



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

T E S I S

**NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE DOS
AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL GENERAL DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. GUADALUPE DEL CARMEN ESCAMILLA FERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR:

DR. MARIO MATOS MARTÍNEZ



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

ENCARGADA DE DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional La Raza**

DR. JESÚS LAGUNAS MUÑOZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. MARIO MATOS MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE DEL CARMEN ESCAMILLA FERNÁNDEZ

RESIDENTE DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

PROCOLO DE INVESTIGACION

**NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA
DE DOS AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, SERVICIO DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Mario Matos Martínez

Medico No Familiar

Adscrito al servicio de nefrología pediátrica HG del CMN la Raza

Matricula: 3473992

E-mail: teodora3@prodigy.net.mx

Teléfono: 044 55 18 54 44 32

Domicilio: Av. Vallejo y Av. Jacarandas, S/N, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Guadalupe del Carmen Escamilla Fernández

Residente de Nefrología pediátrica

Matricula: 98368872

E-mail: lupistar@msn.com

Teléfono: 5543717197

Domicilio: Av. Vallejo y Av. Jacarandas, S/N, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

CIUDAD DE MEXICO 2018

Lugar de realización del estudio

Servicio de Nefrología pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DEDICATORIA

A mi familia por su amor y apoyo incondicional.

A mi esposo e hija quienes son mi motor para seguir adelante.

A todos los niños que a lo largo de mi carrera han dejado una huella en mí.

A mi tutor por compartir su sabiduría y ser un ejemplo a seguir.

Contenido

1. Abreviaturas	7
2. Resumen	8
3. Marco teórico	10
4. Justificación	74
5. Planteamiento del problema	74
6. Pregunta científica	74
7. Hipótesis	74
a. Pregunta de investigación	74
8. Objetivo	74
a. Objetivo general	74
b. Objetivo específico	75
9. Material y métodos	75
a. Diseño del Estudio	75
b. Ubicación espaciotemporal	75
c. Estrategias de trabajo	75
d. Marco muestral	76
i. Población	76
ii. Sujetos de estudio	76
iii. Criterios de selección	76
iv. Criterios de no inclusión	76
v. Criterios de eliminación	76
e. Tamaño de la muestra	77
10. Variables y escala de medición	77
a. Definición de variables	77
b. Análisis de datos	80
11. Logística	80
a. Recursos humanos	80
b. Recursos materiales	80
c. Recursos financieros	81
12. Consideraciones éticas	81
13. Resultados	82
14. Discusión	95
15. Conclusiones	101
16. Referencias bibliográficas	102
17. Cronograma de actividades	105
18. Anexos	106
a. Tabla 1. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico.	106
b. Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003)	107
c. Hojas de recolección de datos	108
d. Consentimiento informado	109

Abreviaturas

- AAN-. Anticuerpos antinucleares
- ANCA-. Anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos.
- Anti-ENA: anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo.
- Anti-MBG-. Anticuerpos anti-membrana basal glomerular.
- DNA-. Ácido desoxirribonucleico.
- ERA-EDTA-. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.
- EULAR-. European League Against Rheumatism.
- ICAM-1-. Molécula de adhesión intercelular tipo 1.
- IFN-. Interferón.
- IgA-. Inmunoglobulina A.
- IgG-. Inmunoglobulina G.
- IgM-. Inmunoglobulina M.
- IL-2-. Interleucina 2.
- ISN/RPS-. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.
- ITAM-. Inmuno-tirosina de activación.
- KDIGO-. Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
- NIH-. National Institutes of Health.
- OMS-. Organización Mundial de la Salud

Resumen

NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE DOS AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”, SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

AUTORES: Investigador responsable: Dr. Mario Matos Martínez; Investigador asociado: Guadalupe del Carmen Escamilla Fernández.

Antecedentes- La nefritis lúpica es un trastorno renal que aparece como complicación del lupus eritematoso y que a menudo puede presentarse como primera manifestación de la enfermedad.

La prevalencia del lupus eritematoso sistémico se ha calculado en Estados Unidos por arriba de 51 casos por cada 100,000 habitantes y a pesar de las grandes variaciones entre grupos raciales, la mayoría de los estudios informan que la nefritis lúpica está presente en el 40 al 67% de los niños. Las mujeres son afectadas nueve veces más que los hombres; los afroamericanos y latinoamericanos son afectados más frecuentemente que los caucásicos y tienen una mayor morbilidad. Esta enfermedad parece ser más común en zonas urbanas que en las rurales.

Sesenta y cinco por ciento de los pacientes que tienen lupus eritematoso sistémico tienen un inicio de la enfermedad entre los 16 y 55 años de edad, 20% se presentan antes de los 16 años y 15% después de los 55 años. Los hombres con lupus tienden a presentar poca fotosensibilidad, más serositis, una edad avanzada al momento del diagnóstico y una alta mortalidad a un año comparado con las mujeres.

El compromiso renal en niños con lupus eritematoso es extremadamente variable, algunos pacientes pueden mostrar mínimas alteraciones en el sedimento urinario mientras que otros cursan con falla renal rápidamente progresiva con síndrome nefrítico. Por lo tanto, el diagnóstico de lupus eritematoso requiere la integración de los síntomas del paciente, hallazgos en la exploración física y los reportes de los estudios de laboratorio debido a su naturaleza heterogénea con el fin de mejorar el pronóstico de la función renal.

Objetivo- Identificar las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas y la correlación histopatológica de la nefritis lúpica en niños que se atendieron en el servicio de nefrología pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza IMSS en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016.

Material y métodos -. Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, en el que se analizarán los expedientes a los pacientes del servicio de nefrología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza Hospital General Dr. Gaudencio González Garza que se hayan diagnosticado nefritis lúpica y con resultado histopatológico compatible con lupus eritematoso sistémico en el periodo comprendido entre 2014-2016. No se requerirá de cálculo de muestra poblacional por el tipo de estudio del que se trata. Los datos serán recolectados en hoja con formato especial y serán analizados mediante estadística

descriptiva, con proporciones, porcentajes, medidas de tendencia central, moda, mediana y media, así como de dispersión y desviación estándar. Los resultados se presentarán en gráficas y tablas.

Resultados- De acuerdo con los registros del servicio de nefrología pediátrica en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2016 se incluyeron 24 expedientes con reporte de biopsia renal de los cuales 20 pacientes fueron del género femenino (83%) y 4 del género masculino (17%) con una relación hombre:mujer 1:5. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes estudiados: 16.67% [n=4] refirió pérdida de peso, 12.5% [n=3] palidez, 12.5% [n=3] fiebre, 8.33% [n=2] petequias, 8.33% [n=2] astenia; 8.33% pacientes presentaron afección cardiovascular (extrasístoles ventriculares y colapso auriculoventricular respectivamente, 8.33% [n=2] fenómeno de Raynaud. Según la clasificación histológica de ISN/RPS, la nefritis lúpica clase IV fue la más frecuente con 41.67% [n=10], el índice de actividad promedio fue 9/24 y cronicidad 4/12; clase II 16.7% [n=4], clase III 12.5% [n=3], clase V 12.5% [n=3] y las combinaciones de clases: clase III + V 4.17% [n=1], clase IV + V 12.5% [n=3]. La nefritis lúpica clase IV fue la más frecuente con 10 casos de los cuales 1 corresponde al género masculino y 9 al género femenino, edad media 12.4 años, las manifestaciones clínicas más frecuentes por orden son: criterio renal 60% [n=6], criterio inmunológico 30% [n=3], presencia de anticuerpos antinucleares positivos 30% [n=3], criterios hematológicos 20% [n=2] (linfopenia), serositis (derrame pleural y pericárdico) 20% [n=2], rash discoide 10% [n=1] y artritis 10% [n=1]; las manifestaciones renales reportaron: índice proteinuria/creatininuria promedio: 3.81, creatinina inicial: 2.09mg/dl. La presencia de hematuria se expresó en el 80% [n=8] de los casos, así como el síndrome nefrótico con 60% [n=6] y síndrome nefrítico 10% [n=1]. La presencia de cilindros hialinos fue de 40% [n=4].

Conclusiones- Los criterios más importantes, además del compromiso renal, para todas las clases histopatológicas fueron los inmunológicos y los marcadores AAN y anti-DNA positivos, no obstante las alteraciones hematológicas intervinieron de manera importante para la integración del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Debido a la gran variabilidad genética que existe en nuestro centro hospitalario, se vuelve una necesidad realizar más estudios que contengan el análisis estadístico que correlacione los patrones histopatológicos con la presentación clínica para determinar la importancia de las manifestaciones en el pronóstico de la función renal.

Marco Teórico

Historia

El lupus eritematoso sistémico es conocido desde hace más de cinco siglos, a lo largo de los años su denominación ha variado debido al mejor conocimiento e individualización de la enfermedad¹.

En las primeras descripciones de los siglos XV y XVI se utilizaba el término lupus que se refería a una lesión parecida a la mordedura de lobo que consistían en unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva. Durante el año de 1833, Bielt individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad². Veinte años después, Hebra y Cazenace adoptaron por primera vez la denominación “lupus eritematoso” y señalaron el predominio de la enfermedad en el sexo femenino, así como la afección articular. Posteriormente en 1872 Kaposi describió las lesiones faciales en murciélago, así como la posibilidad de afectación sistémica grave. Entre 1895 y 1904, Jadassohn en Viena y Osler en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico. Baehr, Klemperer y Schifrin en 1935, recogieron una serie de casos con la afinidad de realizar un análisis clínico y anatomopatológico combinado en la cual surge el concepto de LES como enfermedad progresiva y grave, en ocasiones mortal, que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil, y es a partir de 1941 cuando la atención de diversos investigadores se centra de forma especial sobre las manifestaciones sistémicas del LES, tras introducir Klemperer, Pollack y Baehr el concepto de “enfermedad del colágeno” al considerar que el trastorno fundamental de estas afecciones asentaban en el tejido conectivo. Ya en 1948 Hargraves describe la célula LE, uno de los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad, así como la determinación por Friou de los anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia³.

A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA). La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolípidos ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad⁴.

Lupus y América Latina

La primera publicación de lupus en América fue por WH Gedding en 1869 en el *American Journal Medicine of Science*⁵ en el que además se refieren las descripciones iniciales de las lesiones de piel por Moritz Kaposi publicadas eventualmente en 1872.

El primer caso de lupus en el hemisferio oeste pudo haber sido identificado en una momia. Un grupo de investigadores liderados por Marvin Allison del Medical College of Virginia y Alejandro Pezza del Museo Regional de Ica, Perú estudiaron 23 momias de la cultura Huari en Perú, una de estas era una niña de 14 años de edad de aproximadamente 130cm de estatura. Durante la exploración se encontró alopecia, hematuria, pleuritis y pericarditis. Los autores infirieron la presencia de proteinuria profusa y la evidencia de eritrocitos en los túbulos y pelvis renal con cilindros glomerulares. La biopsia renal confirmó la presencia de material fibrinoide en los casos compatible con el diagnóstico de glomerulonefritis. La piel se encontraba engrosada. El estudio de microscopía electrónica reveló la existencia de cuerpos de inclusión en los riñones. De acuerdo a este autor, esta paciente tuvo una enfermedad de la colágena vascular y probablemente represente el primer caso de lupus.

El lupus tomó importancia en el año de 1892 durante la conferencia mundial de medicina en Londres, al mismo tiempo que varios médicos de América Latina estudiaban en Francia, Austria, Alemania e Inglaterra. En la conferencia, Moritz Kaposi dilucidaba los conceptos de lupus discoide y lupus disseminado. Sin embargo, siete años antes en 1885 el Dr. Manuel C. Aguilar publicó su tesis acerca de la naturaleza y tratamiento del lupus no sistémico, comentado por Píndaro Martínez, editor y fundador de la *Revista Mexicana de Reumatología*. En su tesis se refirió a una forma cutánea más limitada del lupus vulgaris, pero consideró la relación de esta con otras formas de la enfermedad. El Dr. Aguilar llevó a cabo una revisión histórica de las formas de lupus que fueron descritas por la Escuela Francesa de Cazenave y William de la Escuela Inglesa. En esta revisión, el lupus cutáneo fue clasificado como: excedente y no excedente; tuberculoso y no tuberculoso; tímido y exuberante⁶.

La exactitud histórica con la cual Aguilar analizó al paciente número cinco del Hospital de San Andrés fue excepcional. Este paciente, de la clínica del Dr. Cordero, aparentemente representa uno de los cinco casos de lupus eritematoso sistémico. En su trabajo se describen puntos interesantes acerca de la descripción de dos casos de lupus neonatal por Hebra y, en contraste, la descripción de niños sanos hijos de madre con lupus por Dayen.

En Viena alrededor de 1866 y 1870 fue diagnosticado lupus en 1.66% de los pacientes y se observó que era más común en mujeres que en hombres.

En el año de 1880V. Cornil y H. Leloir se dedicaron a investigar la naturaleza tuberculosa del lupus como lo hizo Koch, Baumgarten, Babes y Weiegen quienes mantenían que el lupus estaba asociado a tuberculosis, por lo que Aguilar hizo una revisión acerca del tratamiento del lupus, desde la pasta de arsénico en el tiempo de Hipócrates hasta el aceite de hígado de bacalao, hierro y sus compuestos, yodo, yoduro de hierro, potasio, cloruro de calcio, el aceite del animal de Dippel, antimonio, cloruro de bario, combinaciones de hierro y arsénico y la fórmula de Zittman. Al final de su tesis, Aguilar hace mención a su maestro Miguel Cordero quien mezcla ácido fénico, agua y alcohol usándolo en dos pacientes representando el primer tratamiento de una enfermedad reumática en América Latina y concluye su trabajo con una cita por Hipócrates: “Naturam Morborum, Curationes Ostendunt”⁷.

Al mismo tiempo se publicó un artículo en la Revista Médica Chilena publicado en 1880 por Ventura Carvallo Elizalde y presentado por M. Vidal en la Academia de Medicina de París, acerca del tratamiento de Lupus. Al mismo tiempo se pensó que el Lupus era una enfermedad neoplásica y el Dr. Carvallo utilizó esta técnica en un paciente diagnosticado con lupus discoide o lupus vulgaris. Además realizó escisión y cauterización con cloruro de zinc.

Aparecieron artículos de lupus en la Revista Médica de América Latina por Lucas Sierra Mendoza en 1890 y Ricardo Dávila Boza en 1892 y 1893; casi todos concuerdan con el tratamiento para lupus vulgaris. En 1930 se reportaron cuatro casos de lupus agudo por J. Pessano en Seminarios Médicos de Buenos Aires. Además, en 1944 bajo la necesidad de centros hospitalarios para el tratamiento de pacientes con enfermedades reumatológicas crónicas surge la Clínica de Reumatología en el Hospital del Salvador en Santiago, el cual duplicó sus ingresos hospitalarios generando la necesidad de crear un segundo centro reumatológico en el Hospital del Salvador encabezado por el Prof. Alessandri; ambas clínicas fueron la base de la serie más larga de casos de lupus descritos en América del Sur de ese tiempo. Subsecuentemente el Prof. Armas Cruz y el Dr. Harnecker presentaron los primeros 15 casos de lupus eritematoso en el periodo de 1944 y 1949 en la conferencia de Septiembre-Octubre de 1949, en la que ellos describieron una frecuencia de lupus en su centro médico de 0.159% y en sus 35 páginas analizan las características clínicas, aspectos etiológicos y tratamiento. En base a su experiencia ellos llegan a una definición: “El lupus

eritematoso generalizado es una enfermedad febril, de origen tóxico-infeccioso la cual a menudo presenta una erupción cutánea especial, manifestaciones articulares y en mayor o menor intensidad compromete varios órganos, tejidos y sistemas, es de curso variable y el desenlace suele ser fatal". Aquí no se utiliza la palabra "sistémica" en su lugar se utiliza generalizado y refleja como el lupus era percibido en la década de los 1950's.

La terapéutica empleada por Armas Cruz y Harnecker fueron las sales coloides de oro, así como el régimen de Schmidt: 300mg de ácido nicotínico, 30mg vitamina K, soporte nutricional y evitar la exposición al sol. Este fue el segundo modelo terapéutico utilizado en Sudamérica para lupus; e incluso se discutió el uso la inhibición de la función ovárica radiológica u hormonal basada en la observación de la relación del lupus y las hormonas sexuales y la ocurrencia de la enfermedad en mujeres en edad fértil⁸.

Los Chilenos Juan Zañartu Orrego y Ernesto Medina fueron los primeros en América Latina que utilizaron hormona ACTH y cortisona y la primera serie de casos tratados con cortisona (15 pacientes) fue reportado por Armas Cruz, Harnecker y Esteban Parrochia en 1952 y para 1954 publicaron una serie de 50 pacientes con lupus.

Chile fue el segundo país en el mundo donde la mostaza nitrogenada fue utilizada para el tratamiento de lupus por Mario Plaza de los Reyes Tapia en 1952. Al principio de los 1950's la comprensión del lupus se extendió en los países de América Latina. Las siguientes publicaciones aparecieron en orden cronológico: E.L. Gómez en Brasil 1952, seis pacientes con lupus y manifestaciones viscerales; Mazzei y Dameno en 1952 describió un caso de lupus el cual denominaron eritematoide maligna; y en 1953 Benaim Pinto en Venezuela describió el vínculo entre lupus eritematoso sistémico y tuberculosis y probablemente la enfermedad de Adison, siguiendo la escuela alemana que postulaba el origen tuberculoso del lupus.

En 1955 Colombo, Cotone y Sánchez por primera vez en América Latina analizaron la importancia de las manifestaciones articulares del lupus; Ergon Lichtenberg, un estudiante de Paul Klemperer, describieron la primera autopsia de una mujer de 30 años de edad, de Machetá, en el Hospital Juan de Dios en Bogotá.

En 1957, León et al describió las manifestaciones sistémicas de lupus en Acta Médica Venezolana. En 1958 el primer artículo acerca de las manifestaciones oftalmológicas del

lupus fue publicado en Seminarios Médicos de Buenos Aires por Mosquera. En 1958 Artorga describió un caso de lupus con hemiplejía en la Revista Médica de Chile. EN 1959, Benito y Almaraz describieron los desórdenes neuropsiquiátricos de lupus en la Revista Clínica Española⁹.

En Cuba, Castillo describió algunas pruebas de laboratorio de lupus como la precipitación de los test de Jones y Thompson por primera vez en la Revista Cubana de Laboratorio Clínico. Actis y Rubinstein describieron lupus en pacientes pediátricos en la

Prensa Médica Argentina. En abril de 1959 Iván Molina y Álvaro Toro Mejía describieron 13 pacientes con lupus eritematoso diseminado, este fue el primer artículo publicado en Colombia en Antioquia Médica y por primera vez los corticoides fueron usados en pacientes de este país. En 1960 Giussani describió el lupus eritematoso familiar¹⁰.

En 1977, el primer libro de texto acerca de Lupus eritematoso fue escrito por un neurólogo de la escuela de medicina de la Universidad Centro Occidente en Barquisimeto (Venezuela) titulado Lupus Eritematoso Sistémico⁸.

Contribuciones por México

Desde 1960 México ha sido el líder en el desarrollo y conocimiento de las enfermedades reumatológicas y por ende lupus. De esta manera debido a la llegada de un grupo de destacados investigadores como Donato Alarcón Segovia y Ramírez Peredo de la Clínica Mayo, Efraín Díaz Joaunen de Albuquerque, Graciela Ibáñez de Boston, Antonio Cabrales, Mario Cardiel, Jorge Sánchez, Alberto Palacios, Luis Llorente y muchos otros colaboradores que inicialmente trabajaron en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán; Gregorio Mintz y Antonio Fraga del Centro Médico Nacional y Hospital La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, Pedro Reyes y Manuel Martínez Lavín del Instituto Nacional de Cardiología.

Una de las figuras extensamente reconocidas en el ámbito de Lupus de América Latina es Donato Alarcón-Segovia, quien durante su servicio social en el Instituto de la Nutrición escribió uno de los primeros trabajos mexicanos acerca de lupus, en su tesis titulada Manifestaciones Viscerales del Lupus Eritematoso Generalizado (el usó el término

generalizado y no sistémico como el grupo de Armas-Cruz en Chile). Él incluyó pacientes de Nutrición, del Instituto Nacional de Cardiología y unos cuantos del Hospital Infantil.

En 1970, en un estudio acerca de la prevalencia de anticuerpos de sujetos normales contra nueve antígenos del timo de terneras se sugirió por primera vez que los anticuerpos antinucleares pueden ser anticuerpos antinucleares naturales, un concepto aceptado hoy en día, pero el reconocimiento internacional fue en Stratis Avrameas, otro histórico precedente de América Latina.

En 1977 mientras estudiaban un paciente con enfermedad del tejido conectivo mixto, se encontró que este paciente tenía altos títulos de anticuerpos anti-ribonucleicos. Junto con Alejandro Ruíz Argüelles y Eugenia Fishbein, publicaron un artículo acerca de la penetración de anticuerpos en células vivas, en Nature en 1978. También demostraron la penetración de anticuerpos con anti DNA. Esto corroboró la teoría de Alarcón-Segovia acerca de la participación de los anticuerpos naturales como regulador fisiológico. Los anticuerpos pueden incluso tener un efecto patológico en los desórdenes de la regulación inmunológica como ocurre en el lupus, enfermedad del tejido conectivo, lupus neonatal, etc.

En 1981, Armando Laffón llegó de Madrid a México y trabajó con Jorge Alcocer y Alarcón-Segovia en estudios de producción y respuesta de IL-11 e IL-2 y en la cinética de los linfocitos autólogos cultivados en varias enfermedades del tejido conectivo.

Iglesias –Gamarra y Carlos Abud-Mendoza de San Luis Potosí crearon una base de datos de lupus sistémico por primera vez, haciendo uso de la computadora en el Instituto Nacional de la Nutrición. Se compilaron una serie de 723 pacientes en 1983 y en su tiempo fue la serie más grande de pacientes lúpicos en el mundo. Abud-Mendoza publicó algunos trabajos clínicos basados en esta compilación como la artropatía deformante en lupus, cistitis hemorrágica en lupus e hipertensión pulmonar en lupus.

En 1983 Antonio Cabral Castañeda trabajó con William Castor en la Universidad de Michigan en el tejido conectivo y posteriormente trabajo en las características bioquímicas y estructurales de los autoanticuerpos. Él y Javier Caviedes, Carmen Virginia Oria de Venezuela, Cristina Drenkard Rivera de Argentina, Margarita Delezé de Puebla y Donato Alarcón Segovia empezaron a estudiar los anticuerpos antifosfolípidos alrededor de 1986. Este grupo de México, junto al grupo de Graham Hughes, Munther Khamshata, Ronald Ascherson, Gharavi, Nigel Harris y otros en Londres y el grupo de Ricard Cervera, Joseph

Font e Ingelmo en Barcelona reforzaron el enorme crecimiento del conocimiento acerca de los anticuerpos anticardiolipinas en lupus, revirtiendo muchos dogmas.

Llorente en 1989 desarrolló estudios de linfocitos B y diseñó series importantes en el estudio de lupus, en uno de los cuales demostró el rol de la IL-10 en lupus y su patogénesis y el uso de antagonistas de IL-10 como tratamiento en pacientes con lupus refractario. Bernardo Pons-Estel, Donato Alarcón-Segovia, Luis Catoggio, Francisco Caeiro, Mario Cardiel, José Fernando Molina, Ignacio García de la Torre, Loretto Massardo, Isaac Abadi y otro grupo de latinoamericanos organizaron un taller para el estudio de lupus en América Latina, designado ARTHROS, que incluyó más de 1200 pacientes.

Gregorio Mintz y Antonio Fraga, Carlos Lavallo y otros, en el Instituto Mexicano del Seguro Social así como otros grupos contribuyeron enormemente a nuestro conocimiento de lupus. Uno de los primeros trabajos sobre lupus por Fraga y Mintz fueron acerca de las hemorragias en lupus; posiblemente esta complicación se relacione con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y es uno de los estudios que debe ser mencionada en la historia de las anticardiolipinas. Otro trabajo histórico de este grupo desarrollado por Fraga, Mintz y los Orozcos fue en 1974 con respecto a la fertilidad, esterilidad, aborto y muerte materna en pacientes con lupus. Este trabajo continúa en el Centro Médico Nacional originado del concepto del uso profiláctico de glucocorticoides en pacientes embarazadas, un artículo que ha causado mucha controversia.

En 1965, Mintz y Fraga describieron la arteritis en lupus y en 1978 Mintz y un grupo de reumatólogos mexicanos publicaron uno de los primeros artículos acerca de la hemorragia pulmonar en lupus.

Alfredo Leños Miranda del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI explicó como algunos pacientes con lupus activos y lupus en el embarazo tanto mujeres como hombres tienen hiperprolactinemia. Inicialmente este grupo demostró la presencia de anticuerpos contra prolactina y sugirió que la presencia de estos anticuerpos pudiera ser la causa de hiperprolactinemia; ellos explicaron por qué los pacientes con lupus y otras enfermedades autoinmunes, en el contexto de la hiperprolactinemia, no tienen síntomas relacionados a este y galactorrea.

Mari Carmen Amigo et al del Instituto Nacional de Cardiología describieron la nefropatía del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en 1992, En Mayo 2000, ellos y Munther

Khamashta describieron las características del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Rheumatic Disease Clinic of North America y colaborando con García Torres, la enfermedad renal en el síndrome de antifosfolípidos. En 1994 Miranda et al del Instituto Mexicano del Seguro Social, estudió 108 pacientes con lupus y analizó los aspectos de la trombosis glomerular en biopsias renales¹¹.

GLADEL

Donato Alarcón Segovia y Bernardo Pons Estel concibieron la idea original de un estudio de cohorte en América Latina completamente de pacientes con lupus eritematoso generalizado en 1996 en el Simposio de Reumatología del South Cone y Argentina. Al principio de los 80's Alarcón Segovia desarrolló la organización Latinoamericana de Reumatología. Gracias al entusiasmo de estos dos hombres se llevó la primera reunión en México en Julio de 1997. Estos fueron los orígenes de GLADEL (Grupo Latinoamericano del Estudio del Lupus)⁸.

Definición

Aunque el término de lupus eritematoso se introdujo por los médicos del siglo XIX para describir las lesiones en piel, tomó más de 100 años para darse cuenta que la enfermedad es sistémica y que es causada por una respuesta autoinmune aberrante¹².

El lupus eritematoso sistémico es una entidad multifactorial que potencialmente pueden conducir una ruptura irreversible de la tolerancia inmunológica manifestada por una respuesta inmune en contra de los antígenos nucleares endógenos.

Lupus en la niñez y la adolescencia

Se ha estimado que 10-20% de los pacientes que desarrollan lupus eritematoso sistémico es antes de la vida adulta¹³.

Aproximadamente 15-20% de todos los casos de lupus son diagnosticados en la niñez. El lupus en pediatría puede diferir del adulto en la expresión de la enfermedad y en el desarrollo psicosocial. Debido a los escasos datos en el lupus pediátrico, se sabe muy poco en cuanto a su epidemiología, sus resultados a largo plazo y su manejo específico. En general, los mismos principios son aplicados en el manejo del lupus pediátrico¹⁴.

Curso de la enfermedad

Además de presentar una enfermedad significativamente más activa al momento de la aparición de la enfermedad, también hay una mayor actividad a lo largo de su evolución en niños que en adultos. Del mismo modo hubo una tendencia más activa en pacientes con lupus de aparición en la adolescencia.

Hay al menos cinco cohortes que ofrecen una comparación directa de las características de la enfermedad y las alteraciones de laboratorio entre el lupus pediátrico y de la vida adulta.

Cuando se compara el inicio del lupus eritematoso en las etapas prepuberales a postpuberales, el primer grupo presenta más a menudo con anemia hemolítica e involucro renal, mientras que el último grupo las características cutáneas y musculoesqueléticas son más comunes al inicio de la enfermedad. Así como en los adultos, aproximadamente un tercio de los niños y adolescentes con lupus presentan anemia, trombocitopenia y linfopenia al mismo tiempo del inicio de la enfermedad. Por el contrario, la leucopenia es más común en el lupus pediátrico que en los adultos (31 a 35% vs 18%)¹³.

Epidemiología

La prevalencia del lupus eritematoso sistémico se ha calculado en EUA por arriba de 51 casos por cada 100,000 habitantes. La incidencia casi se ha triplicado en los últimos 40 años, principalmente debido al mejor pronóstico de la enfermedad leve. Se estima que la tasa de incidencia en Norte América, Sudamérica y Europa van de 2 a 8 por cada 100, 000 habitantes por año. Las mujeres son afectadas nueve veces más que los hombres; los afroamericanos y latinoamericanos son afectados más frecuentemente que los caucásicos y tienen una mayor morbilidad. Esta enfermedad parece ser más común en zonas urbanas

que en las rurales. Sesenta y cinco por ciento de los pacientes que tienen lupus eritematoso sistémico tienen un inicio de la enfermedad entre los 16 y 55 años de edad, 20% se presentan antes de los 16 años y 15% después de los 55 años. Los hombres con lupus tienden a presentar poca fotosensibilidad, más serositis, una edad avanzada al momento del diagnóstico y una alta mortalidad a un año comparado con las mujeres. El lupus tiende a ser leve en edad avanzada con baja incidencia en el rash malar, fotosensibilidad, púrpura, alopecia, fenómeno de Raynaud's, compromiso renal y de sistema nervioso central, pero tiene un alta prevalencia de serositis, compromiso pulmonar y manifestaciones pulmonares¹⁵.

El EULAR Task Force en el lupus eritematoso ha desarrollado recomendaciones que cubren los aspectos más importantes en su manejo. Estas recomendaciones -desarrolladas no solo para especialistas, incluso para internistas- están basadas en la experiencia y opinión del consenso¹⁶.

El lupus en Europa: La cohorte del Euro-Lupus

La cohorte del Euro-Lupus está compuesto por 1000 pacientes con lupus eritematoso que han sido seguidos prospectivamente desde 1991. Estos pacientes se encuentran reunidos por un consorcio europeo de más de 40 investigadores de siete países europeos.

En este, 76 de los 1000 pacientes con lupus (8%) desarrollaron la enfermedad a la edad de 14 años. La relación hombre:mujer (7:1) fue la más baja que en la población general del lupus (10:1). Además los patrones clínicos e inmunológicos del lupus en el inicio de la niñez difieren levemente de la enfermedad en otros pacientes con lupus.

En la niñez los pacientes eran más susceptibles a tener compromiso orgánico severo, especialmente nefropatía, como presentación. Otras manifestaciones principales como el involucro neurológico, trombocitopenia y anemia hemolítica, eran incluso las características más comunes en este grupo de edad. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad el patrón de comportamiento era similar al de los pacientes adultos. Curiosamente, el diagnóstico inicial en el grupo de la niñez era tardío, probablemente porque los médicos son estrictos en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en la niñez y porque los signos y síntomas típicos son poco comunes. Esto es reflejado en un retraso de cinco años para establecer el diagnóstico de lupus eritematoso en este grupo de edad.

En cuanto al género en la expresión del lupus, 92 de los 1000 pacientes (9%) con lupus eritematoso eran hombres. Una alta prevalencia de serositis se encontró en los pacientes masculinos durante su presentación. En contraste, la artritis fue menos común en hombres. Esta presentación atípica es importante ya que puede conducir a un retraso en el diagnóstico. La prevalencia de la nefropatía, el compromiso neurológico, trombocitopenia, vasculitis y serositis fue similar en ambos grupos.

La frecuencia de las manifestaciones principales del lupus durante los 10 años del estudio prospectivo son ligeramente más bajas que aquellos que se reportaron en varias series de USA y Asia en la última década. Esta frecuencia baja pudiera deberse al factor genético o ambiental que pueden marcar diferencias entre europeos y americanos o asiáticos. Por ejemplo, la frecuencia de la nefropatía lúpica activa durante los últimos 5 años fue de 6.8% en comparación a una prevalencia acumulada del 22.2% durante los primeros cinco años del estudio¹⁷.

Etiología

La etiología incluye componentes genéticos y ambientales junto con el género femenino que influyen fuertemente en la patogénesis¹⁴.

Influencia genética

Los factores genéticos confieren cierta predisposición al desarrollo del lupus eritematoso sistémico. Aunque en casos raros el lupus puede estar asociado a la deficiencia de un solo gen (ejemplo: complemento C1 y C4), la enfermedad más común es resultado de una combinación de defectos en un gran número de genes. La disminución de C4 ha sido asociada a la disminución de eliminación de células B autoreactivas, mientras que la disminución del C1q conduce a la eliminación deficiente de material necrótico. Cada alelo contribuye en una mínima cantidad y el efecto acumulativo de muchos genes es necesario para incrementar el riesgo de lupus eritematoso sistémico¹².

Los hermanos de los pacientes con lupus eritematoso sistémico son 30 veces más susceptibles a desarrollar la enfermedad comparados con individuos sin hermanos afectados. La tasa del descubrimiento de genes en lupus eritematosos sistémico ha incrementado durante los últimos años gracias a los grandes estudios de ampliación del

genoma usando cientos de miles de los marcadores de polimorfismo de nucleótidos simples¹⁴.

Muchos polimorfismos de los nucleótidos simples asociadas con lupus eritematoso sistémico caen dentro de regiones no codificantes de DNA. Algunos genes han sido asociados con enfermedades inmunes severas; otras parecen incrementar el riesgo de lupus eritematoso. Algunos polimorfismos en los nucleótidos simples ligados a lupus eritematoso han sido identificados en algunos genes de los cuales sus productos pueden contribuir a una función anormal de las células T en el lupus eritematoso¹².

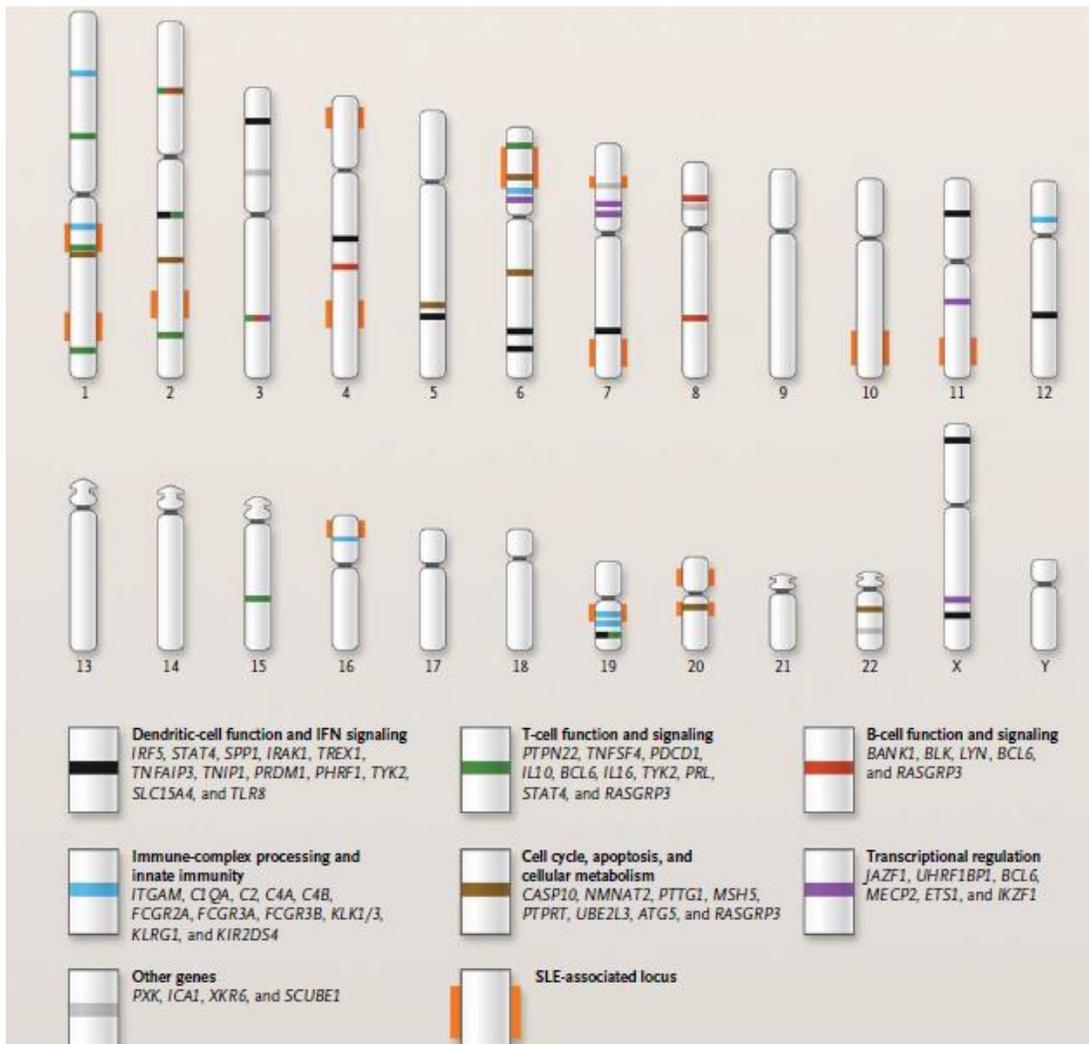


Figura 1. Locus y genes asociados a lupus eritematoso sistémico. Se muestra las ubicaciones aproximadas en los cromosomas de los genes asociados con LES. Los genes se dividen en 6 categorías, según la principal función conocida del gen. Cada categoría está representada por un color diferente en los 22 cromosomas autosómicos y 2 cromosomas sexuales. Una categoría adicional (gris) incluye genes que no pertenecen a estos grupos funcionales. Los cromosomas con barras naranjas en ambos lados indican grandes locus asociados con LES. Tomado y traducido de: Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine 2011; 365:2110-21.

Los estudios de ampliación del genoma en el lupus ha confirmado la importancia de la asociación de los genes con la respuesta inmune e inflamación (HLA-DR, PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FCGR2A, BANK1, SPP1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4, C1q, PXX), reparadores del DNA (TREX1), adherencia de las células inflamatorias al endotelio (ITGAM) y la respuesta tisular al daño (KLK1, KLK3). Estos hallazgos realzan la importancia de los receptores Toll-like y la vía de señalización del interferón tipo 1. Algunos de los locus genéticos pueden explicar no lo la susceptibilidad a la enfermedad sino también a la severidad. Por ejemplo, el STAT4, un factor de riesgo genético para artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, está asociado con la severidad del lupus eritematoso. Una de los componentes claves de estas vías es el TNFAIP3, el cual ha sido implicado en al menos seis alteraciones autoinmunes, incluyendo lupus¹⁴.

Influencias ambientales

Los cambios epigenéticos como la hipometilación del DNA han sido atribuidos a los medicamentos conocidos que causan lupus eritematoso. El hábito tabáquico y la exposición a la luz ultravioleta han sido implicados en estudios epidemiológicos. La posibilidad de que los virus sean un gatillo para desencadenar el lupus eritematoso ha sido considerada desde hace 40 años. La rápida seroconversión en la infección del virus de Epstein Barr y una carga viral alta, la similitud molecular entre el antígeno nuclear de VEB1 y el autoantígeno Ro lúpico y la incapacidad de las células T CD8+ para controlar la infección de EBV sugieren que estos virus pueden contribuir a la expresión del lupus¹².

Está bien establecido que ciertas drogas inducen autoanticuerpos en un número significativo de pacientes, muchos de los cuales no desarrollan signos de una enfermedad autoinmune. Se han reportado más de 100 drogas que pueden causar lupus inducido por drogas, incluyendo un número de nuevos agentes biológicos y antivirales. Aunque la patogénesis del lupus inducido por medicamentos no está bien comprendida, una predisposición genética puede jugar un rol importante en algunas drogas, particularmente aquellos agentes que son metabolizados por acetilación como la procainamida e hidralazina. Estas drogas pueden altera la expresión genética en las células T CD4+ por inhibición de la metilación del DNA e inducen la sobre expresión de los antígenos LFA-1, además de promover autoreactividad.

Esta entidad deberá sospecharse en pacientes quienes no cuentan con diagnóstico o historia de lupus con desarrollo de AAN positivo y al menos una característica de lupus después de una exposición al fármaco apropiada y en quienes los síntomas resuelven al suspender su uso. Es probable que esté subdiagnosticado en casos que tienen un comportamiento leve o se autolimitan. Los anticuerpos anti-histona están presentes en más del 95% de los casos, mientras que la hipocomplementemia y los anticuerpos anti-DNA son raros¹⁴.

Género y hormonas femeninas

Las hormonas contribuyen a través de un mecanismo no conocido aún. El cromosoma X puede contribuir independientemente de las hormonas, ya que en mujeres castradas y ratones machos que han sido manipulados genéticamente para expresar combinaciones XX, X0 (femenino), XY, o XXY (masculino), la presencia de dos cromosomas X incrementan la severidad del lupus eritematoso.

Entre los genes que se conocen que contribuyen a la patogénesis del lupus eritematoso sistémico es CD40, el cual se encuentra localizado en el cromosoma X. El embarazo puede agravar el lupus eritematoso sistémico desde el momento de la concepción hasta la culminación del embarazo, aunque se desconoce el papel que juegan el estradiol y la progesterona; en cambio, los niveles de estas hormonas son bajas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico que en pacientes embarazadas sin comorbilidades. El tratamiento con dihidroepiandrosterona ha mostrado cierto beneficio clínico¹².

En modelos murinos, la adición de estrógeno o prolactina puede conducir a un fenotipo autoinmune de las células B maduras altamente autorreactivas. El uso de contraceptivos reportado por la Nurses' Health Study demostró una asociación con un leve incremento en el riesgo de desarrollar lupus eritematoso.

Regulación epigenética de la expresión génica

Se refiere a epigenético a los cambios heredados en la expresión genética causada por mecanismos diferentes a los cambios en la secuencia de bases de DNA. El factor epigenético mejor comprendido es la metilación de DNA, el cual juega un rol en una

variedad de procesos humanos, como la inactivación del cromosoma X y algunos cánceres¹⁴.

La accesibilidad a los factores de transcripción del DNA, y por lo tanto la expresión génica, es regulada por la metilación del DNA y las modificaciones de la histona (acetilación y metilación). La hidralazina y la procainamida inhiben la metilación del DNA y pueden inducir manifestaciones de lupus en personas sanas. Las regiones reguladoras de algunos genes conocidos que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad (ITGAL, CD400LG, CD70 y PPP2CA) han sido reportados hipometilados en el lupus eritematoso sistémico. El reclutamiento de la diacetilasa de histona 1 al promotor de IL2 suprime su expresión. La tricostatina A, un inhibidor de la diacetilasa de histona, normaliza la función de las células T de pacientes con lupus eritematosos y mejora la evolución de la enfermedad en ratones propensos al lupus en tratamiento.

Células inmunes y citosinas

La activación mediada por el receptor de antígeno está alterada en los linfocitos T y B en los pacientes con lupus eritematoso y la señalización temprana está amplificada. El complejo receptor de la célula T-CD3, el cual reconoce y liga el antígeno y autoantígeno y envía señales de activación al interior de la célula es encarcelado en las células T con el remplazo de la cadena CD3-delta por la cadena común FcR-gamma. Los acúmulos lipídicos, las estructuras ricas en colesterol que contienen proteínas de señalización en la superficie de la membrana de las células, están presentes en agregados que son metabólicamente activas y su inhibición en los ratones con predisposición a lupus da como resultado en un cambio en la expresión de la enfermedad.

La deficiente producción de la IL-2 ha sido atribuida a la unión del factor represor de la respuesta α al AMP cíclico, el cual es promovido por el incremento de los niveles de la proteincinasa tipo IV calcio/cadmodulina dependiente y a la disminución de la unión del potencializador fosforilado del AMP cíclico, el cual es causado por la sobreexpresión de la fosfatasa PP2Ac. Cantidades limitadas de IL-2 pueden provocar una pobre actividad citotóxica de las células T y por lo tanto eleva el riesgo de infección, la cual es la principal causa de morbilidad y muerte en pacientes con lupus. La ausencia de la IL-2 también da como resultado la supresión de la muerte celular inducida por activación y, por lo tanto, incrementa la longevidad de las células T autorreactiva en pacientes con lupus eritematoso.

La interleucina 17 es producida principalmente por células T activadas y juegan un papel muy importante en la respuesta inmune frente a bacterias y hongos. Un alto porcentaje de células T CD4+ y un incremento en sangre de células T CD3+, CD4- CD8-. En algunos estudios en ratones propensos a lupus se apoya el rol de la IL-17 en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico.

La expresión de las moléculas de adhesión CD44 están incrementadas anormalmente en las células T de los pacientes con lupus. Además, algunas células migran en respuesta a niveles elevados de la quimioquina CXCL12, probablemente porque estas expresan más receptores CXCR4 que las células T de pacientes sanos, las cuales le permiten la migración hacia órganos inflamados. La expresión de la variante 3 del CD44 y la variante 6 se encuentran incrementadas en las células T en pacientes lúpicos y estas células infiltran a los riñones en muchos de los pacientes.

En el lupus eritematoso sistémico, hay una marcada actividad de la enfermedad dependiente de la reducción en el número de células B vírgenes y el número de células plasmáticas se incrementa en la sangre periférica. Todos los subgrupos de células b (B1 y B2 tanto en la zona folicular y la zona marginal) contribuyen a la producción de autoanticuerpos. Además de producir anticuerpos, los cuales median el daño tisular, las células B procesan y contribuyen a la expresión de la enfermedad, incluso independientemente de su capacidad para producir anticuerpos.

El compromiso de los puntos de control de la tolerancia, junto con otros factores, puede conducir a un aumento de la producción de autoanticuerpos. El número de células B unidas al DNA (reconocidas con un péptido que se parece en su estructura al DNA) se encuentra incrementado por células B antígeno-expuestas y antígeno-no expuestas y correlaciona con la actividad de la enfermedad. La señalización incrementada de los receptores de las células B puede ser facilitada por la supresión limitada del receptor Fc tipo II. Variantes de la línea germinal del ácido siálico acetilesterasa, una enzima que limita la señalización de los receptores de antígenos de los linfocitos B, están ligados a lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes; estas variantes reducen la actividad y también pueden contribuir al incremento de la señalización de las células B. Una variante de la proteína fosfatasa de tirosina, que está asociada con el aumento en la actividad de la fosfatasa está vinculada a la autoinmunidad, y ha sido propuesta ya que suprime la señalización de los receptores de las células B.

La respuesta de los anticuerpos en general son más bajas de lo normal posterior a la inmunización de los pacientes con lupus eritematoso en contra del toxoide tetánico o *Hemophilus influenza*, pero la mayoría de los pacientes tienen respuesta protectora. Los pacientes con lupus eritematoso deberán ser vacunados (solo con vacunas muertas) para ganar toda la protección posible contra infecciones.

El interferón α , el ligando de CD40, nucleosomas libres y los complejos de anticuerpos anti DNA causan diferenciación y activación de las células dendríticas normales y estimula la producción de sus citosinas. Las células dendríticas pueden promover o suprimir la respuesta inmune. Las células dendríticas plasmacitoides secretan grandes cantidades de interferón tipo I en las infecciones virales debido a la activación de los receptores 7 y 9, y estas células probablemente la principal fuente de interferón α en pacientes con lupus eritematoso sistémico¹².

Historia natural y curso de la enfermedad

El lupus eritematoso es una enfermedad crónica de severidad variable con un curso creciente y menguante, con una morbilidad significativa que puede ser fatal –si no es tratado a tiempo- en algunos pacientes. La enfermedad comienza con una fase preclínica caracterizada por autoanticuerpos comunes a otras enfermedades autoinmunes sistémicas y se expresa con una enfermedad específica clínicamente en la fase autoinmune. Durante su curso, se presentan periodos de activación y periodos de remisión culminando en la enfermedad con daño como alopecia, eritema localizado, disfunción cognitiva, enfermedad valvular, necrosis avascular, ruptura de tendones, artropatía de Jaccoud y osteoporosis. El daño temprano está relacionado con la enfermedad mientras que el daño crónico –llámese infecciones, aterosclerosis y neoplasias- son usualmente relacionadas con las complicaciones de la enfermedad a largo plazo y a la terapia inmunosupresora¹⁸.

Patogénesis y fisiopatología

La respuesta inmune en contra los antígenos nucleares son característicos del lupus eritematoso. Los autoantígenos liberados por las células apoptóticas son presentadas por células dendríticas a las células T provocando su activación. Las células T activadas ayudan a las células B para producir anticuerpos para sus propios constituyentes mediante la

secreción de citosinas como interleucina 10 e IL-23 y por las moléculas de superficie celular como CD40L y CTLA-4. Datos recientes apoyan que los mecanismos independientes de las células T para la estimulación de las células B pueden ser por vía combinada: por el receptor del antígeno de la célula B y la señalización de los receptores toll-like.

Daño tisular en lupus eritematoso sistémico

Un incremento en la apoptosis endógena de ácidos nucleicos estimula la producción de interferón- α y promueve la autoinmunidad por la pérdida de la autotolerancia a través de la activación de las células presentadoras de antígenos.

En individuos sanos, los complejos inmunes son depurados por los receptores Fc y del complemento; una falla en la depuración de estos complejos inmunes resulta en el depósito tisular y daño en esos tejidos¹⁴. Los complejos inmunes son los actores centrales en el daño tisular en el lupus. Se forman en grandes cantidades ya que los anticuerpos antinucleares se unen al abundante material nuclear en la sangre y los tejidos y no se eliminan rápidamente porque los receptores Fc y del complemento son numéricamente y funcionalmente deficientes³.

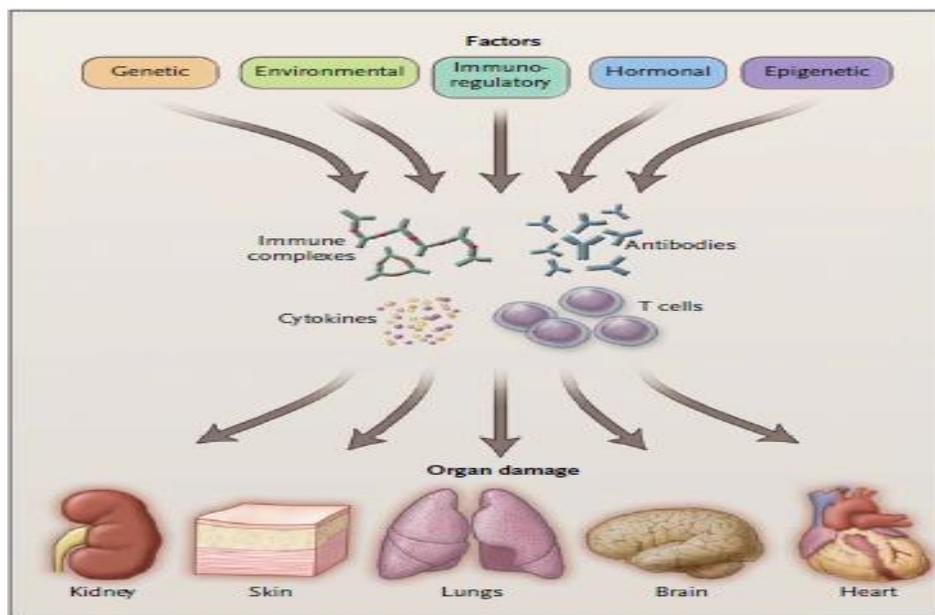


Figura 2. Diagrama de la patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico. Los factores genéticos, del medio ambiente, hormonales, epigenéticos e inmunoreguladores actúan secuencial o simultáneamente en el sistema inmune. La acción de los factores patogénicos resulta en la generación de autoanticuerpos, complejos inmunes, células T autoreactivas o inflamatorias y citosinas inflamatorias que pueden iniciar y amplificar la inflamación y daño en varios órganos. El órgano blanco afectado puede ser dañado aún más por factores locales. Tomado y traducido de: Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine 2011; 365:2110-21.

Además de la activación del complemento, los complejos inmunes pueden alterar la función de los receptores Fc. La depuración defectuosa de los complejos inmunes es genéticamente asociada con polimorfismos en los genes del receptor Fc y el gen del receptor de C3bi.

En el riñón, los complejos inmunes se acumulan primero en el área subendotelial y mesangial, seguido por el depósito en la membrana basal y el subepitelio. Los complejos inmunes contienen anticuerpos anti-DNA catiónicos y los anticuerpos contra la región parecida al colágeno de C1q son más propensos a acumularse en el riñón. Los anticuerpos anti-DNA y los anti-nucleosoma contribuyen a la nefritis lúpica, y los inmunocomplejos anti-cromatina están presentes en el mesangio de los pacientes con nefritis lúpica. También, los complejos inmunes pueden acumularse en piel y sistema nervioso central. Los complejos inmunes pueden unirse a los receptores expresados por células tisulares específicas y alteran su función, pero lo más importante, es que los complejos inmunes causan una afluencia de células inflamatorias por activación de la cascada de coagulación.

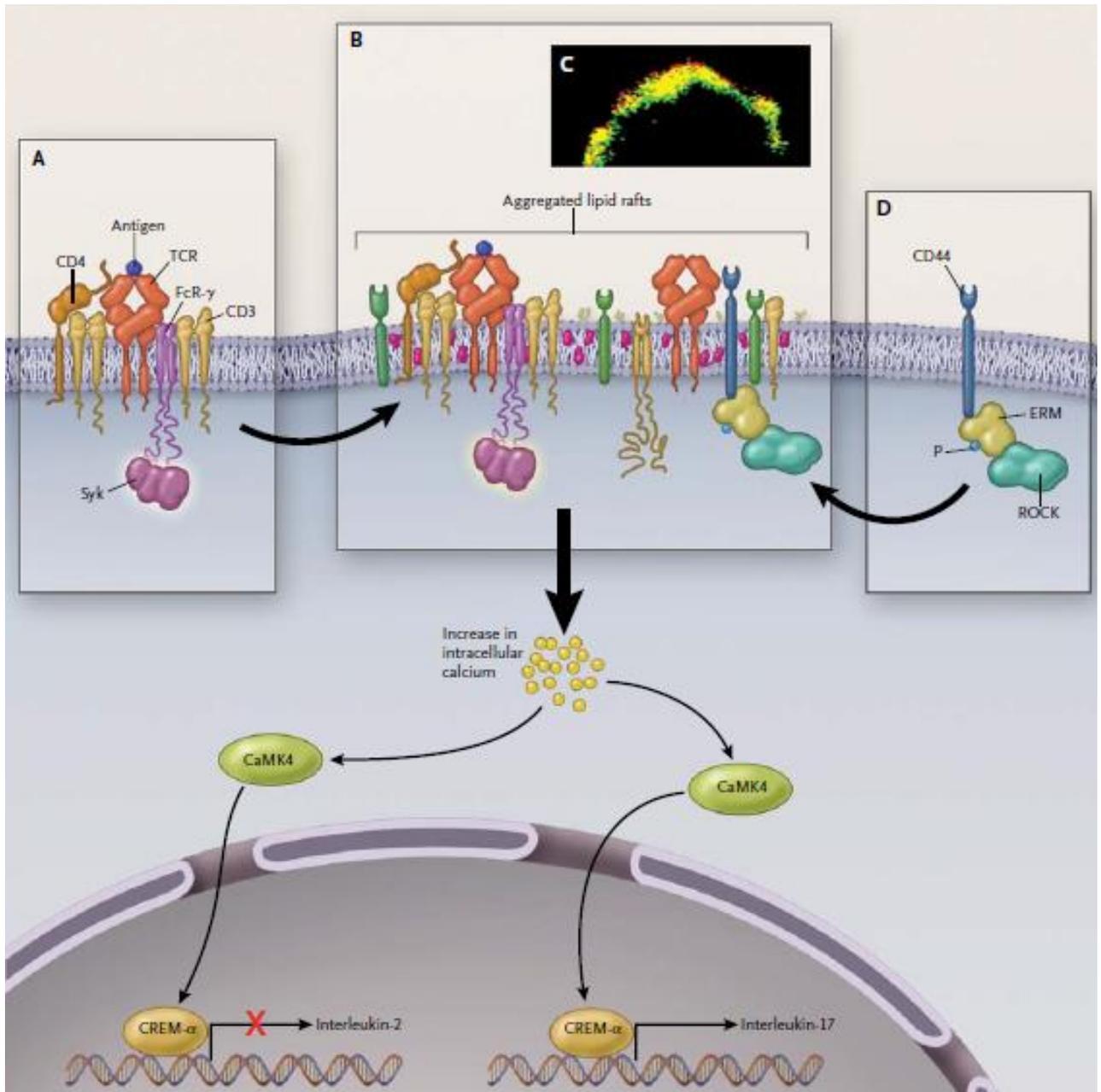


Figura 3. Visión general de la señalización temprana de las células T y anomalías en la transcripción génica en pacientes con LES. En el LES, el receptor de las células T (TCR) está reconfigurado (Panel A). El lugar y la función de la cadena CD3- ζ son tomados para la cadena FcR- γ , que utiliza bazo tirosina quinasa (Syk) para transmitir la señal que se inicia después de la unión de antígeno o autoantígeno (Paneles B y C). Las bolsas lipídicas, dominios ricos en colesterol, en las que el TCR y las moléculas de señal importantes convergen, se agregan y contribuyen aún más a la señalización anormal y, al menos en ratones, a la expresión de la enfermedad. El CD44 (Panel D), una molécula de adhesión que facilita el retorno de las células T a las inflamadas tejidos (por ejemplo, en la piel y el riñón), se expresan en exceso en las células T de los pacientes con LES y se asocian con su compañero de señalización, ERM (ezrin, radixina y moesina), con fosforilación por la quinasa Rho (ROCK). El incremento en las concentraciones de calcio tras la reticulación del TCR promueven la traslocación de la proteína quinasa IV dependiente de calcio / calmodulina (CaMK4) al núcleo, donde facilita la unión del represor transcripcional AMP cíclico-elemento de respuesta del modulador (CREM- α) al promotor de interleucina-2 y suprime su expresión. Por el contrario, la unión de CREM- α al promotor de interleucina-17 aumenta su actividad. El P denota el grupo fosfato PO₄. Tomado y traducido de: Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine 2011; 365:2110-21.

Aunque el espectro de la especificidad de los autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico es extensa, solo en unos pocos se ha demostrado su contribución a la lesión tisular relacionado con la enfermedad. Son típicos los anticuerpos anti células sanguíneas que activan el complemento y causan citopenias. Los anticuerpos anti células T (CD3 y receptor células T) suprimen la producción de IL2. Los anticuerpos anti Ro, los cuales pueden alterar la función de los miocitos y de las células de conducción, han sido vinculados a lupus neonatal y específicamente al bloqueo cardiaco congénito. La presencia de anticuerpos anti-Ro son de importancia para el monitoreo fetal y de respuesta al tratamiento (el lupus neonatal se desarrolla en solo 2% de los fetos de madres quien son positivas para estos anticuerpos).

Algunos anticuerpos anti-DNA hacen reacción cruzada con los receptores N-metil-D-aspartato; estos son distribuidos en cerebro, con alta densidad en el hipocampo y la amígdala. La alteración en la barrera hematoencefálica en animales permite a estos anticuerpos unirse a las neuronas y destruirlas. Los anticuerpos anti-NMDAR en el líquido cerebroespinal y en el cerebro en pacientes con lupus eritematoso han sido asociados a los defectos neurocognitivos. Las citosinas proinflamatorias que están presentes (IL-6, interferón α e IL1) comprometen a la barrera hematoencefálica.

Algunos pacientes con lupus tienen anticuerpos contra fosfolípidos y β 2-glicoproteína 1. La presencia de estos anticuerpos está ligada con eventos trombóticos y pérdidas fetales en ratones y se conoce como síndrome antifosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos interfieren con el sistema de coagulación (especialmente proteína C) y la función de las células endoteliales. Estos anticuerpos incrementan la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, induce la producción de factor tisular y también promueve la formación de trombos.

Los anticuerpos antifosfolípidos también causan agregación plaquetaria. La pérdida fetal ha sido vinculada con la activación del complemento por anticuerpos por anticuerpos antifosfolípidos que se unen a las células trofoblásticas de la placenta. Dosis bajas de heparina (la cual también se ha demostrado que inhibe la activación del complemento) puede reducir el riesgo de pérdida fetal en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Ciertos anticuerpos y autoanticuerpos pueden unirse de manera natural a los tejidos isquémicos, activar el complemento y causar daño.

Las células T infiltran los tejidos, incluyendo la piel y el riñón, donde contribuyen al daño tisular. Las células T en sangre periférica de los pacientes con lupus eritematoso sistémico expresan moléculas de adhesión como CD44 que pueden permitirle a las células T unirse inapropiadamente a los tejidos cuando CD44 está asociado con un patrón de señalización, pERM (ezrin fosforilada, radixin y moesin). Las células CD4+ pERM+ se encuentran en los riñones de los pacientes con lupus eritematoso. Muchas de estas células son C3+ CD4- CD8- y secretan IL-17, la cual contribuye a la inflamación, particularmente a través del reclutamiento de polimorfonucleares.

Las células del tejido específicas contribuyen a la expresión de la enfermedad. En el riñón, las células mesangiales, intersticiales y los podocitos adquieren propiedades como presentadores de antígenos y secretan citosinas proinflamatorias cuando son expuestas al interferón- γ . La producción de calicreina parece mitigar la nefritis lúpica en murinos y humanos; los polimorfismos en los genes de la calicreina y los genes promotores SNP están asociados con el desarrollo de lupus eritematoso sistémico.

En la piel, los queratinocitos que son expuestos a la luz ultravioleta se convierten apoptóticas y aumenta material nuclear el cual no es depurado eficazmente en los pacientes con lupus; este material nuclear puede estimular a su vez al sistema inmune. La depuración del material nuclear generado por los queratinocitos muertos y otras células está mediado por amiloide P sérico, cinasa c-Mer, IgM, C1q y DNAsa; una deficiencia genética de cualquiera de estos en ratones o humanos conducen a la expresión invariable de lupus eritematoso. Los pacientes con deficiencia de C1q, el cual es raro, son particularmente fotosensible. La expresión de moléculas órgano-específicas es importante en la determinación de cual órgano u órganos se encuentran dañados. La expresión del receptor 1 del factor de necrosis tumoral es necesario para la expresión de la enfermedad en la piel, mientras que este provee protección contra la inflamación renal.

Los autoanticuerpos que median el daño tisular han sido implicados en el lupus neuropsiquiátrico, en donde los anticuerpos reaccionan contra los receptores de DNA y glutamato de las neuronas mediando procesos de citotoxicidad neuronal, muerte celular o disfunción celular.

El interferón- α y el factor de necrosis tumoral contribuyen a la inflamación y al daño del tejido comprometido. Estos mediadores junto con las células que lo producen (macrófagos,

leucocitos, células dendríticas y linfocitos) son sujeto de investigación como dianas potenciales para el tratamiento de lupus¹⁸.

El daño vascular en el lupus eritematoso ha recibido una elevada atención en relación con una acelerada aterosclerosis. La homocisteína y las citoquinas proinflamatorias, como el interferón- α , perjudica la función endotelial y disminuye la disponibilidad de las células precursoras endoteliales para reparar el daño endotelial. Además, las variantes patogénicas de la ITAM (inmuno-tirosina de activación) alteran su unión con ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y puede incrementar la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales activadas. La degradación del DNA dañado como resultado de las mutaciones de la 3' exonucleasa 1 (TREX1) y un incremento en la acumulación del DNA de los elementos endógenos en las células endoteliales, pueden activar la respuesta estimuladora del IFN y mediar el daño inmunológico en la vasculatura¹².

Estudios recientes se han centrado en el rol de los factores expresados localmente para protección de los tejidos bajo el ataque inmunológico. Por ejemplo, los defectos en la calicreína pueden poner en peligro la capacidad de los riñones para protegerse a sí mismos del daño. El ligando PD-1 disminuye la regulación de la actividad de los linfocitos infiltrados y altera la regulación del complemento amplificando la lesión vascular.

La aterosclerosis atribuida a los eventos vasculares es más frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico que en pacientes sanos. Muchos factores contribuyen a esta frecuencia elevada, incluyendo anticuerpos a lipoproteínas, lipoproteínas oxidadas, hipertensión y síndrome metabólico. Las células endoteliales pueden ser dañadas debido a los complejos inmunes y moléculas inflamatorias¹⁸.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones mucocutáneas

El compromiso mucocutáneo es casi universal en el lupus eritematoso sistémico. Las lesiones pueden clasificarse como aguda, subaguda y lesiones crónicas.

Rash malar-Rash agudo. El clásico rash en “alas de mariposa” del lupus se presenta como un eritema como una lesión eritematosa, elevada, pruriginosa o dolorosa en distribución malar, comúnmente desencadenada por la exposición a los rayos solares. El rash puede

desaparecer en días a semanas y es comúnmente acompañada por otras manifestaciones inflamatorias de la enfermedad. El rash agudo en mariposa deberá ser diferenciado de otras causas de eritema facial (rosácea seborreica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto).

Rash subagudo. El lupus eritematoso cutáneo subagudo no está uniformemente asociado con lupus. Aproximadamente 50% de los pacientes afectados tienen lupus y alrededor del 10% de los pacientes con lupus tiene este tipo de lesiones en la piel. Pueden presentar lesiones anulares o psoriasiformes y está fuertemente asociado a la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. Comúnmente afecta las áreas de los hombros, antebrazos, cuello y la porción superior del torso.

Rash crónico. Las lesiones del lupus eritematoso discoide se desarrollan en más del 25% de los pacientes con lupus eritematoso. Las lesiones discoides son caracterizadas por ser discretas, eritematosas, placas ligeramente infiltradas por una capa adherente que se extiende dentro de los folículos del cabello dilatados. A menudo pueden ser vistas en cara, cuello, piel cabelluda, pero también puede encontrarse en oídos y muy poco frecuente en la parte superior del tórax. Se expanden lentamente con actividad inflamatoria en la periferia y posteriormente sanan, dejando cicatrices centrales, atrofia, telangiectasias y despigmentación. El diagnóstico diferencial incluye liquen plano hipertrófico, eccema y queratosis actínica.

Otros rash. El lupus presenta lesiones nodulares firmes con o sin lesiones cutáneas sobrepuestas. Los nódulos a menudo son dolorosos y consisten en infiltrados perivasculares de mononucleares más paniculitis, manifestado como una necrosis hialina grasa con infiltración mononuclear y vasculitis linfocítica. Usualmente aparece en piel cabelluda, cara, brazos, tórax, espalda, muslos y nalgas; las úlceras son poco frecuentes y usualmente resuelven dejando un área cóncava.

Alopecia. Es definida como una pérdida exagerada de cabello. Puede involucrar la piel cabelluda, cejas, pestañas, barba y vello corporal. La placa de alopecia es una complicación del lupus discoide que típicamente afecta a la piel cabelluda. El "lupus-hair" se caracteriza por cabello muy delgado que fácilmente se fractura. Usualmente compromete la región frontal, que se relaciona con la actividad de la enfermedad, y crece normalmente cuando disminuye la enfermedad.

Fotosensibilidad. Se define con el desarrollo de un rash posterior a la exposición de la radiación ultravioleta B (UV) que proviene de la luz solar o luces fluorescentes. Ocurre del 60-100% del lupus eritematoso. Algunos pacientes también son sensibles a la radiación ultravioleta (UVA) emitida por fotocopiadoras o algunos focos de luz.

Membranas mucosas. El involucro de las mucosas sucede del 25 al 45% de los pacientes con lupus. Las manifestaciones más comunes incluyen placas blanquecinas irregulares de borde elevado, áreas de eritema, lesiones cicatrizadas plateadas y úlceras con base eritematosa en el palada blando o duro o en la mucosa oral. Las úlceras orales en el lupus eritematoso son generalmente dolorosas; pueden ser los primeros signos del lupus eritematoso. Las lesiones típicas discoides con eritema, atrofia y despigmentación pueden ocurrir en los labios. Las úlceras nasales pueden aparecer en estos pacientes.

Características musculoesqueléticas

El sistema musculoesquelético se afecta en el 53-95% de los pacientes con lupus.

Artritis/artropatía. El involucro articular es clásicamente descrito como artralgia/artritis no erosiva, no deformante en una distribución similar a la artritis reumatoide, primeramente afectando a las pequeñas articulaciones de la manos, tobillos y rodillas. La artritis puede presentarse como síntoma o acompañada de otras manifestaciones del lupus. Los síntomas de los pacientes son usualmente diferentes a la proporción del grado de la presentación de la sinovitis en el examen físico, siendo la sinovitis transitoria, migratoria y reversible. Por otro lado hay pocos pacientes con sinovitis impresionantes indistinguibles de la artritis reumatoide para lo cual se utiliza el término de “rhupus”.

Tenosinovitis. Es una manifestación temprana y los síndromes de ruptura de tendón han sido reportados en diferentes partes del cuerpo: tendón patelar, tendón de Aquiles, la cabeza larga del bíceps, el tríceps y el tendón extensor de las manos. Los nódulos subcutáneos pueden ser encontrados a lo largo de los tendones flexores de la mano. El dolor torácico secundario a costocondritis ha sido reportado así como otras condiciones como angina de pecho, pericarditis y espasmo esofágico.

Miositis. La mialgia generalizada y la debilidad muscular son comunes durante la exacerbación de la enfermedad. Se ha reportado del 5-11% la presencia de miositis

inflamatorio que involucra los músculos proximales y que puede desarrollarse durante el curso de la enfermedad.

Necrosis avascular. La necrosis avascular del hueso es la principal causa de morbilidad y discapacidad en lupus eritematoso. La necrosis avascular sintomática ocurre en 5-12%. El alta prevalencia ha sido reportado cuando se utiliza resonancia magnética para su detección. El dolor agudo articular puede presentarse tardíamente durante la evolución del lupus y se puede localizar en hombros, cadera y rodillas. Los factores que pueden inducir isquemia ósea y necrosis incluyen el fenómeno de Raynaud, vasculitis, embolia grasa, corticoesteroides y síndrome antifosfolípidos.

Características renales

El compromiso renal ocurre en un 40-70% de todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico y es la principal causa de morbilidad y de ingreso hospitalario. La formación/depósito de los complejos inmunes en el riñón provoca una inflamación intraglomerular con reclutamiento de leucocitos y activación y proliferación de las células renales residentes. La proteinuria en varios niveles es la característica dominante de la nefritis lúpica y es usualmente acompañada de hematuria glomerular. El examen de orina es el método más importante y efectivo para detectar y monitorizar la activada de la enfermedad renal.

La hematuria (usualmente microscópica, rara vez macroscópica) indica inflamación glomerular o enfermedad tubulointerstitial. Los eritrocitos son fragmentados o dismórficos. Los cilindros granulares y grasos reflejan proteinuria, mientras que los cilindros eritrocitarios, leucocitarios o mixtos reflejan estados nefríticos. Los cilindros anchos y serosos reflejan falla renal crónica. En muchas enfermedades proliferativas, el sedimento urinario contiene una variedad de células y cilindros como resultado del daño tubular o glomerular y que puede estar sobrepuesta con daño renal crónico.

Características del sistema nervioso central

El lupus eritematoso puede afectar tanto al sistema nervioso central como al sistema nerviosos periférico. Su compromiso refleja una de las principales causas de morbilidad o

mortalidad. La ACR describió las definiciones y los criterios para su clasificación para los síndromes observados del sistema nervioso central y periférico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y que en general se describen como síndromes neuropsiquiátricos del lupus eritematoso sistémico.

La asociación entre el lupus eritematoso y la cefalea es controversial. Hay estudios que demuestran que la cefalea es común (>20-40%) pero generalmente no están relacionados al lupus. Sin embargo, en casos raros la cefalea puede ser muy severa y deberá ser investigado la presencia del signo de “bandera roja” o algunos signos y síntomas (mala respuesta a analgésicos, fiebre, confusión, signos meníngeos o signos neurológicos focales). La disfunción cognitiva se ha reportado en un 20-30% de los pacientes con lupus, pero usualmente es leve. La psicosis se ha reportado en más del 3.5% y se caracteriza tanto por ilusiones y alucinaciones. Las convulsiones generalizadas o focales se reportan en un 7-10% de los pacientes y puede presentarse al inicio de la enfermedad o como eventos neurológicos aislados. La desmielinización mielopática transversa y la corea son manifestaciones raras que se presentan en <1% de los pacientes. Puede ser indistinguible, radiológicamente, de la esclerosis múltiple.

Características cardiovasculares

La pericarditis puede ocurrir en aproximadamente 25% del lupus eritematoso. El tamponade es raro. El compromiso miocárdico es raro y típicamente ocurre en presencia del lupus eritematoso activo. Los pacientes pueden presentar fiebre, disnea, taquicardia e insuficiencia cardiaca congestiva. Las características clínicas de disfunción ventricular izquierda, cambios no específicos de las ondas ST-T, las anomalías del movimiento de los tabiques y la disminución de la fracción de eyección se pueden encontrar en >80% de los pacientes.

Los pacientes con lupus eritematoso tienen substancialmente un riesgo incrementado en la morbilidad y mortalidad de enfermedad cardiovascular. Estas incluyen una aterosclerosis prematura y acelerada así como enfermedad valvular. Los estudios también han demostrado un riesgo elevado para infarto miocárdico comparada con la población sana. La enfermedad valvular es común en el lupus y se ha vinculado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La anomalía más común es el engrosamiento difuso de las

válvulas mitral y aorta seguido por vegetaciones, regurgitación valvular y estenosis, en orden decreciente de frecuencia.

Pleura y pulmones

La manifestación pleuropulmonar del lupus es la pleuritis. El dolor pleurítico se presenta en 45-60% de los pacientes y puede ocurrir con o sin derrame, clínicamente puede presentar derrame en más del 50%. Estos derrames pueden ser bilaterales y distribuido igualmente entre ambos hemitórax.

La enfermedad pulmonar intersticial puede presentarse en el lupus en un 3-13% de los pacientes, pero raramente es severa. La neumonitis lúpica aguda se manifiesta con tos, disnea, dolor pleurítico, hipoxia y fiebre en 1-4% de los pacientes.

En la radiografía de tórax se puede observar infiltrados uni o bilaterales. La hemorragia pulmonar es rara pero es una complicación potencialmente catastrófica del lupus. La hemorragia alveolar usualmente ocurre en pacientes con una historia conocida de lupus, altos títulos de anticuerpos anti-DNA y actividad de la enfermedad extrapulmonar.

El síndrome del “pulmón contraído” se caracteriza por una disnea progresiva y un volumen pequeño pulmonar en las radiografías de tórax, se piensa que puede ser secundario a disfunción diafragmática.

Linfoadenopatía y esplenomegalia

La linfoadenopatía ocurre en aproximadamente 40% de los pacientes, generalmente al inicio de la enfermedad o durante la actividad de la enfermedad. Los nódulos linfáticos son típicamente suaves, movibles, discretos y usualmente son detectados a nivel cervical, axilar e inguinal.

La esplenomegalia ocurre en 10-45% de los pacientes, particularmente durante la actividad de la enfermedad y no está necesariamente asociada a citopenias.

Características hemáticas

Las anormalidades hematológicas son comunes y puede ser el síntoma o signo de presentación del lupus eritematoso. Las principales manifestaciones clínicas son anemia, leucopenia, trombocitopenia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Anemia. La anemia en el lupus es común y correlaciona con la actividad de la enfermedad. Su patogénesis incluye anemia de la enfermedad crónica, hemólisis (autoinmune o microangiopática), pérdida sanguínea, insuficiencia renal, fármacos, infecciones, hiperesplenismo, mielodisplasia y anemia aplásica. Una causa frecuente es la supresión de la eritropoyesis por inflamación crónica. La anemia hemolítica autoinmune ha sido reportada en más del 10% de los pacientes, sin embargo hay pacientes que pueden mostrar una prueba de Coombs positiva sin tener hemólisis.

La anemia hemolítica microangiopática con o sin otras características (fiebre, trombocitopenia, involucro renal, síntomas neurológicos) de púrpura trombocitopénica trombótica se ha descrito en el lupus. La presencia de esquistocitos en sangre periférica y el incremento en el lactato deshidrogenasa son marcadores de esta alteración.

Leucopenia. La leucopenia es común en el lupus, puede ser el signo de presentación y usualmente está asociado con la actividad de la enfermedad. Un conteo de leucocitos $<4500/\text{mm}^3$ ha sido reportado en más del 30-40%, especialmente en presencia de actividad. La leucopenia severa (neutropenia $<400/\text{mm}^3$) es rara. La linfocitopenia (linfocitos $<1500/\text{mm}^3$) ocurre en aproximadamente 20% de los pacientes con lupus.

Trombocitopenia. La trombocitopenia leve (plaquetas $100,000-150,000/\text{mm}^3$) ha sido reportado en 25-50% de los pacientes, conteos $<50,000/\text{mm}^3$ ocurre en solo 10%. La causa más común de trombocitopenia en el lupus es la destrucción inmune, pero el incremento en el consumo plaquetario puede ser debido a una anemia hemolítica microangiopática o hiperesplenismo. La producción de plaquetas defectuosas secundarias a fármacos es otro factor contribuyente. La púrpura trombocitopénica idiopática puede ser el primer signo de lupus eritematoso seguido de otros síntomas a lo largo del tiempo.

Características hepáticas y gastrointestinales

Tracto gastrointestinal. Las manifestaciones gastrointestinales son reportadas en un 25-40% de los pacientes con lupus eritematoso y representan tanto la afección por el mismo lupus como secundario al tratamiento empleado. La dispepsia se ha reportado en 11-50% de los pacientes y la úlcera péptica (generalmente gástrica) en 4-21%.

Dolor abdominal. El dolor abdominal se acompaña de náusea y vómito en más del 30% de los casos. Los factores de riesgo para el desarrollo de vasculitis mesentérica incluyen vasculitis periférica y neurolupus. La presentación clínica es generalmente insidiosa e intermitente por meses antes del desarrollo de abdomen agudo con náusea, vómito, diarrea, sangrado de tubo digestivo y fiebre. Los pacientes con una presentación aguda pueden incluso presentar trombosis mesentérica e infarto, a menudo asociado con anticuerpos antifosfolípidos. Para el diagnóstico, las radiografías pueden mostrar dilatación intestinal, niveles hidro-aéreos, signo de la huella digital u oclusión luminal y pseudooclusión. La pancreatitis asociado a lupus puede ser resultado de una vasculitis o trombosis y puede presentarse en 2-8% de los pacientes.

Enfermedad hepática. La incidencia de la hepatomegalia es del 12-25%. Es un hallazgo común la infiltración grasa (esteatosis) y puede ocurrir como parte del proceso de la enfermedad o secundario al tratamiento esteroideo. Las pruebas de funcionamiento hepático pueden encontrarse alteradas en los pacientes con enfermedad activa o aquellos que reciben ciertos tratamientos.

Características oftálmicas

Más del 8% de los pacientes con lupus desarrollan inflamación de la arteria retiniana durante el curso de la enfermedad. Un número parecido de pacientes tienen infarto de la vasculatura de la retina secundaria a anticuerpos antifosfolípidos. Ambas condiciones conducen a la presencia de manchas algodonosas visibles en la retina con oftalmoscopio o por angiografía con fluoresceína. Estas manchas algodonosas son resultado de la isquemia focal y no son patognomónicos de lupus. El compromiso de la córnea y la conjuntiva generalmente habla de síndrome de Sjögren asociado a lupus; la uveítis y la escleritis son manifestaciones raras del lupus, visto en <1% de los pacientes. La neuritis óptica es rara y debe ser considerada en asociación con mielitis transversa^{14,16,19}.

Nefritis lúpica

La nefritis lúpica es un trastorno renal que aparece como complicación del lupus eritematoso y que a menudo puede presentarse como primera manifestación de la enfermedad. En un estudio comparativo entre lupus pediátrico y de la vida adulta, la prevalencia de la nefritis lúpica en adultos con lupus fue del 34 al 48%. A pesar de las grandes variaciones entre grupos raciales, la mayoría de los estudios informan que la nefritis lúpica está presente en el 40 al 67% de los niños, por lo que la proteinuria es más común en pacientes pediátricos. En un estudio por Brunner y colaboradores reportan una distribución similar a la del adulto en cuanto a las clases histológicas de la nefritis lúpica: 40-60% con nefritis lúpica proliferativa difusa (clase IV), 10-20% con nefritis lúpica proliferativa focal (clase III) y del 3-28% lesión membranosa (clase V). La superposición entre los cambios proliferativos y membranosos son reportados en 12% de los casos con reporte de biopsia inicial. La hipertensión ocurre en 40% de los pacientes pediátricos lúpicos con nefritis lúpica y los niños afroamericanos, en particular los varones, pueden tener un riesgo significativamente mayor de presentar hipertensión que los niños caucásicos¹³.

Presentación clínica de la nefritis lúpica en la niñez

El compromiso renal en niños con lupus eritematoso es extremadamente variable, algunos pacientes pueden mostrar mínimas alteraciones en el sedimento urinario mientras que otros cursan con falla renal rápidamente progresiva con síndrome nefrítico. La hematuria y la proteinuria son las manifestaciones identificadas más comúnmente. La mayoría de los niños con nefritis lúpica tienen proteinuria, mientras que el síndrome nefrítico puede ser visto en aproximadamente 50% de los niños afectados al momento del diagnóstico. La hematuria es casi universal, siendo reportada en un 67-100% de los niños afectados en diferentes series. La hipertensión y la disminución de la función renal son también comúnmente vistas al momento del diagnóstico de nefritis lúpica en alrededor del 50% de los pacientes. El cuadro clínico está relacionado con la severidad de las alteraciones histológicas encontradas en la biopsia renal. En un estudio de las diferencias relacionadas con la edad en las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso, se encontró que los niños pueden tener niveles elevados de presión (14 vs 3.4%), proteinuria (71 vs 44%), hematuria (69 vs

25%), cilindros celulares (39 vs 15%) y concentraciones séricas elevadas de creatinina (25 vs 7%).

Serología

Los hallazgos del laboratorio en el lupus eritematoso incluyen positividad para AAN en niveles altos acompañado de niveles circulantes de anticuerpos anti-DNA. Los anticuerpos contra la proteína P ribosomal son más prevalentes en la niñez y la presencia de anticuerpos anti-P está fuertemente asociada con la nefritis severa. Usualmente, tanto niños como adultos, los pacientes con “lupus like” con AAN negativo muestran poco o no muestran enfermedad renal aunque hay sus excepciones. Los complejos inmunes pueden ser detectados en suero en la mayoría de los niños con nefritis lúpica y sus títulos en general aumentan o disminuyen con la actividad clínica. Sin embargo su utilidad diagnóstica es mínima. La hipocomplementemia está presente en más del 75% de los pacientes sin tratamiento con lupus eritematoso. Las concentraciones de C4 y C1q tienden a ser más bajas que los niveles de C3 lo que sugiere activación de la vía clásica del complemento. También, los bajos niveles de la properdina y el factor B al estar presentes sugieren la activación de la vía alterna.

Disfunción tubular

La disfunción tubular es una complicación bien reconocida de la nefritis lúpica en adultos e incluye acidosis tubular renal distal, alteraciones en la excreción tubular de potasio, hipoaldosteronismo hiporreninémico y una incapacidad en la concentración urinaria; sin embargo la disfunción tubular en la niñez y la adolescencia es rara.

Pronóstico de la nefritis lúpica en niños

La glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) está asociada con un pobre pronóstico. La presencia de un alto grado de fibrosis intersticial en la primera biopsia renal está asociada con un pronóstico renal empobrecedor.

La combinación de las semilunas celulares y la fibrosis intersticial son de mal pronóstico. La supervivencia renal es significativamente mala en algunos afroamericanos a pesar del tratamiento agresivo.

Los pacientes con niveles normales de creatinina tienen bajo riesgo de falla renal. La presencia de hipertensión al momento del diagnóstico y la persistencia de la hipertensión que dura más de cuatro meses se considera el hallazgo clínico de mal pronóstico de la nefritis lúpica en niños. Además, el síndrome nefrótico y la anemia son predictores de una respuesta pobre. La edad, el género el grado de hipocomplementemia y la positividad para AAN no están asociados con la progresión a la falla renal.

La aparición de la actividad lúpica renal está caracterizada por un incremento rápido de los niveles de creatinina en plasma al finalizar un tratamiento es un fuerte predictor del desarrollo del deterioro irreversible de las funciones renales.

Enfermedad renal crónica en niños con nefritis lúpica

El riesgo de progresión hacia la enfermedad renal crónica en niños con nefritis lúpica es del 18 al 50%. Esta complicación se desarrolla en un periodo de cinco años. Sin embargo, la progresión de la nefritis lúpica severa que requiere manejo con diálisis no necesariamente refleja que se encuentra en un estadio terminal. Diez al 28% de los pacientes con nefritis lúpica quienes desarrollan falla renal requiriendo diálisis recuperarán la función renal suficiente para salir de diálisis²⁰.

En un estudio reportado por Gallegos *et al* los enfermos que estudiaron tenían menos de 15 años al principio de la enfermedad. En todos ellos se rellenó un protocolo en el que constaban: las edades del diagnóstico, a la llegada del niño a nefrología y la del final de la evolución, las manifestaciones clínicas al inicio, las anomalías nefrológicas, los hallazgos de la biopsia renal, el tratamiento, la evolución, la situación final y las causas de muerte. Las biopsias renales se diagnosticaron según la clasificación de la OMS. Su estudio reportó unan evaluación de 73 enfermos, 57 niñas y 16 niños con una edad promedio de $10,8 \pm 2,4$ años. La clínica inicial fue rash (64%), fiebre (67%), artralgias (71%), alteraciones neurológicas (27%) y nefropatía (48%). Las alteraciones iniciales de la nefropatía fueron: hematuria (82%), habitualmente asociada con proteinuria (75%) y con síndrome nefrótico (49%). Veintiocho por ciento de los niños estaban hipertensos y la misma proporción tenían

insuficiencia renal. La creatinina (Cr) en sangre era $1,06 \pm 0,97$ mg/dl y la depuración de Creatinina 97 ± 40 ml/min/1.73m². El C3 48 ± 28 mg/dl, C4 $8,2 \pm 4,3$, la media de los anticuerpos antinucleares (AN) fue $1/1.311 \pm 1/1.296$, la de los anti DNA 244 ± 245 y se detectó factor lúpico anticoagulante en ocho casos. Se hicieron 85 biopsias a 64 enfermos; 45 no se tomó segunda biopsia, 38 casos en la primera biopsia. La glomerulonefritis tipo IV fue el diagnóstico histológico más frecuente, 38 casos en la primera biopsia. La tipo II se diagnosticó en 11 ocasiones, lo mismo que la glomerulonefritis tipo III. Un paciente se diagnosticó de tipo V y tres biopsias no pudieron ser clasificadas exactamente. Todos los enfermos se trataron con esteroides, 18 con prednisona oral o 6-metil-prednisona intravenosa y 52 recibieron además un inmunosupresor. Los inmunosupresores más utilizados fueron: azatioprina en 26 casos, ciclofosfamida oral en 10, intravenosa en 41, ciclosporina A en 6 y metrotexate en 2. Al final de la evolución seis enfermos fallecieron y cinco tienen insuficiencia renal terminal. Los pacientes que sobrevivieron fueron 2 pacientes sin proteinuria ni tratamiento, 17 vivos con función renal normal y bajo terapia, 21 recibiendo tratamiento con función renal normal y con proteinuria y 7 con insuficiencia renal. Las causas de muerte fueron: hemorragia pulmonar en dos casos, neumonitis en uno, hipertensión arterial en otro y desconocida en uno²¹.

Patología

En muchos de los pacientes con nefritis lúpica, el diagnóstico de lupus se establecerá con los criterios clínicos y de laboratorio antes de la biopsia renal. El propósito primario de la biopsia renal es determinar la clase y la actividad de la enfermedad renal y para elegir el tratamiento.

Espectro de los hallazgos de la patología renal

La nefritis lúpica puede involucrar todas las estructuras renales, incluyendo glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Muchos tipos de lesiones pueden encontrarse en la nefritis lúpica y algunas pueden aplicarse en más de una clase.

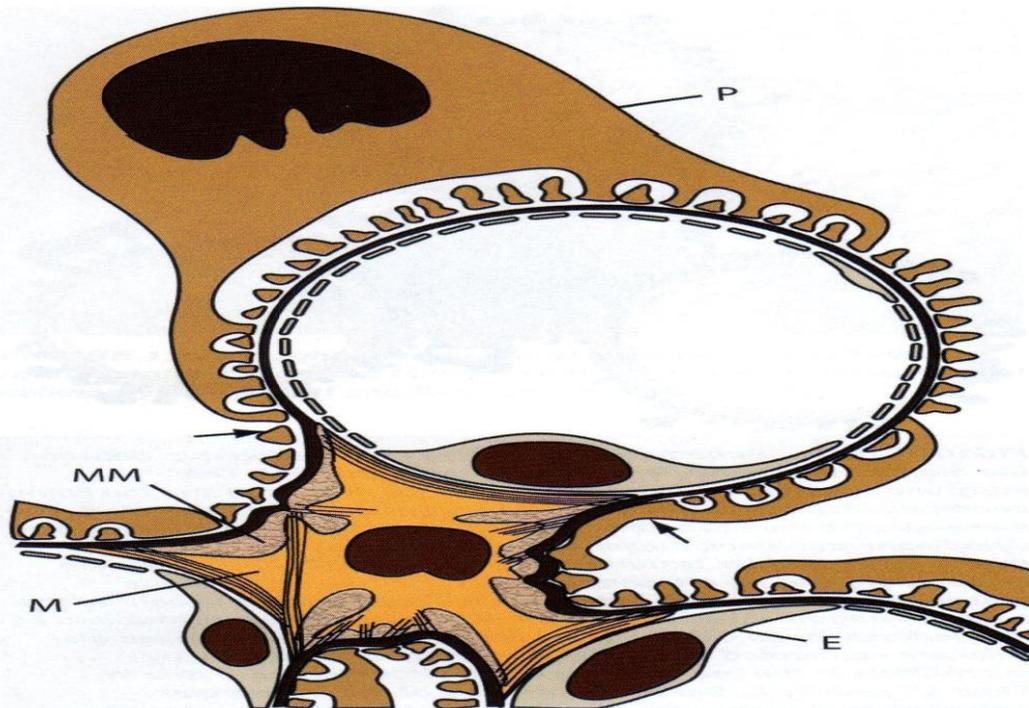


Figura 4. Dibujo del capilar glomerular y el mesangio. En el centro, una célula mesangial (M, citoplasma amarillo), rodeada por matriz mesangial (MM, bronce). Los procesos de las células mesangiales, contienen abundantes microfilamentos que se extienden a la membrana basal glomerular (negro). La matriz mesangial es rica en microfibrillas, las cuales participan conectando los procesos de las células mesangiales a la membrana basal glomerular. La MBG rodea la porción periférica del capilar y los "ángulos mesangiales" (flechas). El endotelio capilar está fenestrado (E). Los procesos podocitarios (P) del podocito se colocan sobre toda la membrana basal glomerular. Tomado de: Zhou XJ, Zoltan L, Nadasdy T, D' Agati VD, Silva FG. (2009). *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge University Press; 231-272.

Microscopia de luz

El incremento de la celularidad para cada glomérulo y su localización dentro del penacho glomerular puede ser mesangial, endocapilar o extracapilar. La hiper celularidad mesangial, definida como tres o más células por región mesangial en un área de $3\mu\text{m}$ fuera del polo vascular, es un hallazgo común en las clases II a la V. La hiper celularidad mesangial, a menudo acompañada por depósitos inmunes mesangiales, pueden ser considerada el sustrato en el cual las clases altas son construidas.

La hiper celularidad mesangial está caracterizada por atenuación luminal por infiltración leucocitaria (incluyendo neutrófilos, monocitos y/o linfocitos) y proliferación por endotelio local y células mesangiales. La hiper celularidad extracapilar (formación de medias lunas) es definida como la proliferación de dos o más capas celulares que ocupan al menos 25% del espacio de Bowman. La distribución de la hiper celularidad endocapilar y extracapilar en la biopsia puede ser tanto focal (<50% de los glomérulos afectados) o difuso (>50% de los glomérulos afectados). La extensión de la hiper celularidad endocapilar dentro de cada

glomérulo afectado puede ser segmental (involucro de <50% del penacho glomerular) o global (involucro de >50% del penacho glomerular).

En la clase activa III y IV de la nefritis lúpica, un hallazgo común es la lesión necrotizante glomerular. Las características histológicas de la lesión necrotizante, el cual puede estar presente en varias combinaciones, incluyen fibrina endocapilar (llamado necrosis fibrinoide), ruptura de la membrana basal glomerular y apoptosis de los leucocitos infiltrados produciendo cariorrexis o desechos nucleares. Los depósitos inmunes pueden ser visibles a la microscopía de luz a nivel subendotelial, subepitelial o mesangio y característicamente con las tinciones fushinofílica, tricrómico, hematoxilina y eosina y metenammina de plata de Jones. Los depósitos subendoteliales largos que se extienden a lo largo y ancho de segmentos de la pared capilar glomerular aparentan un vidrio engrosado en la membrana basal glomerular formando asas de alambre. En algunas áreas, los depósitos largos subendoteliales pueden estar incorporados dentro de la pared del capilar glomerular por una capa de neomembrana subendotelial, produciendo un doble contorno. Los depósitos subendoteliales largos dentro de la luz del capilar glomerular pueden formar agregados inmunes llamados "trombos hialinos". Este término se puede mal interpretar porque el material intraluminal no representa un trombo verdadero de fibrina, pero se prefiere depósitos inmunes con una composición similar por inmunofluorescencia y microscopía electrónica como depósitos subendoteliales adyacentes. En áreas de proliferación activa, la fibrina verdadera se puede acumular y aprecia una textura granular/fibrilar que los demás depósitos inmunes homogéneos.

Los cuerpos hematoxilínicos son una rara pero distintiva característica de la nefritis lúpica. Este moteado de color lila representa el núcleo desnudo (probablemente derivado de la infiltración de leucocitos) que han sido destruidos seguidos de la muerte celular. El ligando de los anticuerpos antinucleares al núcleo resultan en un agrandamiento de la cromatina y basofilia incrementada, produciendo un cuerpo de hematoxilina. Estos son vistos usualmente al inicio de la enfermedad con proliferación endocapilar activa (clase III o IV), pero son raramente encontrados en el material moderno de biopsia.

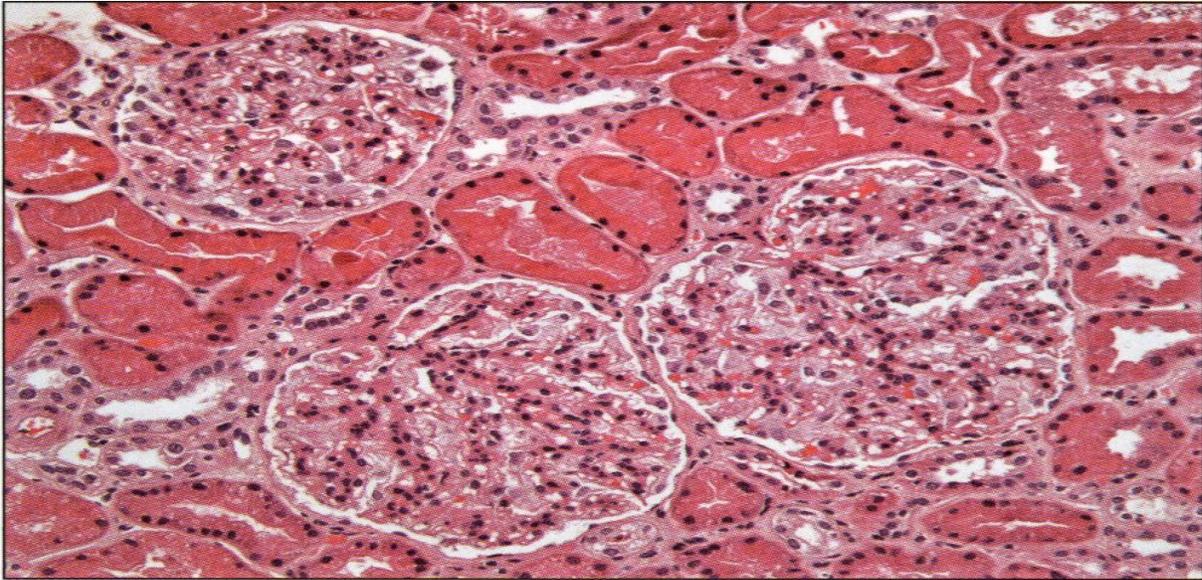


Figura 5. Nefritis lúpica clase II. Tres glomerulos que muestran hiper celularidad moderada en mesangio. Tinción de hematoxilina y eosina. Tomado de: Zhou XJ, Zoltan L, Nadasdy T, D' Agati VD, Silva FG. (2009). *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge University Press; 231-272.

En las formas membranosas de la nefritis lúpica, las membranas basales glomerulares pueden estar engrosadas asociados a la presencia de depósitos subepiteliales inmunes acompañados por espículas de la membrana basal.

Como la nefritis lúpica evoluciona a la cronicidad en las clases III, IV y V, típicamente se presenta glomeruloesclerosis segmentaria o global. Estas lesiones deben ser examinadas detenidamente para determinar daño inflamatorio antiguo, como semilunas fibrosas, disrupción de la cápsula de Bowman, hiper celularidad residual o infiltración de leucocitos. La clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society requiere que tanto la lesión glomerular proliferativa como la esclerosante (atribuidas a cicatrices postinflamatorias) sean tomadas en cuenta cuando se determina el porcentaje en general de los glomerulos afectados por la nefritis lúpica. De la manera posible deberán ser excluidos de esta consideración los glomerulos esclerosados globales atribuidos a esclerosis isquémica (como en la vejez o aterosclerosis), los cuales son más comunes en la región subcapsular.

Los hallazgos tubulointersticiales y vasculares incluyen inflamación intersticial, atrofia tubular, fibrosis intersticial, arterioesclerosis, depósitos inmunes vasculares, trombosis y arteritis. Estas lesiones deben ser medidas semicuantitativamente (ausente, leve, moderado o severo), basado en la extensión del involucro tisular.

Inmunofluorescencia

La microscopia con tinción inmunofluorescente debe incluir un panel de anticuerpos para detectar inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, cadenas ligeras kappa y lamda y complemento C3 y C1. Además la tinción para fibrinógeno puede identificar lesiones necrotizantes y trombos de fibrina. Los depósitos inmunes típicamente tiñen fuertemente para IgG, con frecuencia con transposición de otras clases de inmunoglobulinas, C3 y C1q son altamente característicos de la nefritis lúpica. Los depósitos subendoteliales de la pared pericapilar pueden tener forma en “coma” y muestra un contorno exterior liso, mientras los depósitos subepiteliales son más puntuales o granulares.

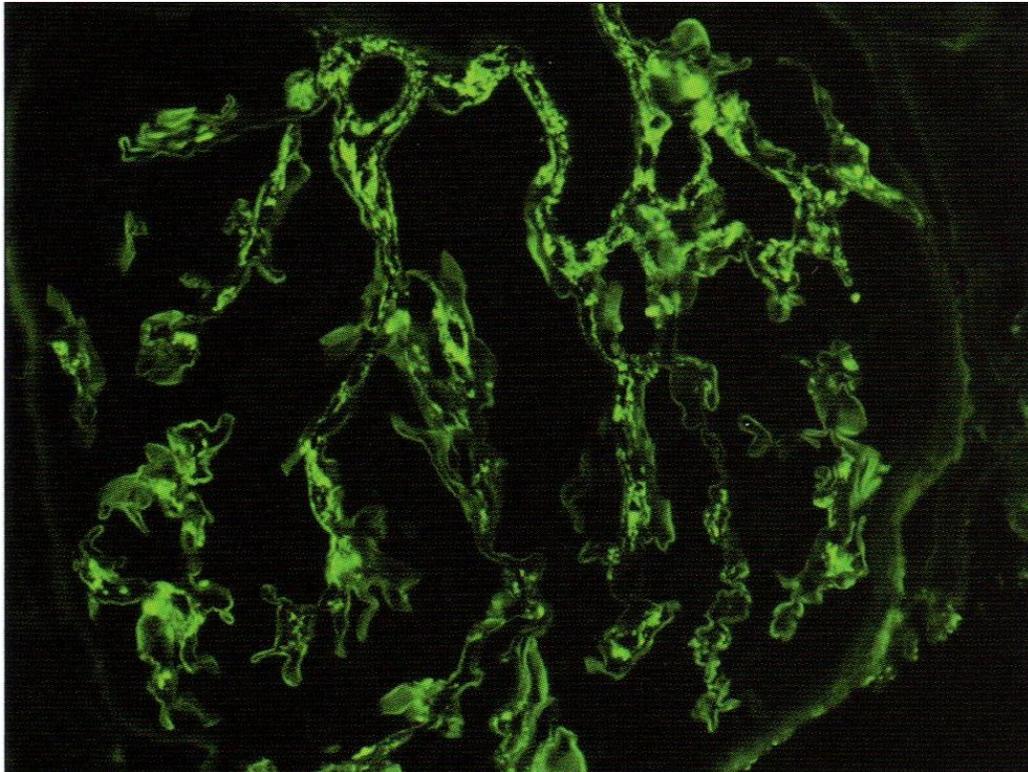


Figura 6. Nefritis lúpica clase II. Microscopia por inmunofluorescencia la cual revela pequeños depósitos granulares de IgG sobre todo el mesangio. Tomado de: Zhou XJ, Zoltan L, Nadasdy T, D' Agati VD, Silva FG. (2009). *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge University Press; 231-272.

Los depósitos en asa de alambre y los trombos hialinos intraluminales comúnmente aparecen en forma de anillo y globular respectivamente. Los depósitos inmunes son comúnmente identificados en los compartimentos tubulointersticial y vascular, donde son incluidos en las membranas basales tubulares, paredes capilares intersticiales, colágeno

intersticial, íntima y media arterial. Raramente los depósitos inmunes extraglomerulares están presentes sin depósitos glomerulares.

El núcleo puede mostrar tinciones positivas para IgG (ANA tisular). El ANA tisular no correlaciona con la actividad de la enfermedad y puede ser encontrado en cualquier clase de nefritis lúpica. Es importante mencionar que el tejido ANA con tinción fuerte (particularmente los patrones moteados) puede imitar la presencia de depósitos inmunes, enfatizando la importancia de la correlación de los hallazgos con la microscopía electrónica.

Microscopía electrónica

Los depósitos electrondensos son vistos a la microscopia electrónica en los sitios que corresponden a los hallazgos a la inmunofluorescencia. Virtualmente todos los casos de nefritis lúpica muestran depósitos mesangiales. Los depósitos son usualmente uniformemente granular pero pueden presentarse como subestructuras organizadas parecidas a la “huella dactilar”, enrejado, microtubular o fibrilar. La imagen en huella dactilar consiste en organizaciones paralelas de estructuras tipo banda que miden entre 10 y 15nm de diámetro.

Un hallazgo ultraestructural común en las biopsias de lupus es la presencia de inclusiones tubuloreticulares intracelulares, usualmente en las células endoteliales y rara vez en el epitelio glomerular y células mesangiales. Las inclusiones tubuloreticulares consisten en estructuras tubulares que miden 23nm en su diámetro externo y están localizados en la cisterna dilatada del retículo endoplásmico. También pueden encontrarse en pacientes con manejo a base de interferón y en la fase inicial de la infección por VIH así como en otras infecciones retrovirales; pueden presentar un respuesta para elevar los niveles de interferón en la circulación. El esfacelamiento de los procesos podocitarios generalmente refleja la extensión del daño de la pared capilar periférica y los depósitos inmunes que correlaciona aproximadamente con la severidad de la proteinuria.

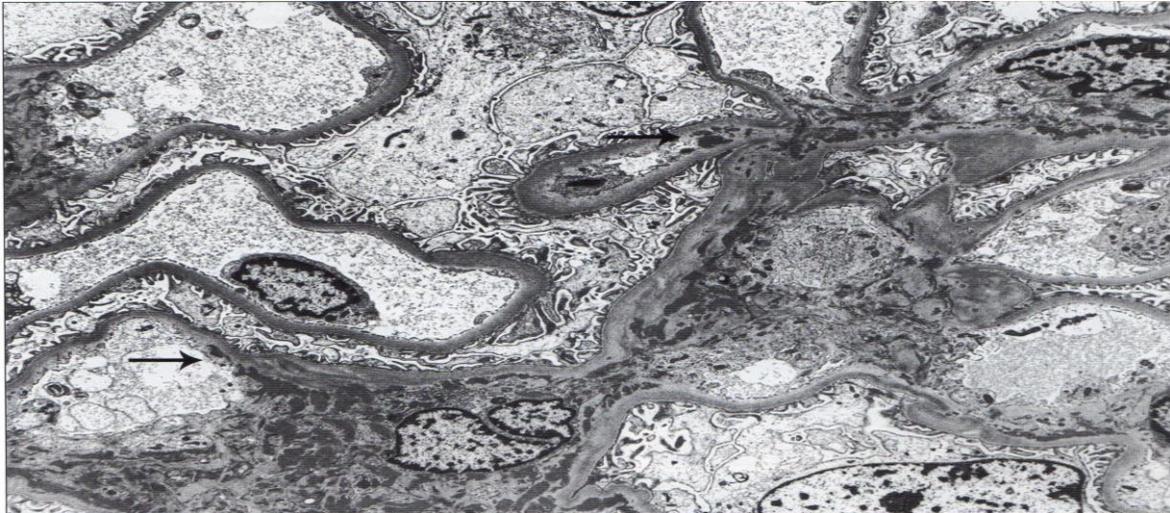


Figura 7. Nefritis lúpica clase III. Micrografía electrónica la cual muestra depósitos mesangiales electrón densos que se extienden focalmente al subendotelio. Tomado de: Zhou XJ, Zoltan L, Nadasdy T, D' Agati VD, Silva FG. (2009). *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge University Press; 231-272.

Clasificación de la nefritis lúpica y la relación clínico-patológica

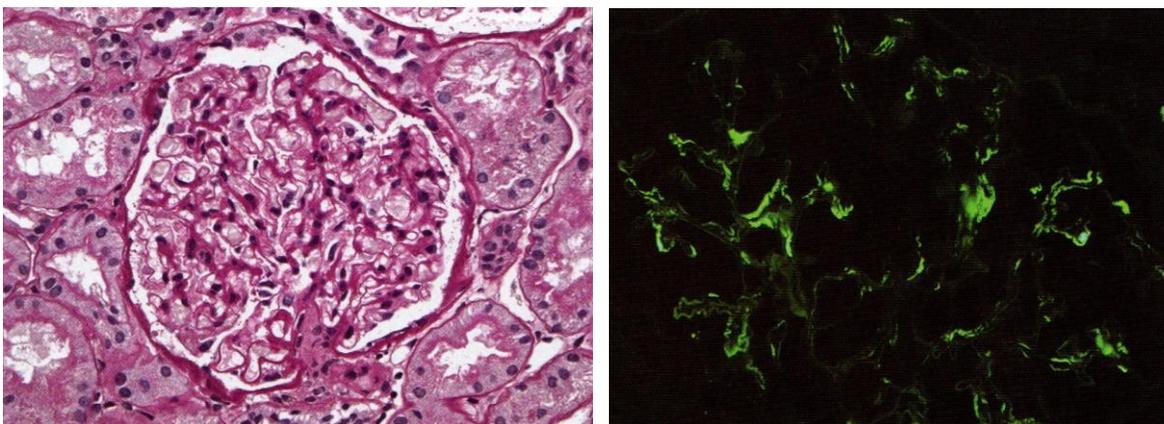
La clasificación de ISN/RPS se introdujo en 2003. Esta clasificación está basada en la clasificación de Nefritis lúpica original de 1974 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), e incorpora algunas puntualizaciones de las dos siguientes modificaciones. La clasificación está basada en una evaluación de las alteraciones glomerulares en la microscopía de luz y los hallazgos a la inmunofluorescencia. Aunque la microscopía electrónica no se requiere para la clasificación (motivo por la cual puede ser utilizada en las partes del mundo en donde no hay acceso a la microscopía electrónica) se recomienda emplearla. Dado que las lesiones pueden ser focales o segmentarias, es importante examinar las múltiples muestras de tejido con las tinciones estándar. También es recomendable que la el mismo patólogo evalúe la biopsia en sus tres modalidades. La propia clasificación requiere la evaluación de la presencia de hiper celularidad mesangial, zonas de endocapilaridad y extracapilaridad y el porcentaje de glomérulos afectados en el contexto de la distribución (mesangial, subendotelial y/o subepitelial) de los depósitos inmunes por inmunofluorescencia y/o microscopía electrónica.

Clase I (Nefritis lúpica mesangial mínima)

Definición: La clase I se define como presencia de glomérulos normales por microscopía de luz con depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Características clínicas: Usualmente no hay evidencia clínica de hematuria o proteinuria y la función renal es típicamente normal. Sin embargo, las manifestaciones sistémicas del lupus y la serología lúpica pueden estar activa.

Hallazgos en la biopsia renal: La microscopía de luz revela una apariencia normal del glomérulo, con hiper celularidad no significativa pero a la microscopía por inmunofluorescencia muestra depósitos mesangiales inmunes. La microscopía electrónica usualmente revela depósitos pequeños inmunes y depósitos electrondensos confinados al mesangio.



Figuras 8 y 9. Nefritis lúpica clase I. El glomérulo es normocelular. No hay hiper celularidad mesangial o expansión de la matriz (izquierda). Nefritis lúpica clase I, Inmunofluorescencia. Se observa una tinción global, granular a semilineal por IgG limitada al mesangio (derecha).

Clase II (Nefritis lúpica mesangial proliferativa)

Definición: Se define como la hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado y/o expansión de la matriz mesangial por microscopía de luz con depósitos inmunes mesangiales detectables por inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

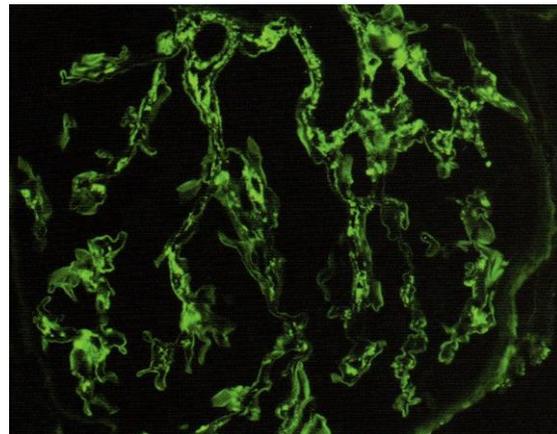
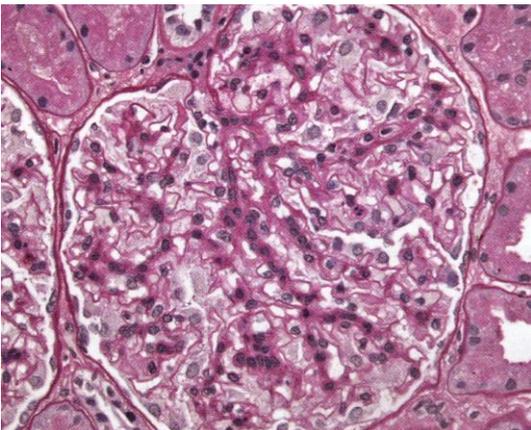
Características clínicas: Muchos de los pacientes no tienen o solo tienen leves alteraciones renales. Menos del 50% de los pacientes tiene hematuria leve o proteinuria la cual no excede de 1g/día. Las pruebas de función renal son usualmente normales aunque arriba del 15% de los pacientes pueden tener una depuración de creatinina baja. La presencia de proteinuria masiva, alteraciones del sedimento o insuficiencia puede indicar otras entidades

sobrepuestas no lúpicas relacionada a enfermedad glomerular. El síndrome nefrótico no se observa a no ser que exista una podocitopatía concomitante.

A pesar de la glomerulonefritis inactiva, los exámenes serológicos para lupus eritematoso sistémico se pueden encontrar altamente positivos en más del 25% de los casos.

Hallazgos en la biopsia renal: La microscopía de luz muestra hiper celularidad mesangial definida como ≥ 3 células en el mesangio en un corte de $3\mu\text{m}$ lejos del polo vascular. La hiper celularidad mesangial es generalmente de leve a moderada pero ocasionalmente puede ser severa. Los depósitos inmunes son vistos por inmunofluorescencia y/o microscopía electrónica y raramente por microscopía de luz en el mesangio. Algunos depósitos subendoteliales rara vez se pueden extender fuera del mesangio o paramesangio y pueden ser observados mediante inmunofluorescencia o microscopía electrónica. Sin embargo, la presencia de depósitos subendoteliales en la pared periférica del capilar que son visibles por microscopía de luz son incompatibles con la clase II y garantiza la clasificación como nefritis lúpica focal o difusa (clase III o clase IV), dependiendo en el porcentaje de los glomérulos afectados.

Diagnóstico diferencial: Incluye nefropatía por IgA, nefritis purpúrica de Henoch-Schonlein, glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis postinfecciosa temprana o tardía. La nefropatía por IgA muestra una tinción dominante o codominante para IgA, mientras que muchos de los casos de nefritis lúpica tienen una tinción dominante para IgG. Otros hallazgos a la inmunofluorescencia a favor de la nefropatía por IgA son la presencia de C1q y lambda débil o ausente.



Figuras 10 y 11. Nefritis lúpica clase II. La imagen a la derecha muestra un incremento en el número de células mesangiales. Las paredes de los capilares glomerulares son delgadas (tinción de PAS). La imagen a la izquierda muestra pequeños depósitos granules en todo el mesangio (microscopía por inmunofluorescencia).

Clase III (Nefritis lúpica focal)

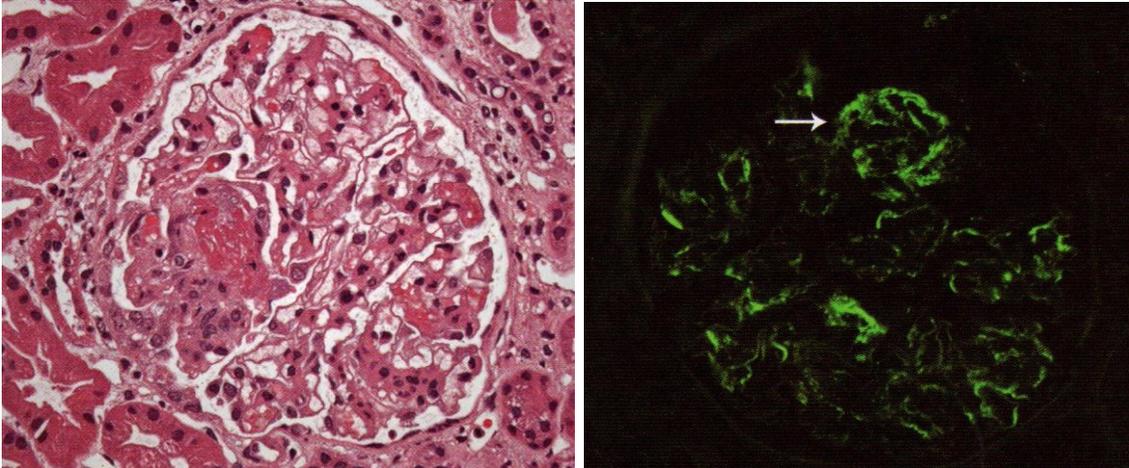
Definición: La nefritis lúpica clase III se define como una glomerulonefritis con endocapilaridad y/o extracapilaridad activa y/o crónica que afecta <50% del total de los glomérulos observados con o sin alteraciones mesangiales.

Características clínicas: La nefritis lúpica clase III tiene escenarios variables. Más del 50% de los pacientes con clase III demuestran evidencia serológica de la enfermedad activa, como son títulos de ANA, Anti-DNA e hipocomplementemia. Sin embargo estos hallazgos serológicos no siempre correlacionan con la severidad de las anormalidades histológicas. Alrededor del 50% de los pacientes tienen alteraciones en el sedimento y 25 al 50% de los pacientes tienen proteinuria, el cual puede estar acompañado de síndrome nefrótico en más de un tercio de los pacientes. La insuficiencia renal, sin embargo, es infrecuente, afectando solo del 10 al 25% de los pacientes. La hipertensión puede desarrollarse en más de un tercio de los casos. Los pacientes con más cicatrices, tienen enfermedad renal crónica, con más frecuencia asociado a hipertensión y reducción de la función renal. La nefritis lúpica clase III con un mayor compromiso glomerular (alrededor del 50%), particularmente cuando se acompaña de lesiones necrotizantes, puede comportarse parecido a la clase IV de la nefritis lúpica.

Hallazgos en la biopsia renal: Muchos de los casos muestran hiper celularidad segmentaria endocapilar con o sin semilunas y lesiones necrotizantes; las lesiones globales son menos frecuentes. Los trombos hialinos y los cuerpos de hematoxilina pueden estar presentes. En algunos casos, la proliferación segmentaria tiene características membranoproliferativas, incluyendo la interposición mesangial y duplicación de la membrana basal glomerular. Los glomérulos sin lesiones endocapilares a menudo muestran hiper celularidad mesangial de fondo. Las lesiones crónicas de la glomerulosclerosis segmentaria o global pueden ocurrir. La nefritis lúpica clase III con lesiones exclusivamente activas (A) son designadas clase III (A), mientras que los casos exclusivamente crónicos (C) son lesiones designadas clase III (C). Aquellos con características mixtas crónicas y activas en cualquier proporción son designadas clase III (A/C). El grado de daño tubulointersticial agudo y crónico generalmente correlaciona con la severidad de los cambios agudos o crónicos glomerulares.

En la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica se observan los depósitos inmunes subendoteliales en las paredes pericapilares, usualmente en una distribución segmentaria y virtualmente siempre acompañado de depósitos mesangiales. Pueden verse pequeños

depósitos subepiteliales. Solo si los depósitos subepiteliales afectan >50% de área de superficie glomerular en al menos 50% de los glomérulos se puede agregar el diagnóstico de nefritis lúpica membranosa (Clase V).



Figuras 12 y 13. Nefritis lúpica clase III. (Izquierda) Se observa necrosis fibrinoide y una pequeña formación de una semiluna; se aprecia hiper celularidad en el mesangio (tinción con HE). En la microscopía por inmunofluorescencia (derecha) se muestran depósitos de IgG en la pared del capilar glomerular y en mesangio.

Los depósitos tubulointersticiales y vasculares pueden estar presentes. Hay casos ocasionales de nefritis lúpica que muestran depósitos inmunes relativamente escasos en relación con el grado de lesiones necrozantes observadas por microscopía de luz. Estos casos pueden parecer glomerulonefritis pauci-inmune segmental y necrotizante y en un subconjunto puede estar relacionado patogenéticamente con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).

Diagnóstico diferencial: Incluye nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, glomerulonefritis pauci-inmune focal necrotizante y con medias lunas, y otras formas de la glomerulonefritis postinfecciosa aguda. En la glomerulonefritis pauciinmune, los glomérulos no comprometidos están usualmente normocelulares mientras que la mayoría de los casos con nefritis lúpica focal muestran un fondo de hiper celularidad mesangial.

Clase IV (Nefritis lúpica difusa)

Definición: La clase IV se define como la glomerulonefritis endocapilar y/o extracapilar, activa y/o crónica que involucra $\geq 50\%$ de todos los glomérulos observados, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales y usualmente con alteraciones mesangiales. En la

determinación del porcentaje global de los glomérulos afectados, tanto la proliferación y las cicatrices glomerulares deben tomarse en cuenta. En las formas activas, las lesiones endocapilares son típicamente proliferativas, pero pueden presentarse en depósitos subendoteliales de tipo asas de alambre sin proliferación endocapilar.

Características clínicas: La clase IV está asociada con la presentación más severa a nivel renal. Típicamente los pacientes tienen marcadores serológicos activos incluyendo títulos elevados de anti-DNA e hipocomplementemia. Cerca del 75% tienen alteraciones en el sedimento. La hipertensión es común y la proteinuria es casi universal en rango nefrótico en más del 50% de los individuos. La insuficiencia renal, sin embargo, es detectable en casi más de la mitad casos midiendo la tasa de filtrado glomerular, aunque los niveles de creatinina pueden encontrarse en parámetros normales.

Hallazgos en la biopsia renal: Nefritis lúpica activa proliferativa difusa con infiltración de leucocitos, asas de alambre y trombos hialinos, cuerpos de hematoxilina y lesiones necrozantes y semilunas en combinaciones variables. En algunos casos, tienen características membranoproliferativas con interposición mesangial y duplicación de la membrana basal glomerular. El término “nefritis lúpica difusa” fue utilizado en lugar de nefritis lúpica proliferativa difusa para encasillar las lesiones endocapilares así como las asas de alambre extensas que no pueden estar acompañadas por proliferación endocapilar.

La clase IV es subclasificada en nefritis lúpica segmentaria difusa (clase IV-S) si >50% de los glomérulos afectados muestran lesiones segmentarias o nefritis lúpica global difusa (clase IV-G) si >50% de los glomérulos afectados muestran lesiones globales.

Los casos con lesiones crónicas proliferativas típicamente progresan a glomeruloesclerosis segmentaria o global. Las características residuales de la proliferación subyacente (hipercelularidad, cambios membranoproliferativos o semilunas fibrosas) pueden ser identificadas en glomérulos cicatrizados. Las lesiones proliferativas crónicas deben distinguirse siempre que sea posible de cicatrices glomerulares inespecíficas debido a mecanismos no inflamatorios de progresión de la enfermedad, obsolescencia glomerular relacionada a la edad o aterosclerosis hipertensiva, todas las cuales no se evidencia la proliferación subyacente.

El porcentaje de glomérulos con lesiones proliferativas agudas y crónicas se determina, y la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoides y/o semilunas celulares es evaluada. La clase IV con lesiones puramente activas son designadas como clase IV (A), los casos con lesiones crónicas exclusivamente son designadas como clase IV (C) y aquellas que tienen características mixtas son designadas como clase IV (A/C).

El grado de daño tubulointersticial agudo y crónico generalmente correlaciona con la severidad de los cambios glomerulares agudos y crónicos. El lupus relacionado a enfermedad vascular es más común en la clase IV que en otras clases.

La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica revelan depósitos subendoteliales difusos segmentarios o globales en la pared pericapilar y depósitos mesangiales. Como en la clase III, los depósitos subepiteliales dispersos no son comunes en la enfermedad de clase IV. Si los depósitos subepiteliales afectan >50% de la superficie glomerular en al menos 50% de los glomérulos, un diagnóstico agregado es nefritis lúpica membranosa (clase V).

Los depósitos inmunes tubulointersticiales y vasculares no son comunes en la clase IV. Casos raros de nefritis lúpica difusa muestran depósitos inmunes dispersos de acuerdo con el grado de lesiones necrozantes observadas en la microscopía de luz. Estos casos recuerdan a glomerulonefritis pauciinmune y algunos relacionados patogenéticamente con ANCA.

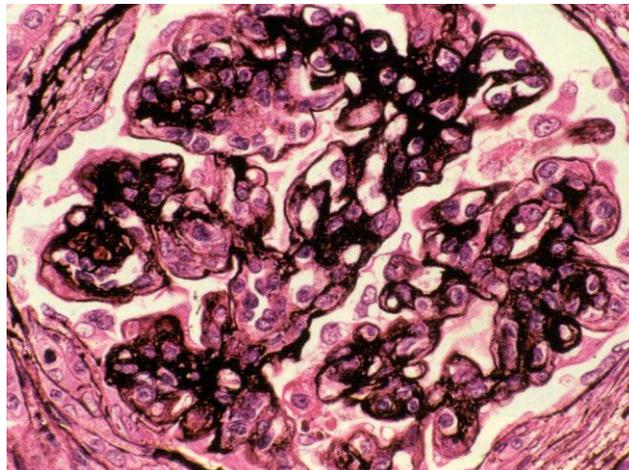


Figura 14. Nefritis lúpica clase IV. Variante membranoproliferativa con atenuación lobular, expansión mesangial y duplicación de la membrana basal glomerular.

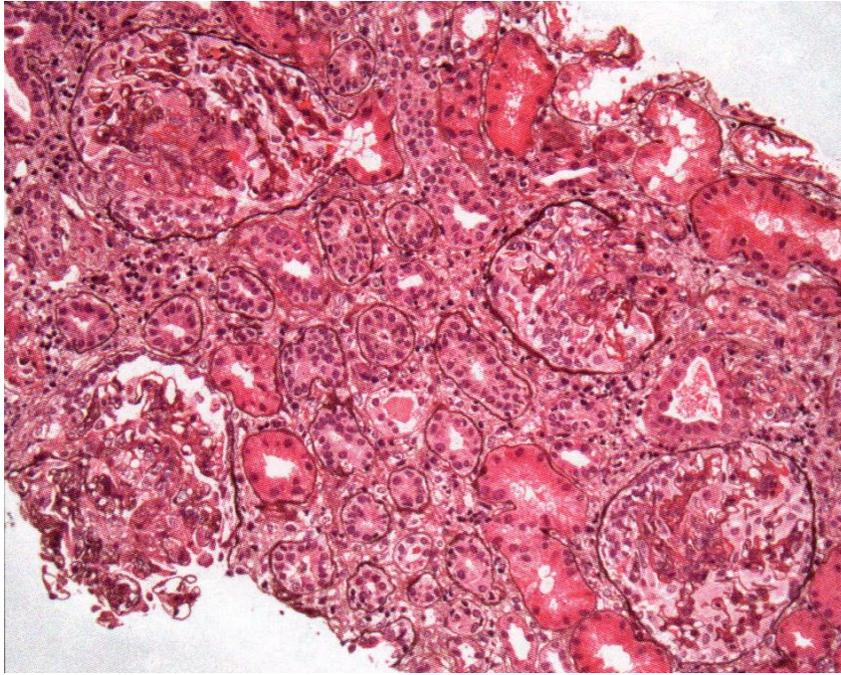


Figura 15. Nefritis lúpica clase IV-S. Se observa una distribución difusa y segmentaria de semilunas, las cuales afectan más del 50% del total del glomérulo en esta biopsia.

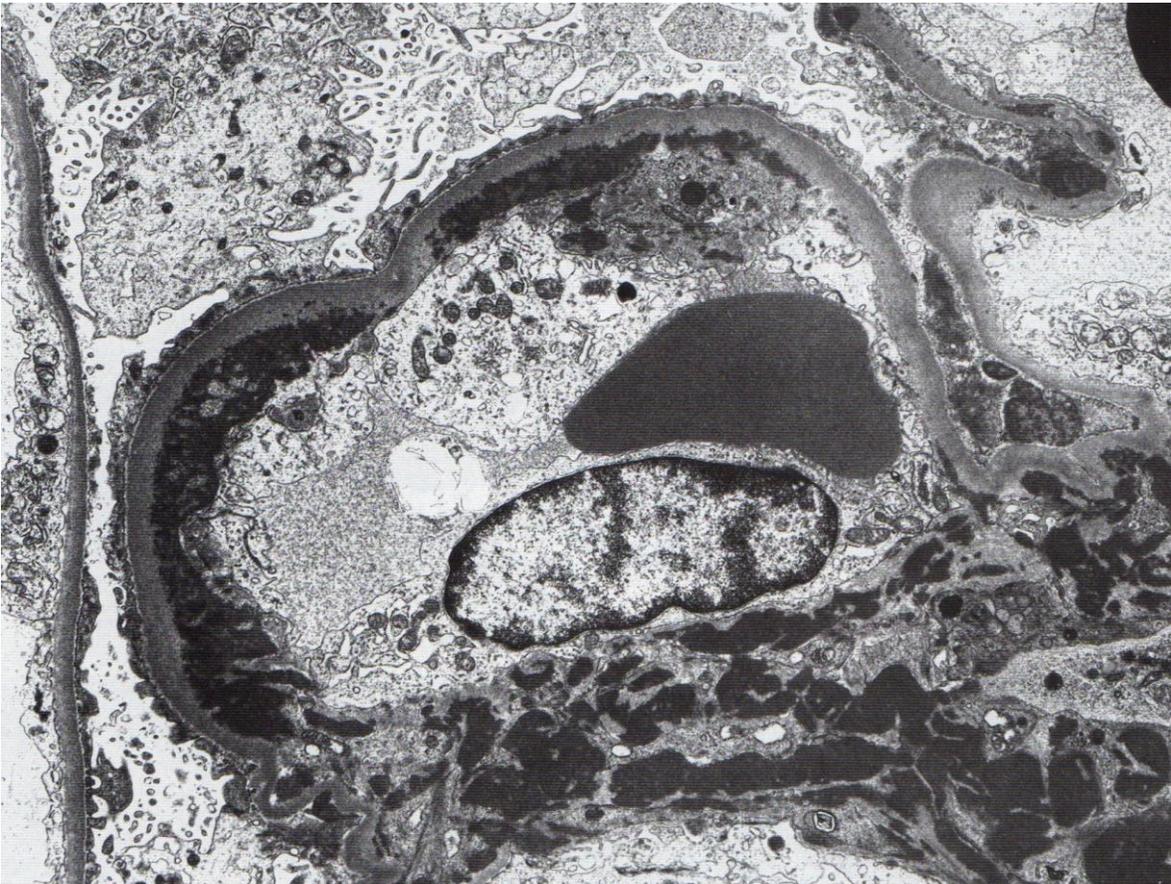


Figura 16. Nefritis lúpica clase IV-G. La microscopía electrónica muestra depósitos subendoteliales largos electrón denso junto a numerosos depósitos mesangiales. Se observan pocos depósitos subepiteliales.

Diagnósticos diferenciales: Incluye nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Shönlein, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefritis crioglobulinémica, glomerulonefritis postinfecciosa aguda, glomerulonefritis postinfecciosa. La inmunofluorescencia en “casa llena”, con mayor intensidad en C1q, depósitos extraglomerulares y abundantes inclusiones tubuloreticulares endoteliales son características a favor del diagnóstico de nefritis lúpica difusa.

Clase V (nefritis lúpica membranosa)

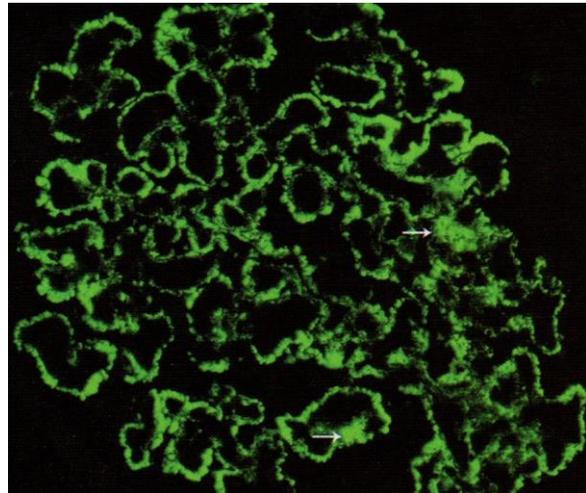
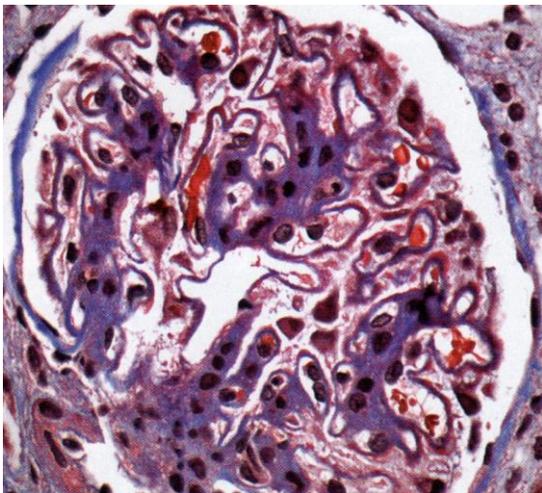
Definición: La clase V se define como la presencia de depósitos continuos subepiteliales globales o segmentarios observados por microscopía de luz y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica con o sin alteraciones mesangiales.

Características clínicas: La clase V típicamente se presenta con proteinuria masiva y síndrome nefrótico. Sin embargo más del 40% tienen proteinuria subnefrótica (<3g/día) y más del 20% tiene <1g/día de proteinuria al momento de la biopsia. La hematuria es detectable en alrededor de la mitad de los pacientes. Los marcadores serológicos activos, la hipertensión y la insuficiencia renal son menos comunes que en la nefritis lúpica clase III o clase IV. Aproximadamente 50% tienen hipocomplementemia. La insuficiencia renal y las alteraciones del sedimento son más comunes en combinación con nefritis lúpica proliferativa endocapilar y membranosa que en las formas membranosas puras. Los pacientes con nefritis lúpica membranosa tienen riesgo de desarrollar trombosis de la vena renal y embolia pulmonar.

Es conocido que los pacientes con nefritis lúpica membranosa difieren significativamente de las clases proliferativas III y IV en relación con la presencia de los marcadores serológicos y la enfermedad multisistémica. Más de un tercio de los pacientes con nefritis lúpica clase V presentan enfermedad renal aislada antes de presentar otras manifestaciones sistémicas, y algunas veces inicialmente pueden ser ANA negativo.

Hallazgos en la biopsia renal: Se observan depósitos inmunes continuos subendoteliales global o segmentario en la pared capilar. En tempranos, puede no observarse el engrosamiento de la pared capilar por microscopía de luz. A medida que las lesiones evolucionan, el engrosamiento de la membrana basal glomerular se debe a la formación de espículas. Las lesiones tardías pueden mostrarse con vacuolización de las membranas

basales acompañado de la incorporación de los depósitos inmunes por la formación de una neomembrana. Muchos tipos, pero no todos, de la nefritis lúpica clase V muestra alteraciones mesangiales (hipercelularidad y/o depósitos inmunes). Se puede apreciar en la inmunofluorescencia y microscopía electrónica pequeños depósitos subendoteliales. Sin embargo, si los depósitos subendoteliales son medibles o visibles por microscopía de luz, un diagnóstico agregado es la nefritis lúpica clase III o Clase IV dependiendo del porcentaje de glomerulos afectados. Ya que la nefritis lúpica membranosa evoluciona a la cronicidad, puede desarrollarse glomerulosclerosis segmentaria o global sin superposición de una clase proliferativa.



Figuras 17 y 18. Nefritis lúpica clase V. A la izquierda, en tinción tricrómica se encuentran depósitos rojos subepiteliales contrastando con la membrana basal glomerular teñida de azul. A la derecha se encuentran depósitos granulares subepiteliales de lambda con depósitos mesangiales segmentarios (flechas) por inmunofluorescencia.

La coexistencia de las lesiones proliferativas (tanto focal o difusa) en la nefritis lúpica membranosa se designa Clase III + V o Clase IV + V.

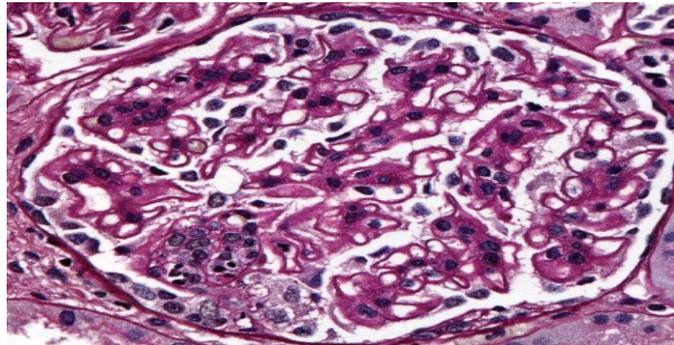


Figura 19. Nefritis lúpica clase III + V. Se observa hiper celularidad endocapilar segmentaria con una pequeña semiluna rodeando. La pared del capilar glomerular parece gruesa con aspecto rígido.

Así como en la glomerulonefritis membranosa primaria, la apariencia ultraestructural de los depósitos evolucionan con el tiempo, con los hallazgos tempranos de los depósitos subepiteliales seguidos de la formación de espículas en la membrana basal glomerular, incorporación de los depósitos dentro de una nueva capa de membrana basal y reabsorción de depósitos. En estadios tardíos, puede ser difícil identificar los depósitos por inmunofluorescencia y microscopía electrónica; solo las secuelas morfológicas en el remodelamiento de la membrana basal, espículas y vacuolizaciones internas en sitios de reabsorción de depósitos proveen evidencia de una lesión membranosa antigua.

Las características en la biopsia renal de la trombosis de la vena renal incluyen eritrocitos y congestión por neutrófilos dentro del capilar glomerular, trombos de fibrina glomerulares focales y edema intersticial difuso. La trombosis crónica de la vena renal puede generar una atrofia tubular severa difusa y fibrosis intersticial proporcional al grado de glomeruloesclerosis.

Diagnóstico diferencial: Este incluye glomerulonefritis membranosa idiopática y otras causas secundarias incluyendo reacción a fármacos, infecciones y neoplasias. Ya que la nefritis lúpica membranosa puede presentarse previo al desarrollo de otras evidencias clínicas y serológicas de lupus eritematoso, la diferenciación de la glomerulonefritis membranosa idiopática llega ser un problema común. Las características patológicas a favor de la nefritis lúpica membranosa, sola o combinada, incluyen la hiper celularidad mesangial, depósitos inmunes mesangiales, tinción en “casa llena” a la

inmunofluorescencia, positividad para C1q, depósitos pequeños subendotelial, depósitos extraglomerulares e inclusiones endoteliales tubuloreticulares.

Clase VI (Nefritis lúpica esclerosada avanzada)

Definición: Se define como la presencia de cicatrices extensas glomerulares con $\geq 90\%$ de glomeruloesclerosis global y actividad no residual.

Características clínicas: Son comunes la insuficiencia renal e hipertensión. Muchos pacientes tienen inactividad serológica pero pueden persistir con microhematuria y un grado bajo de proteinuria. Mucho de los casos de la nefritis lúpica clase VI representan la fase terminal de la nefritis lúpica clase III o IV proliferativa. También puede asociarse a un solo episodio de nefritis extremadamente proliferativa o, más frecuente, ataques repetidos de nefritis proliferativa que no respondieron a la terapia. La progresión de la nefritis lúpica clase V también puede evolucionar a la clase VI.

Hallazgos en la biopsia renal: Por definición al menos el 90% de los glomérulos se encuentran esclerosados. La mayoría de las glomeruloesclerosis son globales, aunque pueden presentarse cicatrices segmentarias. Puede haber hiper celularidad mesangial residual, engrosamiento de las membranas basales glomerulares o semilunas fibrosas antiguas con ruptura de la cápsula de Bowman. Usualmente puede encontrarse atrofia tubular, fibrosis intersticial y aterosclerosis. La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica pueden revelar depósitos inmunes residuales en glomérulos esclerosados, en el tubulointersticio y en las paredes vasculares.

Diagnóstico diferencial: Incluye cualquier causa de enfermedad renal crónica asociada con glomeruloesclerosis avanzada. Los hallazgos patológicos de los depósitos inmunes residuales, ANA tisular y las inclusiones endoteliales tubuloreticulares apoyan el diagnóstico de nefritis lúpica esclerosada avanzada. Cuando estas características están ausentes, una historia clínica de lupus y reportes de biopsia renal previas con nefritis lúpica activa apoyan el diagnóstico.

Índices de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica

La clasificación semicuantitativa de las características patológicas del daño activo y crónico puede proporcionar información útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad.

El índice de actividad de NIH es calculada por puntaje semicuantitativo de seis características histopatológicas (incluyendo proliferación endocapilar, infiltración glomerular por neutrófilos, depósitos en asas de alambre, necrosis fibrinoide y cariorrexis, semilunas celulares e inflamación intersticial) en la escala de 0 a 3+. Las semilunas y la necrosis fibrinoide tienen un doble peso ya que se consideran marcadores de mayor severidad de la enfermedad. La suma de cada uno de los parámetros expresa un índice de actividad histológica del 0 al 24. El índice de cronicidad de NIH se obtiene de la suma de los cuatro criterios, cada uno en escala del 0-3+, incluyendo glomeruloesclerosis, semilunas fibrosas, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Aunque hay un debate acerca de la reproducibilidad y el valor predictivo de estos índices, una combinación de alta actividad /índice de actividad >7) y un índice de cronicidad elevado (índice de cronicidad >3) correlaciona con mal pronóstico.

La clasificación de la ISN/RPS recomienda estadificar semicuantitativamente y reportar los marcadores de severidad glomerular de la actividad y cronicidad de la enfermedad. Los marcadores de actividad incluyen semilunas celulares o fibrocelulares, necrosis fibrinoide, cariorrexis, infiltración leucocitaria glomerular, hiper celularidad endocapilar, ruptura de la membrana basal glomerular, depósitos subendoteliales visibles por microscopía de luz (lesiones en asas de alambre) y trombos hialinos. Los marcadores de cronicidad incluyen glomeruloesclerosis global o segmentaria, semilunas fibrosas y adhesiones fibrosas. Otras características histopatológicas que pueden correlacionar con el pronóstico incluyen la intensidad de la tinción a la inmunofluorescencia, inflamación tubulointersticial, infiltrado por macrófagos, atrofia tubular, fibrosis intersticial y aterosclerosis.

Otros hallazgos histopatológicos en la biopsia renal de lupus eritematoso

Lesiones tubulointersticiales

El daño tubulointersticial es común en la nefritis lúpica y usualmente correlaciona con el grado de daño glomerular. En el contexto de la proteinuria en rango nefrótico, los túbulos proximales pueden mostrar vacuolas lipídicas citoplasmáticas y reabsorción material proteináceo. El daño agudo en el túbulo proximal, caracterizado por pérdida del borde en cepillo, alargamiento del núcleo, nucléolos prominentes, figuras mitóticas y simplificación del citoplasma o denudamiento, es común en casos de nefritis lúpica activa clase III y clase IV. Pueden encontrarse cilindros eritrocitarios, especialmente en la nefritis lúpica proliferativa activa. El edema y la inflamación intersticial son hallazgos frecuentes en la nefritis lúpica proliferativa severa y puede acompañarse por depósitos inmunes tubulointersticiales (generalmente IgG y complemento) en más del 50% de los casos. Los depósitos pueden involucrar la membrana basal tubular, paredes capilares y/o colágeno intersticial.

Ocasionalmente los casos de nefritis tubulointersticial con complejos inmunes asociados sin evidencia de enfermedad glomerular han sido reportados. La atrofia tubular y la fibrosis intersticial son marcadores de daño renal crónico. La severidad de la inflamación tubulointersticial correlaciona con el grado de insuficiencia renal y la extensión de la atrofia tubular como un buen predictor del pronóstico renal.

Lesiones vasculares

Algunas de las lesiones vasculares tienen importancia clínica e implicación pronóstico. Las lesiones vasculares que se aprecian en la biopsia renal consisten en aterosclerosis y arterioesclerosis. Esto puede estar relacionado con la edad y/o hipertensión y contribuye con la severidad de la enfermedad y pronóstico.

Los depósitos inmunes vasculares no complicados son altamente característicos de la nefritis lúpica. Estos se encuentran comúnmente asociados con la clase III y la clase IV pero pueden ser vistos en cualquier clase. A la inmunofluorescencia típicamente se encuentra IgG granular, con o sin IgM, IgA, C3 y C1q en la íntima o medias de arterias y arteriolas.

La vasculopatía lúpica se define como la presencia en la microscopía de luz de eosinófilos, material fibrinoide, comúnmente en arteriolas, que frecuentemente estrecha u ocluye el

lumen vascular y puede estar acompañado por necrosis de los miocitos medial y células endoteliales. Es importante que no hay evidencia de la presencia de inflamación en las paredes vasculares por lo que la designación de vasculopatía se prefiere a vasculitis. Estos depósitos se tiñen para IgG, complemento y fibrina, indicando la combinación de depósitos inmunes y coagulación intravascular. La lesión más frecuentemente encontrada en casos de nefritis lúpica activa severa de clase IV y conlleva a un pobre pronóstico. Los pacientes frecuentemente cursan con hipertensión severa y desarrollan falla renal rápidamente progresiva.

La arteritis necrozante es rara en lupus eritematoso. Esta puede ser una afección renal limitada al riñón o asociada a una vasculitis sistémica. Las paredes vasculares demuestran necrosis fibrinoide e infiltración de células inflamatorias recordando a la poliangitis microscópica. Los depósitos inmunes pueden o no ser identificados por inmunofluorescencia o microscopía electrónica. Estas lesiones pueden complicar cualquier clase de nefritis lúpica.

La microangiopatía trombótica en pacientes con lupus ocurre en una variedad de presentaciones incluyendo nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos/anticoagulante lúpico sobrepuesta con esclerosis sistémica, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica. En los estudios de laboratorio pueden encontrarse anticoagulante lúpico positivo, anticuerpos antifosfolípidos o autoanticuerpos contra la proteasa del factor de von Willebrand. La microangiopatía trombótica se caracteriza por trombos de fibrina que envuelven las pequeñas arterias, arteriolas y/o capilares glomerulares. Además, los glomérulos pueden mostrar necrosis capilar, ensanchamiento del subendotelio y mesangiolisis, y los vasos arteriales pueden mostrar edema mucoide de la íntima, con fragmentos atrapados de eritrocitos y necrosis fibrinoide^{22, 23}.

Diagnóstico

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico fueron desarrollados en 1971, revisados en 1982 y nuevamente revisados en 1997. Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) fueron desarrollados

con estudios clínicos de lupus para asegurar que los casos reportados en la literatura tienen la enfermedad.

Aunque la clasificación del ACR puede incluso ser utilizado como una herramienta diagnóstica, hay muchas advertencias en su propósito para el diagnóstico. Estos criterios fueron desarrollados y validados por la clasificación de los pacientes con una enfermedad bien establecida de pacientes y puede excluir pacientes con enfermedad temprana o enfermedad limitada a pocos órganos. La sensibilidad de los pacientes con etapas tempranas de la enfermedad puede ser muy baja. Algunos sistemas pueden estar sobre representadas; las manifestaciones mucocutáneas, por ejemplo están representadas por cuatro criterios (fotosensibilidad, rash malar, lesiones discoides y úlceras orales). Todas las características incluidas en los criterios de clasificación contribuyen de igual manera en la sensibilidad y especificidad sin que cada criterio tenga un peso. Por lo tanto, los estudios y la experiencia han demostrado que los criterios así como la evidencia objetiva de daño renal (proteinuria significativa, sedimento activo urinario o biopsia renal con evidencia de nefritis lúpica), rash discoide y las citopenias son más útiles en establecer el diagnóstico de lupus eritematoso que los otros criterios.

Ya que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad la cual su curso es caracterizado por un involucro periódico de órganos y sistemas uno tras otro, es aparente que los pacientes deben tener la enfermedad por años antes de llenar los criterios de clasificación.

Índice de actividad

Muchos índices de actividad validados globales y órgano-específico son ampliamente usados en la evaluación de los pacientes con lupus eritematoso (Urowitz y Gladman en 1998). Estas incluyen la European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), la British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), la Lupus Activity Measure y la SLE Disease Activity Index (SLEDAI). Estos índices han sido desarrollados en el contexto de estudios longitudinales observacionales y se han mostrado ser fuertes predictores de daño y mortalidad, reflejando la actividad de la enfermedad.

Cronicidad e índice de daño

El índice de daño del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology es un instrumento validado específicamente designado para determinar el daño en el lupus eritematoso sistémico. El daño puede ser debido a la enfermedad por sí misma o a la terapia farmacológica. El índice registra el daño en 12 órganos o sistemas. No hay ningún índice que mida los daños causados por drogas en el lupus en este momento. Los cambios deben estar presentes en por lo menos 6 meses y comprobados clínicamente o por simple investigación. Algunos estudios han mostrado que la adquisición temprana del daño es un signo de mal pronóstico.

Pruebas serológicas

Anticuerpos antinucleares (AAN). El ensayo AAN es una prueba ideal por su sensibilidad (95% cuando se usan cultivos de células humanas como sustrato) y simplicidad. La entidad de "lupus AAN negativo" descrito hace años está usualmente asociada con la presencia de otros autoanticuerpos citoplasmáticos como anti-Ro, (SS-A) y proteínas anti-ribosomales P. La especificidad de AAN en el lupus es baja, desde que se encontraron en muchas otras condiciones como esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, infecciones, neoplasias y en asociación con algunas drogas. También, en algunos pacientes sanos se puede encontrar AAN positivo. La formación de los AAN son dependientes de la edad; se estima que 10-35% de individuos mayores a 65 años de edad tienen AAN positivo. Sin embargo, los títulos son generalmente bajos (<1:40) que en aquellos con enfermedades sistémicas. En contraste con el valor predictivo de baja positividad de AAN, los pacientes con una prueba negativa tienen menos del 3% de padecer lupus eritematoso; así, un resultado negativo de AAN es de utilidad para excluir el diagnóstico de lupus. Sin embargo, en presencia de las características clínicas típicas, un resultado negativo de AAN no excluye el diagnóstico.

Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENAs). El nucleosoma –un complejo de histonas y DNA- fueron los primeros autoantígenos identificados. Los autoanticuerpos DNA monocatenarios (ssDNA) y las histonas individuales son comunes en el lupus tanto como el lupus inducido por drogas. Los anticuerpos de doble cadena (ds) DNA son encontrados en 70% de los pacientes lúpicos en algún punto del curso de la enfermedad y son 95%

específicos para lupus eritematoso, haciendo de ellos un marcador de la enfermedad valorable. Los anticuerpos anti-Smith son detectados en 10-30% y su presencia es patognomónica de lupus eritematoso.

Marcadores pronósticos y el rol de los anticuerpos

Los títulos séricos de los anticuerpos anti-dsDNA han sido relacionados con la nefritis lúpica, progresión al estadio terminal de la enfermedad renal y un incremento en la severidad de la enfermedad, daño o sobrevida pobre.

Los anticuerpos antifosfolípidos son fuertemente asociados con las características del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (trombosis venosa, pérdida fetal, trombocitopenia), compromiso neurológico (sistema nervioso central específicamente accidente cerebrovascular), nefritis lúpica severa y muerte. Los anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) han sido asociados con lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito en niños de madres seropositivas. Los anticuerpos anti-Ro/La/Sm/RNP han sido asociados con involucro mucocutáneo y nefropatía severa.

Diagnóstico: presentación típica y atípica

El diagnóstico de lupus eritematoso requiere la integración de los síntomas del paciente, hallazgos en la exploración física y los reportes de los estudios de laboratorio. La presencia de una o más de estas características o el compromiso de al menos dos diferentes órganos en mujeres jóvenes deberá siempre aumentara la posibilidad de lupus.

Sin embargo muchas de estas características no son exclusivas del lupus y pueden presentarse en infecciones, enfermedades metabólicas, malignidad y otras enfermedades reumáticas sistémicas⁵.

La heterogeneidad clínica de la enfermedad obligó a establecer 11 criterios, necesariamente 4 criterios para el diagnóstico formal de lupus eritematoso sistémico. El compromiso de los órganos y tejidos vitales, como cerebro, sangre y riñón en muchos pacientes, en su mayoría son mujeres en edad reproductiva, por lo que exige el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapias efectivas¹².

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de otras enfermedades poliarticulares que afectan a mujeres jóvenes, como la artritis reumatoide o la enfermedad de Still no es tan sencillo en sus estadios iniciales. Otras enfermedades a considerarse incluyen enfermedades del tejido conectivo indiferenciadas como el síndrome de Sjögren primario, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, fibromialgia con AAN positivo, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus inducido por drogas y la enfermedad tiroidea autoinmune. Los pacientes que presentan fiebre o esplenomegalia/linfadenopatía deben ser diferenciados las enfermedades infecciosas o linfoma. En pacientes febriles con lupus ya diagnosticada con leucocitosis, neutrofilia y escalofríos y niveles normales de anticuerpos anti-DNA orientan a un proceso infeccioso. Los pacientes con el diagnóstico o sospecha de lupus eritematoso con linfadenopatía predominante, esplenomegalia masiva o expansión monoclonal de células B CD19+/CD22+ deberá aumentar la sospecha de linfoma no Hodgkin. Los pacientes con la presencia de sintomatología neurológica, infecciones, accidentes cerebrovasculares o enfermedades neurológicas inmunes deberán ser consideradas entidades como esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré. Finalmente en pacientes con síndrome de pulmón-riñón, deberá diferenciarse síndrome de Goodpasture o vasculitis ANCA positivo. El diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis incluye glomerulonefritis post-infecciosa (post estreptocócica, estafilocócica, endocarditis bacteriana subaguda o hepatitis C), glomerulonefritis membranoproliferativa o vasculitis renal (asociado con ANCA o anti-MBG) ¹⁴.

Tratamiento

Aunque han habido muchas pruebas aleatorizadas comparando varios tratamientos, el óptimo tratamiento en pacientes con nefritis lúpica queda por dilucidar.

Sin tratamiento, el pronóstico es pobre especialmente en la nefritis lúpica proliferativa. Los pacientes con nefritis lúpica clase IV de la OMS tienen un reporte de supervivencia a cinco años del 17% sin terapia inmunosupresora intensiva. El régimen de ciclofosfamida concomitante con corticoesteroides muestra una supervivencia de 90% en algunos casos. Aunque la remisión es inducida en una proporción significativa de pacientes, el riesgo de recaída es considerablemente alta y ha sido reportada en rangos del 18 a 46%.

De acuerdo con las guías del Colegio Americano de Reumatología del 2012 para el manejo de la nefritis lúpica no hay un consenso exacto para definir remisión, activación y respuesta. En algunos estudios la remisión se definió como la presencia de menos de 10 eritrocitos por campo de alto poder y una proteinuria menor a 1g en orina de 24 horas, en ausencia de niveles de creatinina al doble.

Los hallazgos en la biopsia renal son esenciales para el tratamiento dirigido. La terapia inmunosupresora es recomendada en pacientes con nefritis lúpica focal o difusa y en algunos pacientes con nefritis lúpica membranosa, especialmente en aquellos con síndrome nefrótico, y con elevados niveles de creatinina y enfermedad proliferativa recurrente. La hipertensión debe ser manejada agresivamente y los pacientes con proteinuria deberán recibir manejo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tratamiento de la clase I y clase II de la nefritis lúpica

Los pacientes con nefritis lúpica clase I generalmente tienen buen pronóstico. La estrategia de tratamiento consiste en una monitorización regular de la actividad de la enfermedad y un control óptimo de la presión sanguínea. Los pacientes con nefritis lúpica clase II con proteinuria <1g/día puede encontrarse como manifestación extrarrenal del lupus. Aquellos pacientes con proteinuria <3g/día son tratados con corticoesteroides o inhibidores de la calcineurina, parecido a los pacientes con lesión glomerular mínima. El riesgo más bajo para la progresión a enfermedad renal crónica fue encontrado en estos pacientes, en quienes su presión arterial se mantuvo en un rango de 110-129mmHg, especialmente con la presencia de proteinuria >1g/día. Un incremento en el riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica son las cifras tensionales por arriba de 130mmHg. Estos pacientes responden bien al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, estos agentes no solo mantienen la presión arterial menor a 130/80mmH sino que además reducen la proteinuria.

Tratamiento de la clase III y IV o nefritis lúpica proliferativa

Representan las formas más severas de la nefritis lúpica y requiere un manejo agresivo para prevenir la progresión de la falla renal y minimizar la morbilidad y mortalidad asociada.

El tratamiento consiste en una fase de inducción y otra de mantenimiento. La respuesta parcial al tratamiento se define como un incremento de hasta 25% de la tasa de filtración estimada en relación a la tasa de filtración al inicio del tratamiento, reducción del 50% de la proteinuria y ausencia de anormalidades en el sedimento urinario. La respuesta completa se define como la tasa de filtración glomerular estimada $>90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, una reducción de $<50\%$ de la relación proteinuria/creatininuria y sedimento urinario normal. El rango de duración la fase de inducción en muchos estudios ha sido de 3-6 meses con una fase de mantenimiento variable de entre 2-3 años. La media de remisión es de aproximadamente 10 meses.

Terapia de inducción

Consisten en la administración de potentes inmunosupresores para lograr la remisión. Está indicado en pacientes con nefritis lúpica difusa de moderada a severa proliferativa. Las recomendaciones de KDIGO, EULAR/ERA-EDTA sugieren que la terapia de inducción incluye glucocorticoides junto con ciclofosfamida o micofenolato de mofetil. Dentro de los tres primeros meses, los pacientes son monitorizados estrechamente. Si hay algún signo de progresión de la enfermedad como aumento en los niveles de creatinina o proteinuria, la terapia inmunosupresora puede ser cambiada.

La terapia esteroidea cuando es usada solo no es efectiva en comparación cuando es combinada con una terapia inmunomoduladora. Un meta análisis encontró que la combinación de ciclofosfamida y los glucocorticoides comparados con glucocorticoides como monoterapia reducen el riesgo de progresión renal.

No hay guías que establezcan la dosis de esteroide oral pero muchos estudios usan el siguiente régimen de inducción: en enfermedad severa: metilprednisolona 500-1000mg a pasar en 30 minutos por tres días continuando con prednisona en forma inicial de 0.5-1mg/kg hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5-10mg/día.

La ciclofosfamida puede darse en dosis altas o dosis bajas. El régimen de dosis altas (protocolo de NHI) incluye: ciclofosfamida $0.5\text{-}1\text{g}/\text{m}^2$ mensualmente por 6-7 meses seguido por la administración trimestral de la misma dosis. De manera alternativa, el régimen de dosis bajas (Euro-lupus) el cual consiste en la aplicación de ciclofosfamida $0.5\text{g}/\text{m}^2$ (seis

pulsos bisemanales) por 10 semanas seguido por azatioprina, también puede ser empleado.

El micofenolato de mofetil ha sido encontrado como al menos un equivalente de ciclofosfamida para la terapia de inducción. El Aspreva Lupus Management Study comparó el micofenolato de mofetil con ciclofosfamida en 370 pacientes con nefritis lúpica. Al cabo de 24 semanas, no se encontró diferencia entre estos grupos llegando a la reducción del índice proteinuria/creatininuria menor a tres.

Los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus pueden ser utilizados en pacientes que no toleran las terapias. En un metaanálisis de una población china, se encontró que el tacrolimus parece ser más seguro, más eficaz como alternativa a la ciclofosfamida cuando se usa en la fase de inducción al tratamiento. El tacrolimus fue superior al llegar a la remisión completa con una adecuada tolerancia. Rituximab, un agente anti-CD20, ha sido utilizado en el pasado como terapia de inducción. El estudio LUNAR (Lupus Nephritis Assesment with Rituximab), un estudio multinacional en el 21012, evaluó la eficacia primaria del rituximab cuando se añadía al micofenolato de mofetil y esteroides. Sin embargo no fue estadísticamente significativa la respuesta por lo que se necesitan más estudios para dilucidar el rol del rituximab en la terapia de inducción.

Terapia de inducción multi-targeted

La terapia multi-targeted ha sido diseñado en China para atacar distintos aspectos de la inflamación implicada en la nefritis lúpica. La población estudiada incluía pacientes con reporte de nefritis lúpica por biopsia renal. Fueron comparados el uso de tacrolimus, micofenolato de mofetil y esteroides (en conjunto MDI) contra el uso de ciclofosfamida y esteroides. Este estudio encontró que las dosis bajas el grupo MDI logró la remisión completa dentro de las primeras 24 semanas. Sin embargo, se encontró un incremento en la aparición de los efectos adversos como neumonía, varicela zoster, infecciones de la vía aérea superior, infecciones de piel y de tejidos blandos.

Terapia de mantenimiento

Aproximadamente 50% de los pacientes con nefritis lúpica pueden recaer durante la terapia de inducción, lo cual hace que la terapia de mantenimiento sea esencial para los pacientes con nefritis lúpica severa. La ciclofosfamida era el tratamiento de elección basada en los estudios iniciales del NIH. Sin embargo esta terapia está asociada a la presencia de algunos efectos adversos como infertilidad, alopecia y neoplasias vesicales.

En el 2004 se evaluaron pacientes tratados con la terapia de inducción a base de ciclofosfamida, seguida de la terapia de mantenimiento con ciclofosfamida intravenosa o azatioprina oral o micofenolato oral. A los 59 pacientes se les administró siete bolos (mensuales) de ciclofosfamida intravenosa y se asignó aleatoriamente una de las terapias de mantenimiento. Los resultados mostraron que los pacientes manejados con micofenolato y azatioprina tenían un riesgo más elevado para enfermedad renal crónica o muerte en comparación con los pacientes manejados con ciclofosfamida como terapia de mantenimiento. Otro meta análisis demostró al comparar azatioprina con micofenolato de mofetil que no hay diferencia significativa en la mortalidad o en la progresión hacia la enfermedad renal terminal. Para pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa se encontró que fue más efectivo el micofenolato de mofetil asociado a prednisolona en comparación al régimen de azatioprina y prednisolona. La azatioprina es de elección para mujeres con remisión completa que desean embarazarse en un futuro.

Tratamiento para la nefritis lúpica clase V o membranosa

Los pacientes con proteinuria subnefrótica y una nefritis lúpica membranosa pura tienen buen pronóstico en cuanto a las opciones de tratamiento. Los pacientes con lesión membranosa pura son raros. Los pacientes con nefritis lúpica membranosa con proteinuria en rango nefrótico tienen buena respuesta con el uso de esteroides añadiendo inmunosupresores como ciclosporina o ciclofosfamida.

Terapias biológicas

Belimumab. Es un anticuerpo monoclonal en contra de los factores activadores de las células B y estimuladores de los linfocitos, que es una citoquina y al ser inhibida provoca

una reducción en los linfocitos CD20 y acorta la vida media de las células plasmáticas. Se ha encontrado que es efectivo en la reactivación lúpica y enfermedad grave.

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico en contra de CD20. Puede tener un rol importante en el manejo de los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento. En algunos estudios que se hicieron en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento mostraron que rituximab fue particularmente efecto en pacientes con diferentes patrones histológicos (membranosa-proliferativa) ²⁴.

Pronóstico, mortalidad, morbilidad y comorbilidades

Pronóstico

Aunque los esquemas de tratamiento del lupus han mejorado la sobrevida dramáticamente, la remisión prolongada y completa –definida como la ausencia de la evidencia clínica y bioquímico por 5 años de la enfermedad activa y sin tratamiento- has permanecido exclusivo para muchos pacientes. La incidencia de su activación está estimada a 0.65 por paciente/año del seguimiento. Además, un número significativo de pacientes (10-20% según la referencia de los centros de tercer nivel de atención) no responden adecuadamente a las terapias inmunosupresoras.

Morbilidad, comorbilidades y mortalidad

En el lupus, la morbilidad relacionada al tratamiento no es fácilmente separable de la morbilidad relacionada con la enfermedad. La incidencia de la admisión hospitalaria para pacientes con lupus es de 0.69 admisiones por paciente/año.

Infecciones. Las infecciones aportan 20-50% de todas las muertes por lupus. La susceptibilidad a las infecciones puede ser debido a la disregulación inmunológica y factores terapéuticos, particularmente las altas dosis de glucocorticoides e inmunosupresores. Se describen una serie de agentes etiológicos en pacientes con lupus incluyendo bacterianos, virales, fúngicos, parasitarios y por micobacterias así como compromiso a nivel respiratorio, urinario y del sistema nervioso central, entre los más

frecuentes. Los factores de riesgo para infecciones incluyen el incremento en la actividad lúpica clínica/serológica, involucro de órganos principales como riñones y pulmones, linfopenia, neutropenia persistente $<1000/\text{mm}^3$, hipoalbuminemia, altas dosis de corticoesteroides y principalmente el uso de fármacos citotóxicos (como ciclosporina y azatioprina).

Malignidad. Las neoplasias hematológicas (particularmente el linfoma no Hodgkin) y el cáncer cervical y de pulmón son más frecuentes en pacientes lúpicos en comparación con pacientes sanos¹⁴.

Justificación

La expresión clínica del lupus eritematoso es una entidad con un gran impacto biopsicosocial en la edad pediátrica, el cual es de presentación muy variable y puede confundirse con distintas enfermedades. Debido a los escasos datos en el lupus pediátrico, se sabe muy poco en cuanto a su epidemiología, sus resultados a largo plazo y su manejo específico. Esta investigación se enfoca principalmente en establecer la presentación clínica y su correlación bioquímica e histopatológica en pacientes pediátricos que fueron atendidos en el Centro Médico Nacional Hospital General Dr. Gaudencio González Garza en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016. Además, este estudio puede ser útil para identificar a los pacientes de riesgo y en aquellos con el diagnóstico establecido para detectarla oportunamente a fin de ofrecer un tratamiento específico y por lo tanto mejorar el pronóstico de la función renal.

Planteamiento del problema

La nefritis lúpica es una entidad clínica que puede ser la manifestación inicial de la enfermedad sistémica y en ocasiones puede presentarse como única expresión orgánica. La presencia de la nefritis lúpica cada vez es más frecuente en la edad pediátrica, sin embargo no se encuentra bien definida la correlación clínica, bioquímica e histopatológica.

Pregunta de investigación

- ¿Cuál es la relación entre las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas con los hallazgos histopatológicos en los pacientes pediátricos que fueron atendidos en el Centro Médico Nacional Hospital General Dr. Gaudencio González Garza en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016?

Hipótesis

- Este trabajo por ser retrospectivo y descriptivo no amerita hipótesis.

Objetivos

Objetivo general

- Identificar las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas y la correlación histopatológica de la nefritis lúpica en niños que se atendieron en

el servicio de nefrología pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza IMSS en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de nefritis lúpica en los pacientes del servicio de nefrología pediátrica en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016.
- Identificar la lesión histopatológica más frecuente de la nefritis lúpica en los pacientes del servicio de nefrología pediátrica en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016.

Material y métodos

Diseño del estudio

- Tipo del estudio: retrospectivo y descriptivo.
- Por la medición: longitudinal.
- Por el tipo de intervención: observacional.

Ubicación estado tiempo espacio

Estudio unicéntrico que se realizará en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica en el servicio de Nefrología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero 2014 a diciembre 2016.

Estrategias de Trabajo

1. Se realizará un estudio descriptivo, longitudinal, observacional en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Se realizará la búsqueda de los expedientes que incluyan los siguientes datos
 - a. Edad
 - b. Género
 - c. Antecedentes nefrológicos
 - d. Diagnóstico anatomopatológico: Biopsia renal con resultado anatomopatológico compatible con lupus eritematoso sistémico
 - e. Parámetros bioquímicos
 1. Anticuerpos antinucleares
 2. Anticuerpos DNA

3. Niveles séricos de las fracciones C3 y C4 complemento
 4. Niveles séricos de inmunoglobulinas A, G y M,
 5. Examen de orina
 6. Índice proteinuria/creatininuria
 7. Proteinuria horaria.
3. Se llenará la hoja de captura de datos (Anexo1).
 4. Se analizarán los datos.
 5. Se presentará en gráfica los resultados.
 6. Se harán conclusiones pertinentes de la investigación.

Marco muestral

Población

Pacientes pediátricos derechohabientes del IMSS que cumplieron con los criterios de selección

Sujetos de Estudio

Pacientes pediátricos derechohabientes del IMSS, de ambos géneros, de 1 mes a 16 años con diagnóstico de nefritis lúpica del servicio de Nefrología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero 2014 a diciembre 2016.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes del servicio de nefrología pediátrica con diagnóstico nefritis lúpica.
- Pacientes pediátricos de 1 mes a 16 años.
- Reporte de biopsia renal compatible con nefritis lúpica.
- Género masculino o femenino

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes del servicio de nefrología pediátrica con diagnóstico nefritis lúpica que no cuenten con reporte histopatológico.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que no se encuentren en el censo nominal del servicio de nefrología pediátrica.
- Pacientes mayores a 16 años.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Tamaño de la muestra

No requiere dado que se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo y se incluirán todos los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Unidad de análisis	Escala de medición
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento y al momento del diagnóstico de la enfermedad	Años y meses, al momento del estudio, de acuerdo a la fecha de nacimiento consignada en su expediente clínico.	Cuantitativa continua
Género	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.	Masculino o femenino.	Cualitativa normal, dicotómica.
Anticuerpos antinucleares	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos	Positivo / Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
Anticuerpos anti-DNA	Marcador para el diagnóstico y seguimiento del lupus que utiliza <i>Crithidia luciliae</i> como sustrato ya que este posee un organelo llamado cinetoplasto, una mitocondria grande que contiene DNA de doble cadena, libre de histonas, ADN monocatenario y otros antígenos nucleares de mamíferos.	Positivo / Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina ¹⁹ .	Niveles séricos que se expresan en mg/dl	Cuantitativa continua
Complemento	Sistema de proteínas que permiten la amplificación de la respuesta inmune humoral. C3 y C4.	Niveles séricos que se expresan en mg/dl	Cuantitativa Continua

Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina.	Valor superior a 4mg/m ² /h	Cuantitativa continua
Índice proteinuria/creatininuria	Índice de correlación entre la concentración de proteínas en orina (mg) y la concentración urinaria de creatinina (mg) en una muestra única recogida al azar.	Valor superior a 2.0	Cuantitativa continua
Hematuria	Presencia anormal de hematíes en la orina procedentes del riñón, de las vías urinarias, ya sean visibles a simple vista (hematuria macroscópica) o aparente solo en el análisis de orina (microscópica) ¹⁸ .	Valor superior a 5 eritrocitos por campo.	Cuantitativa continua.
Cilindros urinarios	Estructuras cilíndricas producidas por el riñón que se presentan en la orina generados en los túbulos contorneados distales y colectores y generalmente mantienen su forma y composición a medida que pasan a través del sistema urinario. Estos pueden ser celulares o acelulares ²² .	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Inmunoglobulina A	Proteína plasmática que comprende del 5 al 15% de total de las inmunoglobulinas, se encuentra principalmente en las secreciones de mucosas y son la defensa inicial frente a patógenos.	Niveles séricos que se expresan en mg/dl	Cuantitativa continua
Inmunoglobulina G	Proteína plasmática que comprende el 85% del total de las inmunoglobulinas. Es el principal anticuerpo responsable de la respuesta inmunitaria secundaria.	Niveles séricos que se expresan en mg/dl	Cuantitativa continua
Inmunoglobulina M	Proteína plasmática que comprende el 5-10% del total de las inmunoglobulinas. Es la más eficiente en la fijación del complemento, pudiendo activar la vía clásica con un único pentámero.	Niveles séricos que se expresan en mg/dl	Cuantitativa continua

Clase I (Nefritis lúpica mesangial mínima)	Presencia de glomérulos normales por microscopía de luz con depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia y microscopía electrónica.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Clase II (Nefritis lúpica mesangial proliferativa)	Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado y/o expansión de la matriz mesangial por microscopía de luz con depósitos inmunes mesangiales detectables por inmunofluorescencia y microscopía electrónica.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Clase III (Nefritis lúpica focal)	Glomerulonefritis con endocapilaridad y/o extracapilaridad activa y/o crónica que afecta <50% del total de los glomérulos observados con o sin alteraciones mesangiales.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Clase IV (Nefritis lúpica difusa)	Glomerulonefritis endocapilar y/o extracapilar, activa y/o crónica que involucra $\geq 50\%$ de todos los glomérulos observados, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales y usualmente con alteraciones mesangiales. En la determinación del porcentaje global de los glomérulos afectados, tanto la proliferación y las cicatrices glomerulares deben tomarse en cuenta. En las formas activas, las lesiones endocapilares son típicamente proliferativas, pero pueden presentarse en depósitos subendoteliales de tipo asas de alambre sin proliferación endocapilar.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica

Clase V (nefritis lúpica membranosa)	Presencia de depósitos continuos subepiteliales globales o segmentarios observados por microscopía de luz y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica con o sin alteraciones mesangiales.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica
Clase VI (Nefritis lúpica esclerosada avanzada)	Presencia de cicatrices extensas glomerulares con $\geq 90\%$ de glomeruloesclerosis global y actividad no residual.	Si / No	Cualitativa nominal dicotómica

Análisis de los datos

Análisis estadístico: Se describirán los datos obtenidos serán capturados en paquetería de Windows Office, en hoja Excel ®, analizados con estadística descriptiva, con proporciones, porcentajes, medidas de tendencia central, moda, mediana y media, así como de dispersión y desviación estándar. Los datos se presentarán mediante tablas y gráficas.

Logística

Por las características del estudio se contemplan los siguientes recursos:

Recursos humanos

Investigador principal: Dr. Mario Matos Martínez. Médico adscrito al servicio de Nefrología pediátrica, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Investigador asociado: Dra. Guadalupe del Carmen Escamilla Fernández. Residente de segundo año de Nefrología pediátrica, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recursos materiales

Computadora, impresora, hojas blancas, plumas, copias de la hoja de recolección de datos para la captura de los mismos.

Recursos financieros

No requiere por las características del estudio.

Aspecto ético

- Aunque el estudio se realiza en población vulnerable como menores de edad, el riesgo de la investigación es menor al mínimo ya que sólo se revisarán expedientes clínicos ya que tiene carácter observacional y descriptivo.
- Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y con la Declaración de Helsinki en 1975.
- Los participantes del estudio no tienen beneficio directamente, sin embargo los datos obtenidos serán informados en sesión a los médicos del servicio de nefrología pediátrica.
- El conocimiento de los detalles de identidad de los pacientes quedará restringido a los investigadores locales.

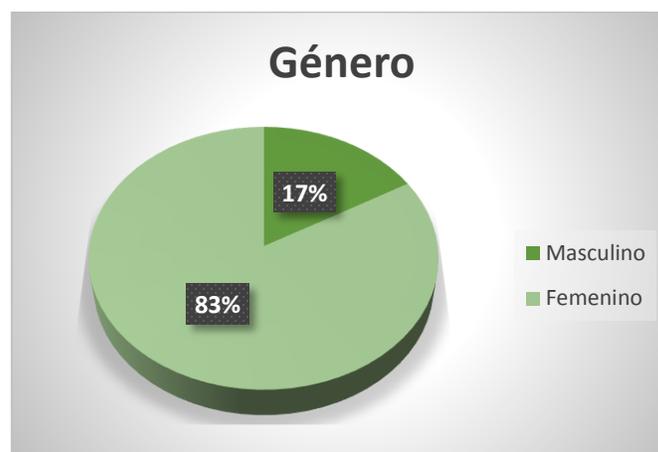
RESULTADOS

De acuerdo con los registros del servicio de nefrología pediátrica en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2016, se llevaron a cabo 160 procedimientos de toma de biopsia renal de los cuales 25 (15.62%) arrojaron el diagnóstico de nefritis lúpica; se incluyeron 24 expedientes con reporte de biopsia renal y se excluyó un caso al no contar con el expediente.

Tabla 4. Edad

<i>Edad</i>	No. de pacientes
4	1
8	1
9	1
10	2
11	4
12	2
13	2
14	8
15	3
<i>Total</i>	24

Gráfico 1. Género



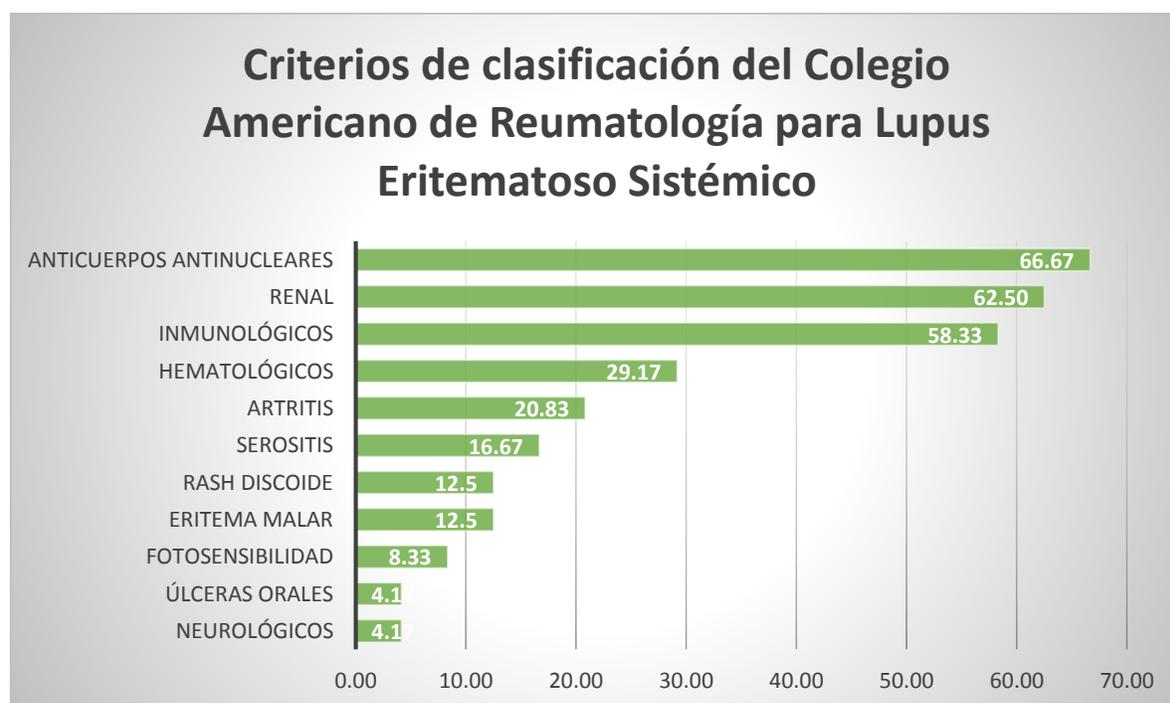
En la tabla 4 se muestra la distribución según la edad: la media de edad fue 12.17 años, mediana 13 años y moda 14 años. De acuerdo al género, 20 pacientes fueron

del género femenino (83%) y 4 del género masculino (17%) con una relación hombre:mujer 1:5.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	n	%	Manifestaciones clínicas	n	%
Pérdida de peso	4	16.67	Náusea	1	4.17
Fiebre	3	12.5	Adinamia	1	4.17
Palidez	3	12.5	Hiporexia	1	4.17
Astenia	2	8.33	Adenomegalias	1	4.17
Cardiovascular	2	8.33	Debilidad muscular	1	4.17
Petequias	2	8.33	Gingivorragia	1	4.17
Fenómeno de Raynaud	2	8.33	Equimosis	1	4.17
Hematomas	1	4.17	Epistaxis	1	4.17
Oftalmológicas	1	4.17	Dolor abdominal	1	4.17
Vértigo	1	4.17			

Gráfico 2. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico.



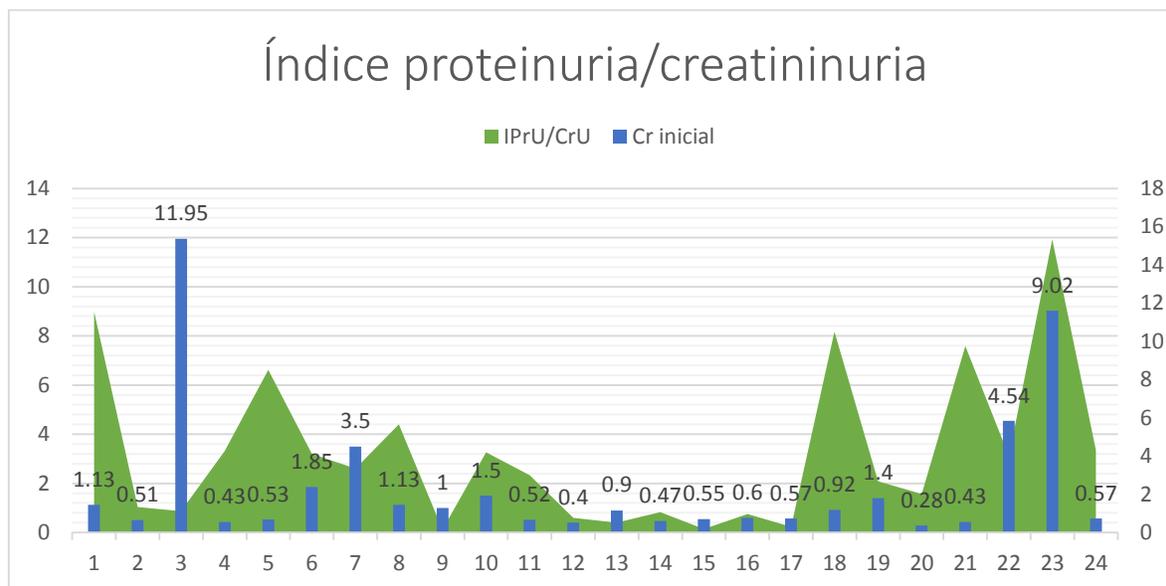
En la tabla 5 se presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes estudiados: 16.67% [n=4] refirió pérdida de peso, 12.5% [n=3] palidez, 12.5% [n=3] fiebre, 8.33% [n=2] petequias, 8.33% [n=2] astenia; 8.33% pacientes presentaron afección cardiovascular (extrasístoles ventriculares y colapso auriculoventricular respectivamente (esta última a su vez presentó fenómeno de Raynaud), 8.33% [n=2] fenómeno de Raynaud; hematomas, vértigo, náuseas, adinamia, hiporexia, adenomegalias, debilidad muscular, gingivorragia, equimosis, epistaxis y dolor abdominal correspondieron cada uno con 4.17%.

De acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico la presencia de los anticuerpos antinucleares positivos fue el criterio más frecuente 66.67% [n=16] seguido del criterio renal 62.5% [n=15]; criterio inmunológico con 58.33% [n=14]; criterio hematológico 29.17% [n=7], artritis 20.83% [n=5]; serositis 16.67% [n=4]; eritema malar 12.5% [n=3]; rash discoide 12.5% [n=3]; fotosensibilidad 8.33% [n=2]; úlceras orales 4.16% [n=1] y el criterio neurológico ocupó el 4.16% [n=1].

Tabla 6. Manifestaciones renales

Caso	Sx Nefrótico	Sx Nefrítico	Crea inical mg/dl	Hematuria	Cilindros	Caso	Sx Nefrótico	Sx Nefrítico	Crea inical mg/dl	Hematuria	Cilindros
F.14	Si	Si	1.13	Si	No	F.9	No	No	0.9	Si	No
F.14	No	No	0.51	Si	Si	F.11	No	No	0.47	Si	No
F.15	No	No	11.95	Si	No	F.11	No	No	0.55	Si	No
F.10	Si	Si	0.43	Si	Si	F.8	No	No	0.6	No	No
M.12	Si	s/d	0.53	Si	Si	F.15	No	s/d	0.57	Si	No
M.14	Si	s/d	1.85	Si	No	F.4	Si	s/d	0.92	Si	No
F.13	Si	No	3.5	Si	No	F.11	Si	Si	1.4	Si	Si
M.14	Si	No	1.13	No	Si	F.11	Si	s/d	0.28	Si	No
F.10	No	No	1	No	No	F.14	Si	s/d	0.43	No	No
M.14	Si	Si	1.5	Si	Si	F.15	Si	s/d	4.54	No	No
F.14	Si	s/d	0.52	No	No	F.14	Si	s/d	9.02	Si	Si
F.13	No	No	0.4	Si	Si	F.12	Si	s/d	0.57	Si	No

Gráfico 3. Índice proteinuria/creatininuria y creatinina sérica inicial



El síndrome nefrótico se presentó en el 62.5% [n=15] de los cuales 73.3% [n=11] correspondieron al género femenino y 26.7% [n=4] al género masculino. El síndrome nefrítico se encontró en 16.7% [n=4] con predominio en el género femenino 12.5% [n=3].

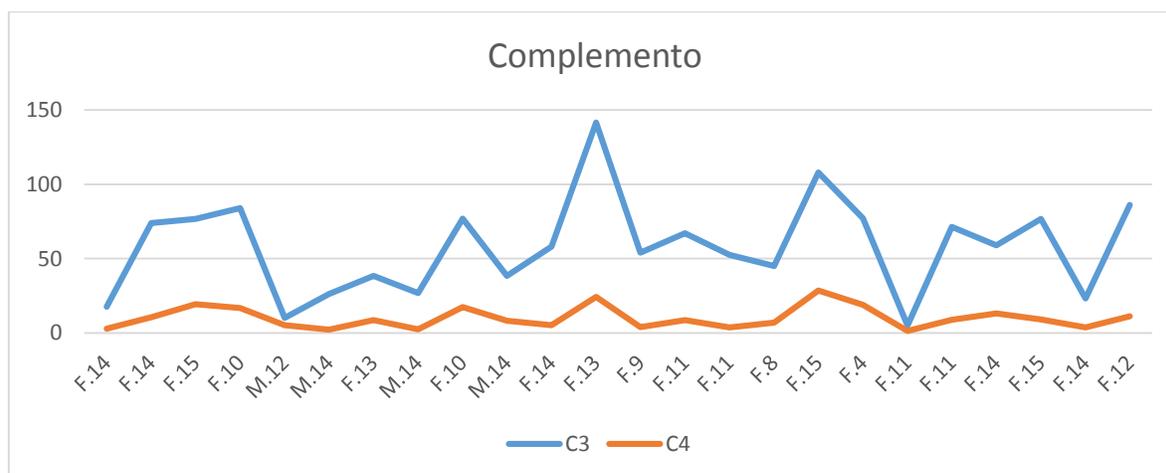
La creatinina inicial media fue de 1.86mg/dl, mediana de 0.75mg/dl y moda de 0.43mg/dl. La presencia de hematuria fue del 75% [n=18] y cilindros hialinos y/o granulados de 33.3% [n=8].

La proteinuria fue expresada por medio del cociente proteinuria/creatininuria el cual reportó en rango normal 8.33% [n=2], rango significativo 29.17% [n=7] y rango nefrótico 62.5% [n=15], media de 4.15 y mediana 3.17.

Tabla 7. Criterios inmunológicos. Anticuerpos anti-DNA e inmunoglobulinas.

Caso	Anti-DNA	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl	Caso	Anti-DNA	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl
F.14	positivo	198	714	263	F.9	positivo	169	1550	134
F.14	positivo	67	287	36.2	F.11	positivo	170	879	150
F.15	negativo	186	784	203	F.11	positivo	208	2264	138.4
F.10	negativo	75	174	73.8	F.8	positivo	292	1930	246
M.12	negativo	192	737	144	F.15	negativo	336	788	57.9
M.14	positivo	65	2499	145.2	F.4	negativo	104	114	200.5
F.13	positivo	249	986	110.8	F.11	positivo	153	1770	139.3
M.14	positivo	141	627	114.4	F.11	positivo	256	1643	165
F.10	negativo	103	1179	147.3	F.14	positivo	219	520	171
M.14	positivo	187	776	58.4	F.15	negativo	38	482	541
F.14	positivo	162	1222	201.9	F.14	negativo	98	1173	594.9
F.13	postivo	171	582	37.6	F.12	negativo	69	120	26

Gráfico 4. Complemento C3 yC4 (mg/dl)



Los anticuerpos anti-DNA fueron positivos en 62.5% [n=15]: 75% de la población masculina [n=3] y 60% de la población femenina [n=12]. El nivel promedio de las inmunoglobulinas fue el siguiente: IgA media: 162.83mg/dl, mediana: 169.5mg/dl;

IgG media: 991.66mg/dl, mediana: 786mg/dl; IgM media: 170.81mg/dl y mediana: 144.6mg/dl.

Tabla 8. Niveles de inmunoglobulinas y complemento C3 y C4. Porcentajes.

	C3	C4	IgA	IgG	IgM
alto %	0.00	0.00	0.00	16.67	4.17
normal %	16.67	25.00	87.50	50.00	83.33
bajo %	83.33	75.00	12.50	33.33	12.50

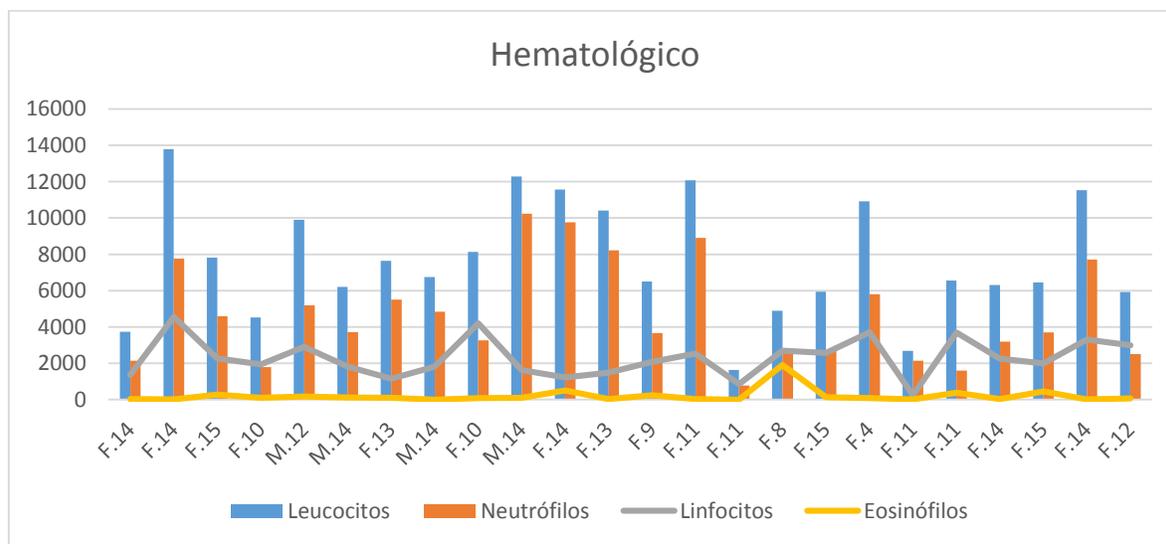
Además de medir niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) y complemento C3 y C4, se clasificaron de acuerdo al rango para la edad en normal, bajo y alto (tabla 8): IgA en rango normal: 87.5% [n=21], bajo: 12.5% [n=3], alto: 0%; IgG rango normal: 50% [n=12], bajo: 33.33% [n=8], alto: 16.67% [n=4]; IgM rango normal: 83.33% [n=20], bajo: 12.5% [n=3], alto: 4.17% [n=1].

Los niveles de complemento C3 y C4 se muestran en la gráfica 3 y en la tabla 8. C3 rango normal: 16.67% [n=4], bajo: 83.33% [n=20], alto: 0%, media 58.06mg/dl, mediana 58.5mg/dl, moda: 76.8mg/dl. C4 rango normal: 25% [n=6], bajo: 75% [n=18], alto: 0%, media: 9.99mg/dl y mediana 8.55mg/dl.

Tabla 8. Manifestaciones hematológicas.

Caso	Hb (g/dl)	Hto (%)	Plt (K/ μ L)	Caso	Hb (g/dl)	Hto (%)	Plt (K/ μ L)
F.14	12.4	36.8	94	F.9	11.8	35.6	378
F.14	12.1	35	335	F.11	15.8	46.7	347
F.15	9.2	27	216	F.11	11.9	33.2	180
F.10	13.6	40.1	193	F.8	12.4	37.2	206
M.12	14.2	39.9	298	F.15	14.7	44	178
M.14	7.7	23.5	142	F.4	12.7	37.7	247
F.13	14	42.1	514	F.11	8	24.7	28
M.14	16.4	47.4	151	F.11	14.2	41.3	296
F.10	15.5	43.6	232	F.14	11.9	34.3	146
M.14	11.7	35.7	180	F.15	10.9	31.6	222
F.14	13.3	40.8	284	F.14	6.2	19.9	411
F.13	6.2	19.4	845	F.12	13.1	37.1	230

Gráfico 5. Criterio hematológico.



La hemoglobina promedio en la población estudiada fue 12.08g/dl, mediana 12.4g/dl y moda 6.2g/dl; de acuerdo a las líneas celulares el promedio de cada una fue el siguiente: leucocitos: 7675.42, neutrófilos: 4685.83, linfocitos: 2305.83, eosinófilos: 205.83, plaquetas 264,000.

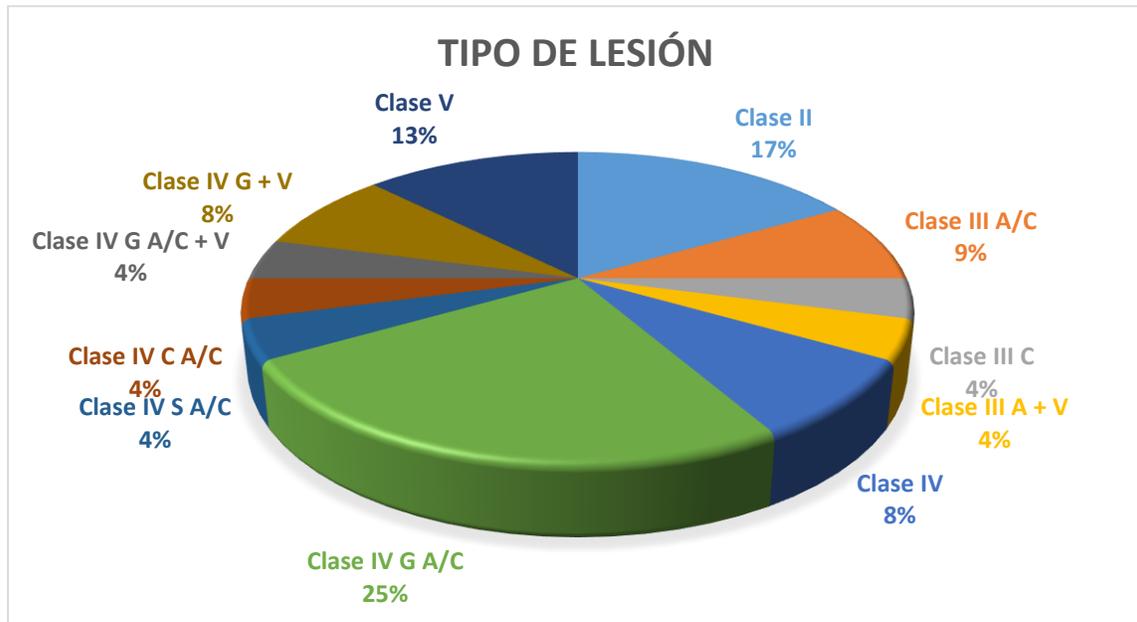
Se encontró anemia hemolítica en 8.33% [n=2], plaquetopenia 8.33% [n=2], leucopenia 12.5% [n=3] y linfopenia 25% [n=6] dentro de las alteraciones hematológicas.

Aunque los trastornos de la coagulación no forman parte de los criterios del Colegio Americano de Reumatología, se encontró que 12.5% [n=4] mostraron esta alteración.

Tabla 9. Lesión histopatológica

Clase	Casos	%
<i>Clase II</i>	4	16.67
<i>Clase III</i>	3	12.50
<i>Clase IV</i>	10	41.67
<i>Clase V</i>	3	12.50
<i>Clase III A + V</i>	1	4.17
<i>Clase IV + V</i>	3	12.50

Gráfico 6. Porcentaje por lesión histopatológica



De acuerdo a la clasificación histológica de ISN/RPS, la nefritis lúpica clase IV fue la más frecuente con 41.67% [n=10], el índice de actividad promedio fue 9/24 y cronicidad 4/12; clase II 16.7% [n=4], clase III 12.5% [n=3], clase V 12.5% [n=3] y las combinaciones de clases: clase III + V 4.17% [n=1], clase IV + V 12.5% [n=3]. Se documentó la presencia de lesiones en “casa llena” en 25% [n=6] de los reportes histopatológicos.

Tabla 10. Correlación clínico-patológica

Manifestaciones clínicas	Clasificación histopatológica ISN/RPS					
	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	Clase III + V	Clase IV + V
Total de casos	4	3	10	3	1	3
Edad (promedio en años)	10.5	10.3	12.4	13	14	14
Relación M:H	4:0	3:0	9:1	1:2	1:0	2:1
Criterios del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico						
Eritema malar	25% (n=1)	33% (n=1)	0	33% (n=1)	0	0
Rash discoide	25% (n=1)	0	10% (n=1)	33% (n=1)	0	0
Fotosensibilidad	25% (n=1)	0	0	33% (n=1)	0	0
Úlceras orales	25% (n=1)	0	0	0	0	0
Artritis	25% (n=1)	33% (n=1)	10% (n=1)	33% (n=1)	0	33% (n=1)
Serositis	0	33% (n=1)	20% (n=2)	33% (n=1)	0	0
Neurológicos	0	33% (n=1)	0	0	0	0
Hematológicos	50% (n=2)	33% (n=1)	20% (n=2)	33% (n=1)	0	33% (n=1)
Inmunológicos	100% (n=3)	100% (n=3)	30% (n=3)	100% (n=3)	100% (n=1)	66% (n=2)
AAN +	100% (n=4)	100% (n=3)	30% (n=3)	100% (n=3)	100% (n=1)	66% (n=2)
Renal	50% (n=2)	33% (n=1)	60% (n=6)	66% (n=2)	100% (n=1)	100% (n=3)
Manifestaciones inmunológicas						
Anti DNA +	75% (n=3)	100% (n=3)	30% (n=3)	100% (n=3)	100% (n=1)	66% (n=2)
C3 mg/dl (promedio)	57.93	42	79.25	39.23	58.9	22.27
C4 mg/dl	10.38	4.56	14.87	4.7	13.1	2.93
IgA mg/dl	225	164	140	178.67	219	120.33
IgG mg/dl	1434.5	1399.67	529	1222.33	520	1462
IgM mg/dl	167.28	141.1	152.19	103.73	171	334.37
Manifestaciones renales						
IPrU/CrU (promedio)	1.62	1.42	3.81	3.35	9.75	10.34
Creatinina inicial mg/dl	1.35	0.92	2.09	1.06	0.43	4
Eritrocitos	50% (n=2)	100% (n=3)	80% (n=8)	66% (n=2)	100% (n=1)	66% (n=2)
Cilindros hialinos	0	33% (n=1)	40% (n=4)	66% (n=2)	0	33% (n=1)
Síndrome nefrótico	50% (n=2)	33% (n=1)	60% (n=6)	66% (n=2)	100% (n=1)	100% (n=3)
Síndrome nefrítico	0	33% (n=1)	10% (n=1)	33% (n=1)	0	33% (n=3)

La tabla 10 presenta la correlación entre las manifestaciones clínicas y la clasificación histológica de la nefritis lúpica. La clase II tuvo 4 casos de los cuales 100% pertenecen al género femenino, la edad media fue 10.5 años; las manifestaciones clínicas más frecuentes en este grupo fueron los criterios

hematológicos 50% [n=2] (anemia hemolítica y linfopenia), inmunológicos 75% [n=3]; anticuerpos antinucleares positivos 100% [n=4]; renal 50% [n=2]; eritema malar, rash discoide, fotosensibilidad, úlceras orales y artritis 25% cada uno [n=1]. Dentro de las características inmunológicas, además, tomamos en cuenta niveles de complemento e inmunoglobulinas: C3: 57.93mg/dl y C4: 10.38mg/dl, ambos por debajo de rangos normales; IgA: 225mg/dl, IgG: 1434.5mg/dl, IgM: 167.28mg/dl en rangos normales. En las manifestaciones renales se reportó: índice proteinuria/creatininuria promedio: 1.62, creatinina inicial promedio: 1.35mg/dl. La presencia de hematuria y síndrome nefrótico fue de 50% [n=2] cada uno.

En la clase III los tres casos correspondieron al género femenino; la edad media fue 10.3 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este grupo fueron la presencia de los anticuerpos antinucleares en el 100% [n=3] de los casos seguido de los criterios inmunológicos 100% [n=3] y los criterios hematológicos 33% [n=1] (anemia hemolítica, linfopenia y plaquetopenia); el criterio renal, eritema malar, artritis y serositis (derrame pericárdico) se presentaron en 33% [n=1] cada uno. Niveles de complemento promedio: C3: 42mg/dl y C4:4.56mg/dl ambos en rango bajo. Niveles de inmunoglobulinas: IgA: 164mg/dl, IgG: 1399.67mg/dl e IgM: 141.1mg/dl, todas en rango normal. Manifestaciones renales: índice proteinuria/creatininuria promedio: 1.42, creatinina inicial promedio: 0.92mg/dl. La hematuria estuvo presente en el 100% [n=3] de los casos. Solo un caso desarrolló síndrome nefrótico y síndrome nefrítico. La presencia de cilindros hialinos fue del 33% [n=1].

La nefritis lúpica clase IV fue la más frecuente con 10 casos de los cuales 1 corresponde al género masculino y 9 al género femenino, edad media 12.4 años. Manifestaciones clínicas más frecuente por orden son: criterio renal 60% [n=6], criterio inmunológico 30% [n=3], presencia de anticuerpos antinucleares positivos 30% [n=3], criterios hematológicos 20% [n=2] (linfopenia), serositis (derrame pleural y pericárdico) 20% [n=2], rash discoide 10% [n=1] y artritis 10% [n=1]. Niveles de complemento promedio: C3: 79.25mg/dl y C4: 14.87mg/dl ambos en rango bajo.

Niveles de inmunoglobulinas: IgA: 140mg/dl e IgM: 152.19mg/dl ambos en rango normal, IgG: 529mg/dl en rango bajo. Manifestaciones renales: índice proteinuria/creatininuria promedio: 3.81, creatinina inicial: 2.09mg/dl. La presencia de hematuria se expresó en el 80% [n=8] de los casos, así como el síndrome nefrótico con 60% [n=6] y síndrome nefrítico 10% [n=1]. La presencia de cilindros hialinos fue de 40% [n=4].

La nefritis lúpica clase V presentó 3 casos de los cuales 2 correspondieron al género masculino y 1 al género femenino. Edad promedio 13 años. Manifestaciones clínicas por orden de frecuencia: Criterio inmunológico 100% [n=3], Anticuerpos antinucleares positivos 100% [n=3], criterio renal 66% [n=2], criterio hematológico (linfopenia)33% [n=1], serositis (derrame pleural) 33% [n=1], artritis 33% [n=1], fotosensibilidad 33% [n=1], rash discoide 33% [n=1] y eritema malar 33% [n=1]. Niveles de complemento: C3: 39.23mg/dl y C4: 4.7mg/dl ambos en rango bajo. Niveles de inmunoglobulinas: IgA: 178.67mg/dl, IgG: 1222.33mg/dl e IgM: 103.73mg/dl, todas en rangos normales. Manifestaciones renales: índice proteinuria/creatininuria promedio: 3.35, creatinina inicial promedio: 1.06mg/dl. El 66% [n=2] de los casos presentaron síndrome nefrótico, hematuria y cilindros hialinos, mientras que solo 33% [n=1] presentó síndrome nefrítico.

Se encontraron 4 pacientes con reporte de combinación de clases: clase III+V y clase IV+V. En la clase III+V se reportó un caso del género femenino de 14 años de edad: las manifestaciones clínicas descritas fueron la presencia de los anticuerpos antinucleares positivos, los criterios inmunológicos y renales. Niveles de complemento: C3: 58.9mg/dl, C4: 13.1mg/dl ambos en rango bajo. Niveles de inmunoglobulinas: IgA: 219mg/dl e IgM: 171mg/dl en rango normal e IgG: 520mg/dl en rango bajo. Se reportó el índice proteinuria/creatininuria: 9.75, creatinina inicial 0.43mg/dl, así como la presencia de hematuria y síndrome nefrótico. En la clase IV+V se encontraron 3 pacientes, de estos 2 corresponden al género femenino y 1 al género masculino. Edad promedio 14 años. Manifestaciones clínicas por orden de frecuencia: criterio renal 100% (n=3), anticuerpos antinucleares positivos

66% (n=2), criterio inmunológico 66% (n=2), criterio hematológico 33% (n=1) y artritis 33% (n=1). Niveles de complemento: C3: 22.27mg/dl, C4: 2.93mg/dl ambos en rango bajo. Niveles de inmunoglobulinas: IgA: 120.33mg/dl, IgG: 1462mg/dl en rango normal; IgM: 334.37mg/dl en rango alto. Manifestaciones renales: índice proteinuria/creatininuria: 10.34, creatinina inicial: 4mg/dl. El síndrome nefrótico estuvo presente en 100% [n=3] de los casos; síndrome nefrítico 33% [n=1]. La presencia de hematuria fue del 66% [n=2].

Discusión

La historia del lupus eritematoso se puede dividir en tres periodos: el clásico, el neoclásico y el moderno. El periodo clásico comienza cuando la enfermedad fue reconocida por primera vez en la Edad Media y se vio la descripción de la manifestación dermatológica de la enfermedad. El periodo neoclásico se anunció con el reconocimiento de Móric Kaposi en 1872 de la manifestación sistémica de la enfermedad. El periodo moderno empieza en 1948 con el descubrimiento de las células del lupus eritematoso y se caracteriza por los avances en nuestro conocimiento de la fisiología patológica y las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad, así como los avances en el tratamiento²⁶.

Es interesante, por otro lado, que en el área pediátrica los avances parecieran estancarse debido a la comparación con el paciente adulto, siendo que, hasta en el mismo adulto, nos encontramos con casos excepcionales reportados en la literatura. Hoy sabemos que esta patología posee un cierto grado de desequilibrio inmunológico el cual está determinado por una multitud de variantes genéticas (razas y etnias) y desencadenantes ambientales, de tal manera que cada paciente con lupus eritematoso sistémico tiene una predisposición genética única que determina el inicio de la enfermedad y las manifestaciones clínicas^{27,28}. Siendo así, podemos explicar la gran heterogeneidad de síntomas y signos a los que nos enfrentamos ante un paciente con lupus eritematoso sistémico que ingresa a cada uno de los centros hospitalarios, por lo tanto, cada población debe ser estudiada con detalle y obliga a la comunidad médica poseer un amplio conocimiento y criterio de esta entidad para el adecuado abordaje de estos pacientes^{27,28}.

Se estima que existen más de cinco millones de personas con la expresión clínica del lupus eritematoso sistémico: tal como ha sido mencionado, son múltiples las manifestaciones clínicas reportadas en las distintas series del mundo, sin embargo son las alteraciones renales las que se encuentran presentes en más del 90% de

los casos estudiados, considerando al compromiso renal como el más frecuente y grave de las complicaciones²⁹.

La nefritis lúpica en la edad pediátrica, por consecuencia, comprende una gama de manifestaciones clínicas y un grado variable de daño renal que va desde una afección mínima hasta el deterioro rápidamente progresivo de la función renal que puede llevar a la insuficiencia renal crónica. Históricamente, esta patología se ha caracterizado por una mayor afección hacia el género femenino; probablemente el primer caso de lupus en el hemisferio oeste pudo haber sido identificado en una de las momias de la cultura Huari en Perú: una de estas era una niña de 14 años de edad con hallazgos histológicos de nefritis lúpica⁶. Por otra parte, aunque se ha demostrado epidemiológicamente que esta entidad es más frecuente en el género femenino, las manifestaciones clínicas suelen ser más variadas en este grupo a diferencia del género masculino en quienes parecieran ser más puntuales, de hecho, la presencia de anticuerpos antinucleares positivos, niveles muy bajos de complemento C3 y C4, el género masculino asociado a afección renal que puede ir desde grados variables de proteinuria y hematuria son factores de riesgo para lupus eritematoso sistémico.

La edad promedio de aparición en el paciente pediátrico es similar en las series mundiales: de acuerdo a un estudio realizado en el Hospital para niños de la Universidad Nacional de Seúl en Corea del Sur la edad media de diagnóstico fue 14 años, muy parecido a los reportes por Gallegos et al en el que la edad promedio fue $10,8 \pm 2,4$ años^{23,24}. En contraste, algunas series encuentran que la presencia de artritis es la segunda manifestación más frecuente a diferencia de las alteraciones inmunológicas en la que su frecuencia fue inferior a lo reportado en la literatura e incluso en nuestro estudio, en el cual tiene un valor significativo: actualmente se han realizado estudios en donde las anormalidades renales y hematológicas son más comunes en los primeros dos años de la enfermedad seguidos del compromiso neurológico³⁰. Si bien en nuestro estudio la presencia de alteraciones hematológicas ocupó el cuarto lugar en frecuencia de las manifestaciones según el Colegio

Americano de Reumatología, es de reconocer que la coexistencia de las alteraciones hematológicas, el género femenino y las alteraciones renales sugieren el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

El compromiso renal en lupus eritematoso es extremadamente variable, algunos pacientes cursan con anomalías urinarias mínimas, mientras que otros tienen falla renal rápidamente progresiva con síndrome nefrótico. La hematuria y la proteinuria son las normalidades más comúnmente encontradas: la mayoría de los niños tienen proteinuria, mientras que el síndrome nefrótico es visto en aproximadamente 50% de los niños al momento del diagnóstico. La hematuria es casi universal (67-100% de los casos) dependiendo de las diferentes series reportadas. La hipertensión y la disminución de la función renal son también comúnmente vistas al momento del diagnóstico en aproximadamente 50% de los casos²⁰, empero no se debe olvidar que la expresión clínica de hematuria, proteinuria con o sin síndrome nefrótico y una filtración glomerular normal o subnormal pueden tener cualquier clase de lesión glomerular (proliferación focal o difusa con grados variables de severidad o glomerulonefritis membranosa).

Hasta este punto podemos decir que la nefritis lúpica es una entidad compleja desde el punto de vista clínico, siendo necesario el apoyo por medio de otras pruebas de laboratorio que puedan sustentar nuestra sospecha clínica. En este contexto, según diversos estudios, los niños y los adolescentes con lupus eritematoso muy frecuentemente tienen títulos elevados de anticuerpos anti-DNA, aunque debe complementarse con otros estudios inmunológicos³⁰, diferente a la opinión de otros autores en donde se considera que la utilidad diagnóstica de los títulos de ANA y anti-DNA son mínimos, sin embargo son útiles para seguir la actividad de la enfermedad²⁰. Coincidimos en no descartar la presencia de lupus eritematoso sistémico ante la ausencia de dichos marcadores mientras las manifestaciones renales y/o la sintomatología multisistémica estén presentes ya que los pacientes con lupus eritematoso sistémico no siempre presentan clínica multiorgánica y hallazgos de laboratorio simultáneamente. Existe una única cohorte en la que

incluyen pacientes con características de lupus eritematoso los cuales carecen de criterios clínicos de LES, serología inmunológica positiva para LES (también llamado LES seronegativo), o ambas. Estos pacientes pueden experimentar un retraso en el diagnóstico preciso y el tratamiento, lo que resulta en un mayor riesgo de progresión a la etapa final de la enfermedad renal terminal. La nefritis lúpica puede presentarse sin serología lúpica positiva y puede o no convertirse en positivo en el periodo inmediato al seguimiento.

En cohortes de pacientes con evidencia clínica e histológica de NL en ausencia de positividad serológica al momento de la presentación, se observó que 40% se presentó en la población pediátrica (22 meses a 4 años) llegando a la conclusión que el mecanismo fisiopatológico de autoinmunidad en el lupus eritematoso sistémico es diferente en la población pediátrica. El desarrollo de la serología positiva puede retrasarse hasta 10 años. Cuando la gravedad de la autoinmunidad conduce a la participación sistémica, es probable que la serología positiva se vuelva evidente una vez que la actividad de la enfermedad ya no se suprime. Debido a que el lupus implica una auto-reactividad crónica de las células T y B, la pérdida de auto-tolerancia está siempre presente y por lo tanto las serologías positivas detectables sólo pueden ser presentes en algunos pacientes cuando hay una actividad incontrolada de la enfermedad. Los autoanticuerpos pueden de hecho estar presentes y contribuir a la formación de complejos inmunes, pero pueden no ser detectados en pruebas serológicas recurrentes²⁸.

En algunos casos, la impresión clínica no está relacionada con la severidad de las anomalías histológicas²⁰. Se han correlacionado las manifestaciones clínicas y la clasificación histopatológica de la nefritis lúpica en la literatura mundial, sin embargo cada una de ellas tiene ciertas peculiaridades de acuerdo al grupo étnico que se estudia. De acuerdo a diversos estudios se ha visto que la nefritis lúpica clase I coinciden en la presentación clínica, siendo más frecuente las alteraciones renales y la presencia de artritis¹⁶. En la nefritis lúpica con clases II y III nuestro estudio fue distinto a lo reportado en la literatura, ya que mostraron cierta

heterogeneidad con respecto a las manifestaciones clínicas. Este tipo de pacientes cursaron con daño renal considerable e incluso un caso de anemia hemolítica en cada clase.

Epidemiológicamente, la nefritis lúpica clase IV es la más frecuentemente reportada a nivel mundial, se caracteriza por el severo compromiso renal: el signo clínico inicial es una proteinuria importante con síndrome nefrótico, puede detectarse en la tercera parte de los casos y por lo común existe algún grado de insuficiencia renal en el momento de la aparición, las manifestaciones extrarrenales son diversas. Sin embargo, es notoria la presencia de marcadores serológicos activos e hipocomplementemia¹⁴ y al igual que en algunos reportes, encontramos una importante disminución de IgG.

Así mismo, más de un tercio de los pacientes con nefritis lúpica clase V presentan enfermedad renal aislada antes de presentar otras manifestaciones sistémicas, y algunas veces inicialmente pueden ser ANA negativo. En este aspecto, consideramos que los pacientes del género masculino que cursan con grados variables de compromiso renal, aún sin la presencia AAN y anti-DNA positivos, deben ser considerados como potenciales portadores de lupus eritematoso sistémico e incluso podemos atrevernos a inferir que, de acuerdo con las manifestaciones clínicas, la lesión histopatológica sea de tipo membranoso.

Un aspecto muy importante es la presencia de la combinación de clases de acuerdo a la clasificación histopatológica. La superposición entre los cambios proliferativos y membranosos son reportados hasta en 12% de los casos. Es conocido que los pacientes con nefritis lúpica membranosa difieren significativamente de las clases proliferativas III y IV en relación con la presencia de los marcadores serológicos y la enfermedad multisistémica, sin embargo la falla renal es muy importante y la disminución tan drástica del complemento no demerita el diagnóstico. Todas las clases, de acuerdo a nuestros hallazgos, tienen un gran compromiso del complemento C3 y C4. Si bien la medición sérica de C3 y C4 no refleja

adecuadamente la actividad de la enfermedad, éstas simplemente expresan el balance entre síntesis y catabolismo²⁰ y toma mucha importancia durante el abordaje del paciente lúpico.

Conclusiones

La relación hombre:mujer encontrada en este estudio fue 1:5, sin embargo al analizar de acuerdo a la clasificación histopatológica, la relación H:M fue más cercana (1:2). Además, los pacientes del género masculino presentaron mayor compromiso a nivel renal al momento del debut de la enfermedad, la sintomatología fue más característica que en el género femenino en las cuales se encontró mayor diversidad clínica. La edad promedio en todas las clases fue similar a lo reportado en la literatura y fue aumentado en relación a la complejidad de la lesión histológica.

De las clases de nefritis lúpica, la más frecuentemente encontrada fue la nefritis lúpica clase IV. Los criterios más importantes, además del compromiso renal, para todas las clases histopatológicas fueron los inmunológicos y los marcadores AAN y anti-DNA positivos, no obstante las alteraciones hematológicas intervinieron de manera importante para la integración del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Debido a la gran variabilidad genética que existe en nuestro centro hospitalario, se vuelve una necesidad realizar más estudios que contengan el análisis estadístico que correlacione los patrones histopatológicos con la presentación clínica para determinar la importancia de las manifestaciones en el pronóstico de la función renal.

Bibliografía

1. Blotzer JW. Systemic lupus erythematosus I: historical aspects. *Md State Med J* 1983; 32: 439-441.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 1-14.
3. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; 110: 629-646.
4. Gómez JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & laboratorio*. 2008; 14(5): 211-223.
5. Gedding WH: On lupus erythematosus *Am J Med Sci*. 1869; 58: 58–59.
6. Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*, 1872; 4: 36–79.
7. Sierra Mendoza L: Hospital de San Vicente de Paúl: Servicio del Profesor Barros Borgoño. *Rev. Med Chile*, 1890; 18: 670–73.
8. Iglesias GA, Matteson EL, Iglesias RA, Iglesias RM, Restrepo SJ. An historical review of systemic lupus erythematosus in Latin America. *Med Sci Monit*. 2004; 10(7): RA171-185.
9. Armas Cruz R, Harnecker J, Ducah G et al: Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1958; 25: 409–19.
10. Castillo PA, López Fernández F, Pons Martínez I: La prueba de precipitación de Jones y Thompson en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Lab Clin*, 1959; 13: 12
11. Alarcón Segovia D: Salvador Zubirán y el inicio del departamento de inmunología y reumatología. En Salvador Zubirán 1898–1998. Tomo IV. El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán: Pasado, presente y futuro. Colección conmemorativa. Impreso en México 1998; 249–60.
12. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365:2110-21.
13. Mina R, Hermine BI. Pediatric Lupus, Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 53-80.

14. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. EULAR Textbook on Rheumatic Disease 2012: 476-505. (Falta el país, la editorial, y ver si es capítulo del libro)
15. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
16. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010b; 69: 2074–2082.
17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113–24.
18. Urowitz MB, Gladman DD. Measures of disease activity and damage in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 405–13.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
20. Abdulah SA. Lupus Nephritis in Childhood, Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2003; 14 (1): 43-56.
21. Gallegos N. Nefropatía lúpica en la infancia: estudio multicéntrico. *Nefrología* 1999; 4: 327-330.
22. Zhou XJ, Zoltan L, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG. (2009). Silva's diagnostic renal pathology. Cambridge University Press; 231-272.
23. Fogo, AB, Cohen AH, Jennette JC, Bruijin JA, Colvin RB (2006). Fundamentals of Renal Pathology. Springer: 79-98. (Falta país, editorial)
24. Imran TF, Frederick Y, Suneet V, Christopher E, Chinonye OO, Srikanth T, Allurur SR, Neil K. Lupus nephritis: an update, *Clin Exp Nephrol* 2015: 1-13.
25. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, *et al.* Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological

- findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-459.
26. Bermúdez M, Vizcaino L, Bermúdez A. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica del centro* 2017; 11: 82-95.
27. Velázquez C, Jiménez M, Ramírez B. et al. Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad. *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 371-380.
28. Simmons CS, Smith LM, Miller CA, Keddis TM. Antinuclear Antibody-Negative Lupus Nephritis with Full House Nephropathy: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Nephrol* 2015; 42: 451-459.
29. Espinosa LD, Florín YJ, Benítez GM, Álvarez AC, et al. Correlación clínico-histológica de la nefritis lúpica, *Rev Cubana Pediatr* 2000; 72 (2): 112-19.
30. Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007; 16: 546-549.

Cronograma de actividades

NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE DOS AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

		Cronograma de actividades 2017-2018									
		Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
1	Tema a tratar	■									
2	Revisión de la bibliografía		■								
3	Elaboración de proyecto			■	■						
4	Registro del protocolo en CLIES					■	■				
5	Recolección de datos							■			
6	Intepretación de datos								■		
7	Resultados y conclusiones									■	
8	Impresión y publicación										■

Anexos

Tabla 1. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico.

1.- Rash malar	Eritema facial fijo, plano o elevado sobre la eminencia malar
2.- Rash discoide	Placas eritematosas con escamas queratósicas y afectación folicular
3.- Fotosensibilidad	La exposición a la luz UV produce rash
4.- Úlceras orales	Incluye úlceras nasales y nasofaríngeas
5.- Artritis	Artritis no erosiva, que afecta a dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, tumefacción o efusión
6.- Serositis	Pleuritis o pericarditis documentadas por ECG o evidencia de efusión pericárdica
7.- Enfermedad renal	Proteinuria de > 500 mg/DI o presencia de cilindros hemáticos o celulares
8.- Alteraciones neurológicas	Convulsiones o psicosis sin otra causa aparente
9.- Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica o leucopenia (< 4000/ μ l) o linfopenia (< 1500 μ l) o trombocitopenia (< 100.000 μ l) en ausencia de fármacos lesivos
10.- Alteraciones inmunológicas	Presencia de anti-dsDNA, anti-Sm y/o antifosfolípidos
11.- Anticuerpos antinucleares	Título anormal de ANA por inmunofluorescencia en ausencia de cualquier fármaco conocido que sea inductor de los ANA

²⁰ Tomado de Merino MR, Remesal CA, Murias LS. Lupus Eritematoso Sistémico. An Pediatr Contin 2013; 11: 89-97.

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003)

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica según *ISN/RPS* (2003)

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en $\geq 50\%$ de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

^a Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.

^b Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

²¹ Tomado de Ruiz IG, Espinosa G, Frutos M, Jiménez AJ. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2012; 32 (1): 1-35.

NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE DOS AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Hoja de recolección de datos

Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE CMN La Raza Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Servicio de Nefrología pediátrica				
Hoja de Recolección de datos				
Datos generales				
Nombre				
NSS				
Edad				
Género	M		F	
Fecha de inicio de la sintomatología				
Diagnóstico nefrológico				
Pruebas serológicas				
AAN	Positivo		Negativo	
AntiDNA	Positivo		Negativo	
C3		mg/dl		
C4		mg/dl		
Creatinina inicial		mg/dl		
IgA		mg/dl		
IgG		mg/dl		
IgM		mg/dl		
Renal				
IPrU/CrU				
Proteinuria		mg/m2/h		
Hematuria	Si		No	
Cilindros	Si		No	
Diagnóstico histopatológico				
Inmunofluorescencia				



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	NEFRITIS LÚPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE DOS AÑOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA						
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA						
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MÉXICO 05 DE OCTUBRE DEL 2017						
Número de registro:	EN TRÁMITE						
Justificación y objetivo del estudio:	IDENTIFICAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E INMUNOLÓGICAS Y LA CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA NEFRITIS LÚPICA EN NIÑOS QUE SE ATENDIERON EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO LA RAZA IMSS EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016.						
Procedimientos:	RECOLECCIÓN DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLÍNICO						
Posibles riesgos y molestias:	RIESGO MENOR AL MÍNIMO YA QUE SE REVISARÁN EXPEDIENTES CLÍNICOS						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	DIRECTAMENTE NINGUNO, LOS DATOS OBTENIDOS DE ESTE TRABAJO SERÁN INFORMADOS EN SESIÓN A LOS MÉDICOS DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	SE COMENTARÁN EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA CON EL FIN DE APORTAR LOS HALLAZGOS OBTENIDOS Y SU APLICACIÓN EN EL MISMO.						
Participación o retiro:	En el caso de solicitar retiro es absolutamente posible.						
Privacidad y confidencialidad:	Los datos del expediente del paciente se manejarán con absoluta confidencialidad						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	En este estudio no se evalúan medicamentos						
Beneficios al término del estudio:	Los médicos del servicio de Nefrología pediátrica conocerán los datos de este estudio						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	DR. MARIO MATOS MARTINEZ						
Colaboradores:	DRA. GUADALUPE DEL CARMEN ESCAMILLA FERNÁNDEZ						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx						

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013