clase II Nefritis Lúpica Mesangial proliferativa	Hipercelularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden observarse depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz	
Clase III Nefritis Lúpica Focal	Focal activa o inactiva. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que afecta <50% de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales	
	(A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
	(A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante
	(C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante
Clase IV Nefritis lúpica difusa	Activa o inactiva difusa. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que compromete $\geq 50\%$ de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica (NL) segmentaria difusa (VI-S) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y en nefritis lúpica difusa global (IV-G) donde $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella	
	Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
	Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa global
	Clase IV-S	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
	(A/C)	Lesiones activas y crónicas: Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global
	Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con esclerosis :NL esclerosante difusa segmentaria
	Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa global
Clase V Nefritis lúpica membranosa	Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por microscopía de luz, microscopía electrónica o inmunofluorescencia con o sin alteraciones mesangiales. NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en tal caso pueden diagnosticarse ambas La NL clase V muestra esclerosis avanzada	
Clase VI Nefritis lúpica eclerosante avanzada	$\geq 90\%$ de los glomérulos están esclerosados globalmente sin actividad residual	

Fuente: Tomado de Seshan S, Jennette Ch. Renal Disease in Systemic Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus Glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 2009;133:233-248

Tabla 5. Criterios de Clasificación de LES de la SLICC

CRITERIOS CLÍNICOS
<p>1. Lupus cutáneo agudo: Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide), Lupus ampolloso, Necrosis epidérmica tóxica como variante de LES, Eritema lúpico maculopapular, Eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) o lupus cutáneo subagudo (lesiones policíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).</p>
<p>2. Lupus cutáneo crónico: Lupus discoide clásico, Lupus hipertrofico (verrucoso), Paniculitis lúpica (lupus profundus), Lupus mucoso, Lupus eritematoso tumidus, Lupus sabañón (lupus chillblain). Sobreposición lupus discoide/liquen plano</p>
<p>3. Úlceras orales: paladar, bucales, lengua, nasales. En ausencia de otras enfermedades.</p>
<p>4. Alopecia no cicatrizante: Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto. En ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica.</p>
<p>5. Sinovitis en dos o más articulaciones: Caracterizada por derrame o edema ó dolor en 2 ó mas articulaciones y rigidez matutina de >30 minutos</p>
<p>6. Serositis: Pleuresía típica > 1 día, derrame pleural o frote pleural.</p>
<p>7. Renal: Proteína/creatinina en orina o orina de 24 horas representando > 500 mg de proteína/24 horas o Cilindros hemáticos.</p>
<p>8. Neurológico: Convulsiones, sicosis, neuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus). Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas).</p>
<p>9. Anemia hemolítica</p>
<p>10. Leucopenia o linfopenia: Leucopenia <4000/mm³ al menos una vez en ausencia de otras causas como Un Felty, fármacos e hipertensión portal. Linfopenia <1000 en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección.</p>
<p>11. Trombocitopenia</p>
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
<p>1. ANA por encima del rango de referencia del laboratorio</p>
<p>2. Anti DNA Por ELISA dos veces el rango de referencia</p>
<p>3. Anti SM</p>
<p>4. Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, CDRL falso positivo, anticardiolipinas y anti B2 glicoproteína.</p>
<p>5. Complemento bajo: C3, C4 o CH50</p>
<p>6. Coombs directa positiva: en ausencia de anemia hemolítica</p>

Petri M. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatism DOI 10.1002/art.34473

Tabla 6. Escala de SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: __/__/__

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTAJON TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	