



11227  
34  
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION ESTATAL PUEBLA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AVILA CAMACHO"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

**"EVALUACION DE LA EFICACIA  
DEL TRATAMIENTO CON  
CICLOFOSFAMIDA MAS  
PREDNISONA EN PACIENTES CON  
NEFRITIS LUPICA MEDIANTE LA  
APLICACION DE MEXSLEDAL."**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

**M E D I C I N A    I N T E R N A**

**P R E S E N T A :**

**MARIA GUADALUPE GARCIA ALVAREZ**  
MEDICO CIRUJANO



ASESOR

**DR. JORGE ROJAS RODRIGUEZ**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA

PUEBLA, PUE.,

1995

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

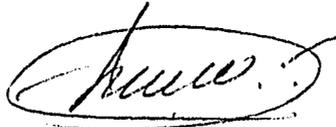


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. ARTURO GARCIA VILLASEÑOR**  
JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "M. AVILA CAMACHO"  
PUEBLA





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION ESTATAL PUEBLA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AVILA CAMACHO"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

SERVICIO: REUMATOLOGIA

TITULO: EVALUACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON  
CICLOFOSFAMIDA MAS PREDNISONA EN PACIENTES \_  
CON NEFRITIS LUPICA MEDIANTE LA APLICACION DE  
MEX-SLEDAI.

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

DRA. MA. GUADALUPE GARCIA ALVAREZ  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
MATRICULA: 10299831  
DOMICILIO: 26 PONIENTE 707.

INVESTIGADOR ASOCIADO.

DR. JORGE ROJAS RODRIGUEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA.  
MATRICULA: 619361  
DOMICILIO: 2 NORTE 2004  
TELEFONO: 42-45-20

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES POR SU APOYO.

A TODOS Y CADA UNO DE LOS

MEDICOS TITULARES QUE DURANTE

MI FORMACION COLABORARON EN ELLA.

DEDICATORIA.

A MI MADRE, GUILLERMINA.

POR SER PARTE FUNDAMENTAL

EN MI PROFESION.

INDICE.

	PAG.
1. INTRODUCCION.....	1.
2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2.
3. PROPOSITO.....	12.
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13.
5. HIPOTESIS.....	14.
6. OBJETIVOS.....	15.
7. MATERIAL Y METODOS.....	16.
8. RESULTADOS.....	24.
9. GRAFICAS.....	27.
10. CUADROS.....	32.
11. DISCUSION.....	34.
12. CONCLUSIONES.....	37.
13. RESUMEN.....	38.
14. BIBLIOGRAFIA.....	40.
15. ANEXOS.....	43.

TABLA DE CUADROS Y GRAFICAS.

GRAFICAS

1. Clasificación de pacientes de acuerdo a edad.
2. Tiempo de evolución de diagnóstico de LES.
3. Presentación gráfica de pacientes con diagnóstico de LES y nefritis lúpica.
4. Frecuencia de la presentación de criterios del MEX-SLEDAI.
5. Calificación del MEX-SLEDAI.

CUADROS.

1. Pacientes con nefropatía lúpica y LES.
2. Pacientes con nefropatía lúpica y tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.
3. Pacientes con nefropatía lúpica y biopsia renal.
4. Resultados de biopsia renal.

INTRODUCCION.

Una de las principales causas de muerte en pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) es la insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis proliferativa y necrosante, siendo esta solo una de las formas de daño renal observadas en pacientes con LES, pero sin lugar a dudas es la más importante. La importancia de los estudios histológicos en las distintas formas de nefritis lúpica es relevante dado que cada una de ellas representa una forma de evolución característica, lo que implica diferencias en el tratamiento.

La propuesta de los distintos esquemas de tratamiento con la finalidad de disminuir las lesiones renales ha llevado a la realización de distintos estudios en los cuales una de las propuestas se refiere al uso de bolos de ciclofosfamida más prednisona via oral, lo cual de acuerdo a algunos reportes se menciona con eficacia en el tratamiento de la nefropatia lúpica.

(2)

#### ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune extraordinariamente compleja que requiere ser conocida por todas las subespecialidades médicas(1), se evidencia lo anterior por el rango de estudios en las ciencias basicas que indican una patogenesiá igualmente compleja que puede variar de paciente a paciente. La diversidad de expresion del síndrome de LES puede desembocar en anormalidades genéticas, inmunológicas, hormonales y de otras ramas, aunque hay muchas dudas sobre los mecanismos patogénicos, avances recientes en el diagnóstico y tratamiento a mejorado sustancialmente el pronóstico de pacientes con LES. Tambien la mortalidad ha disminuido asi como su morbilidad, han mejorado las complicaciones del tratamiento y de la calidad de vida.

El riñon es la vicerá mas comunmente afectada por el LES con el uso de microscopio óptico y electrónico asi como inmunofluorescencia es posible que las anormalidades sean vistas en la biopsia renal. Aproximadamente el 75% de las biopsias renales reportadas en varias series han sido clasificadas como proliferativa focal, proliferativa difusa o glomerulonefritis membranosa (2).

La localización de complejos inmunes en el riñon parece ser el evento inicial del desarrollo de la nefritis lúpica. Los autoanticuerpos que reaccionan contra el DNA y otros componentes celulares son caracteristicos

de LES en humanos, pero se han observado que solo algunos de los complejos inmunes son nefrogénicos. Los estudios de correlación de las propiedades inmunogenicas de autoanticuerpos con el tipo y severidad de nefritis se han detectado por varias características que pueden promover la patogénesis incluyendo la carga, la clase, el isotipo, el idiotipo y la avidéz por el DNA, también la eficacia de fijación del complemento (3). La reactividad de los autoanticuerpos anti-DNA con antígenos de superficie celular glomerular así como también con componentes normales de la membrana basal y de la matriz mesangial probablemente promueve la formación de complejos inmunes glomerulares e influyen en la localización en que se depositan dentro de los glomerulos (4). Los factores que determinan el depósito de muchos complejos inmunes en la región subendotelial de la pared capilar glomerular adyacente a la circulación son responsables de inducir (a través de la liberación de componentes del complemento, citoquinas y otros factores) la proliferación celular, la respuesta inflamatoria, la necrosis y por último la fibrosis (5). Una serie de autoanticuerpos puede penetrar a las células glomerulares (mesangiales) uniéndose al núcleo y contribuir a la proliferación glomerular y proteinuria.(6). Los depósitos inmunes subendoteliales característicos de la nefropatía lúpica membranosa probablemente aparecen como consecuencia de la interacción in situ de autoanticuerpos con antígenos locales como el DNA y las histonas que se unen a la membrana basal glomerular. En este proceso se piensa que intervienen componentes de la membrana basal tales como la fibronectina,

(4)

la colagena, la laminina y el sulfato de heparan (7). Los complejos inmunes subepiteliales inducen poca proliferación celular o respuesta inflamatoria. La pared del capilar glomerular dañada parece inducir una respuesta por activación del complemento y formación de un complejo de ataque contra la membrana, es el C5b-C9, que ha sido asociado con este tipo de complejos inmunes que producen el daño (8).

El avance en el manejo de la nefritis lúpica es el resultado del trabajo conjunto de patólogos y clínicos, cuya constancia a lo largo de los últimos 50 años permitió reconocer primero las alteraciones anatómicas (necrosis fibrinoide, cuerpos hematoxilínicos, hialinización, etc), presentes en el riñón y definir después las distintas formas de daño renal; glomerulares o tubulointersticiales que hicieron posible el sistema de clasificación de la nefritis lúpica auspiciado por la OMS. Esta clasificación se basa exclusivamente en las alteraciones glomerulares sin mencionar siquiera la existencia de alteraciones tubulointersticiales. A pesar de ello, su uso ha sido de aplicación general desde un principio gracias a su sencillez y a su utilidad innegable (9,10). La correlación entre las distintas formas de daño renal en el LES y sus manifestaciones clínicas, se enriqueció con el advenimiento de una escala que permite medir la actividad y la cronicidad de las lesiones histológicas observadas en la biopsia renal y prever de esta manera las posibilidades de éxito terapéutico de acuerdo con la reversibilidad de

(5)

lesiones con alto índice de actividad inflamatoria pero bajo índice de cronicidad (alteraciones histológicas irreversibles), o el fracaso anticipado en aquellos pacientes cuyos riñones mostraban lesiones cicatrizadas con destrucción definitiva del parenquima y pérdida irrecuperable de la función renal (11). Si se considera LES como un conjunto de diferentes sistemas o aparatos, acentados en una base común de autoinmunidad, en cuya patogénesis el sistema neuroendocrino interviene determinantemente y permanentemente, se explicara con facilidad la influencia de las hormonas sexuales en la enfermedad, cuya frecuencia y comportamiento varia en relación a edad, fases del ciclo menstrual, embarazo, puerperio, lactancia y menopausia. Por otro lado el sistema neuroendocrino esta sujeto a ritmos biológicos cuya secuencias diurna, mensual o estacional ponen de manifiesto su naturaleza adaptativa y por tanto su capacidad para responder inmediata o tardiamente a estímulos externos biológicos, físicos, etc, los cuales necesariamente inciden sobre el estado clínico del paciente, agregando nuevos síndromes o modificando os ya existentes (12,13). Es sorprendente que muchos de los enfermos ingresan a los hospitales con LES recientemente diagnosticados y que presentan manifestaciones de nefritis lúpica con diferentes niveles de insuficiencia renal y que algunos de ellos requieran diálisis peritoneal. Por ahora es posible afirmar que mas del 90% de pacientes a los que se les efectua biopsia renal independientemente de la existencia o no de manifestaciones clínicas de Nefropatía

(6)

muestran alguna alteracion histopatológica glomerular o tubulointerstitial al microscopio electrónico y que aproximadamente la quinta parte de pacientes con LES sufren algun tipo de lesión renal que lo llevara a la muerte (14,15).

Segun la OMS existen cinco clases de nefritis lúpica definidas de acuerdo a las alteraciones glomerulares observadas por el microscopio óptico, electrónico o inmunofluorescencia. La clase I es considerada como biopsia normal, clase II es considerada con cambios pequenos a moderados en el mesangio, esta dividida en la tipo A la que hay una apariencia normal por microscopía óptica y depósito de complejos inmunes en el mesangio por inmunofluorescencia (IF) y microscopio electrónico (ME), el tipo B tiene hipercelularidad y/o esclerosis con complejos inmunes por IF y ME, la clase III es la glomerulonefritis proliferativa y necrosante focal y segmentaria. La clase IV es la glomerulonefritis proliferativa y necrosante difusa, la clase V glomerulonefritis membranosa. Las formas mixtas se han clasificado la forma mas grave observada en la biopsia renal y en esta clasificacion no se toman en cuenta las alteraciones tubulointersticiales (16). Las lesiones presentes en las distintas clases de nefropatia lúpica tiene valor pronóstico segun su respuesta al tratamiento. Aquellas que pueden ser eliminadas antes de ocasionar cambios irreversibles y perdida irrecuperable del parenquima funcional en las que predomina los cambios histológicos irreversibles: como esclerosis glomerular

(7)

y medias lunas fibrosas, son consideradas lesiones crónicas. La aplicación de una escala de actividad y cronicidad a las diferentes clases de nefritis lúpica a permitido mayor certeza en el pronóstico y seguridad de la aplicación de procedimientos terapéuticos congruentes con la clase de daño renal y la actividad y cronicidad de las lesiones. Como índices de actividad se han propuesto alteraciones glomerulares que son la proliferación celular, la necrosis fibrinoide, medias lunas celulares, trombos hialinos, asa de alambre, infiltración leucocitaria y alteraciones tubulointersticiales e infiltración de células mononucleares. Como índice de cronicidad se han tomado la esclerosis glomerular y las medias lunas fibrosas así como las alteraciones intersticiales que son fibrosis intersticial y atrofia tubular. Cada una de estas lesiones se les da un valor de 0 a 3 puntos exceptuando las lesiones de medias lunas, la necrosis, la cariorrexis que se clasifican con el doble de puntos, el valor máximo para índice de actividad es de 24 puntos y para el de cronicidad es de 12 puntos. (17,18).

Lo más frecuente es que el cuadro clínico de nefritis lúpica se presente en el curso de un cuadro de exacerbación de LES. Alteraciones del sedimento urinario suelen anteceder a los síndromes clínicos bien definidos.

En la mayor parte de las veces se presenta proteinuria, hematuria microscópica con eritrocitos dismórficos, leucocituria y cilindruria de los cuales pueden ser hialinos, eritrocitarios, granulados y/o leucocitarios, días o semanas antes de un cuadro de síndrome nefrótico

Las alteraciones tubulares se manifiestan clínicamente por nicturia como resultado de la incapacidad del riñón para concentrar y acidificar la orina. Ocasionalmente pueden presentarse acidosis tubular distal, hipocalemica o hipocloremica con la posibilidad inherente de litiasis. En raras ocasiones puede desarrollarse un cuadro de hipercalemia como consecuencia de acidosis tubular tipo IV, hiporreninémica e hipoaldosteronica. La valoración clínica de un paciente con LES debe incluir la búsqueda periódica de alteraciones urinarias para descubrir tempranamente cualquier signo que indique el comienzo del daño renal. Se debe considerar que cualquier paciente que presente hematuria microscópica persistente o con más de cinco eritrocitos por campo en el sedimento urinario curse con un cuadro de nefritis lúpica activa. Lo mismo si cursa con proteinuria de más de 0.5g/l en 24 horas o presenta una reducción de más del 30% de la depuración de creatinina en el curso de un año, no es necesario que curse con síndrome nefrótico (SN). Este síndrome es definido por hipoalbuminemia (menor de 2.8g/dl) y proteinuria como máximo 3.5g en 24h., sin embargo el síndrome nefrótico no corresponde al momento que debe iniciarse el estudio sobre nefritis crónica. Estos procedimientos deben iniciarse en cuanto se detecten las primeras alteraciones del sedimento urinario o de la función renal. La hiperlipidemia, el edema y la hipertensión completan el síndrome. Si al SN se agrega hematuria y alteraciones importantes del sedimento aunados a un rápido deterioro de la función renal, lo más probable

es que el cuadro clínico refleje el daño producido por lesiones glomerulares de tipo proliferativo y necrosante (Clase III y IV de la OMS) que requieren tratamiento enérgico, puesto que tienen mal pronóstico y sin tratamiento adecuado evolucionaran a IRC. En alguna forma el pronóstico de la nefritis lúpica no depende exclusivamente de las lesiones observadas en biopsia ya que el 10 a 45% de estas alteraciones histológicas cursan con cambios. Se ha sugerido que la nefropatía lúpica suele comenzar durante el primer año de LES y que la mayoría la presenta durante los primeros cinco años de su padecimiento, por otro lado la experiencia ha demostrado que el abandono al tratamiento ha sido un factor predominante en la presentación y evolución de la nefritis, lo que sugiere que el tratamiento que ha demostrado suprimir la actividad lúpica será también suficiente para evitar la aparición del daño renal. Para el seguimiento de la nefritis lúpica deben tomarse en cuenta algunas variables extras como el sedimento urinario, la creatinina sérica, depuración de creatinina, proteínas en orina de 24 hrs, tensión arterial, niveles séricos de C3, y CH50, de anti-DNA nativo y albumina en suero (19,20). Los objetivos principales del tratamiento son suprimir la actividad del padecimiento y preservar la integridad anatómica y funcional del riñón, por lo que se requiere un sistema que permita medir con precisión la actividad de la enfermedad de LES, en los E.U. se ha desarrollado

un "índice de actividad de enfermedad aplicado a LES" denominado SLEDAI por sus siglas en inglés, en México un grupo de investigadores ha validado este sistema para ser aplicado a personas de lengua castellana en donde las diferentes manifestaciones clínicas en un paciente son calificadas con una puntuación asignada según su gravedad y significado pronóstico, así las alteraciones neuropsiquiátricas reciben una puntuación más alta de ocho puntos, las renales 6 puntos y las lesiones vasculíticas 4 puntos, en tanto que la anemia hemolítica, la miositis reciben cada una 3 puntos, las alteraciones mucocutáneas, la serositis y la artritis son clasificadas por separado y valen 2 puntos, la fiebre y la fatiga valen un punto, lo mismo que la leucopenia y la linfopenia.

La puntuación máxima o índice de actividad más alto es de 32 puntos. Reuniéndose el sistema MEX-SLEDAI mas los índices de actividad y cronicidad de la biopsia renal se ha propuesto tratamiento para casos específicos. Para la nefritis lúpica clase II que tiene buen pronóstico el tratamiento se basará en un índice de actividad y probablemente serán necesarios solo 20 mg de prednisona al día. El tratamiento de la clase III y IV debe aplicarse de inmediato, no olvidando que la forma focal y segmentaria de la glomerulonefritis proliferativa y necrosante tiene tan mal pronóstico como la forma difusa y que la evolución a IRC puede presentarse rápidamente. El tratamiento con corticosteroides del tipo de la prednisona (1mg/kg/día) asociado a la administración parenteral.

y periódica de ciclofosfamida ha demostrado ser más efectiva que cualquier otra forma de tratamiento ensayada e incluso ha mejorado el esquema de prednisona via oral mas ciclofosfamida dosis diaria via oral (1mg/kg/dia de prednisona más 50a 100 mgs de ciclofosfamida por dia). Para el caso de los corticosteroides el tratamiento puede iniciarse con la aplicacion de metilprednisona diluida en solución glucosada a dosis de un gramo diario en los primeros tres dias, la dosis recomendada de ciclofosfamida se calcula a 750mg/metro cuadrado de superficie corporal (SC) disueltos en 250 ml de solución glucosada al 5% administrado durante las primeras horas de la mañana, en caso de que no hayan contraindicaciones y tambien debe administrarse carga extra de liquidos para favorecer la eliminación del metabolito tóxico de ciclofosfamida denominado acroleina que es capaz de producir cistitis hemorrágica y a largo plazo carcionama vesical. (21-24).

PROPOSITO.

El propósito del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona en pacientes con nefritis lúpica, mediante de aplicación de MEX-SLEDAI.

Estableciendo en base a lo anterior la utilización de dicho tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica, difundir el uso de MEX-SLEDAI como instrumento de utilidad para la evaluación del daño renal que presentan las pacientes con LES.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Una de las principales causas de muerte en los pacientes con LES es la insuficiencia renal crónica secundaria a la nefritis lúpica, de ello se desprende la utilización de distintos esquemas de tratamiento con la finalidad de reducir dicha mortalidad, tal es el caso del uso de prednisona más ciclofosfamida los cuales se refiere en la literatura son capaces de disminuir el daño renal en los pacientes con LES, motivo por el cual se considera de importancia evaluar la eficacia de dicho tratamiento ya que como también se refiere en últimas fechas el diagnóstico de LES se realiza con mayor frecuencia y la nefropatía lúpica es de las complicaciones más importantes en estos pacientes.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS PRINCIPAL.

H.0 El tratamiento de la nefritis lúpica no es eficaz con ciclofosfamida intravenosa a dosis de 750mg/m<sup>2</sup>/de superficie corporal más prednisona a dosis de 1mg/kg/día.

H.1 El tratamiento de la nefritis lúpica es eficaz con ciclofosfamida intravenosa a dosis de 750mg/m<sup>2</sup>/de superficie corporal más prednisona a dosis de 1mg/kg/día

HIPOTESIS ESPECIFICAS.

H.0 La evolucion de los pacientes con nefritis lúpica no se modifica con el tratamiento a base de ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral.

H.1 Los pacientes con nefritis lúpica que reciben tratamiento con ciclofosfamida más prednisona tienen mejor evolución.

H.0 Los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica sin tener relación con el tiempo de evolución.

H.1 La nefritis lúpica en los pacientes con LES guarda relación con el tiempo de evolución de LES.

**OBJETIVOS**

**1. OBJETIVO PRINCIPAL.**

Evaluar la eficacia del tratamiento de la nefritis lúpica con ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral mediante la aplicación de MEX-SLEDAI.

**2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

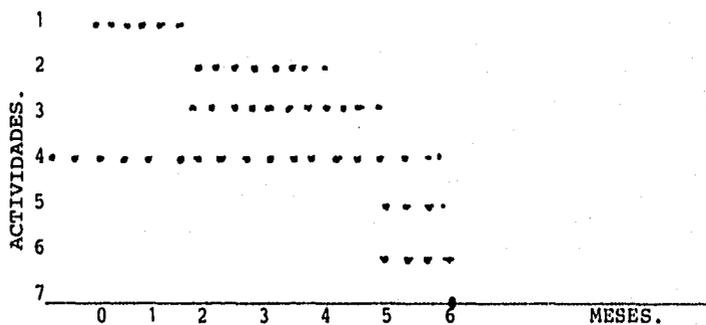
Evaluar la evolución de nefritis lúpica en pacientes que han recibido tratamiento con ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral.

Relacionar la evolución de la nefritis lúpica con el tiempo de evolución del diagnóstico de LES.

PROGRAMA DE TRABAJO.

1. Límites de tiempo: El estudio se llevará a cabo durante los meses de Junio a Noviembre de 1995.
2. Límites de espacio: Se realizará el estudio en pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Puebla I.M.S.S.

GRAFICA DE GANTT.



1. Recopilación de bibliografía
2. Elaboración de protocolo
3. Diseño de instrumentos.
4. Recabación de datos.
5. Procesamiento
6. Análisis.
7. Publicación.

**RECURSOS**

**1. RECURSOS HUMANOS.**

Médico residente de Medicina Interna quien captara los datos de los pacientes seleccionados.

Médico Adscrito al servicio de Reumatología.

**2. RECURSOS MATERIALES.**

Cuestionario MEX-SLEDAI.

Expedientes del archivo del Hospital de Especialidades de Puebla IMSS de la consulta de Reumatología.

**3. RECURSOS FINANCIEROS.**

Los propios de la institución.

MARCO MUESTRAL.

1. CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la ARA, con rango de edad entre 15-19 años.
- Pacientes con LES y que lleven control en la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades de Puebla.
- Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica y que hallan recibido tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.

2. CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes que no cumplan con los criterios para diagnóstico de nefritis lúpica.
- Pacientes que no esten controladas en la consulta externa de Reumatología en el Hospital de Especialidades de Puebla.

3. CRITERIOS ELIMINACION.

- Pacientes que no hallan recibido o hallan abandonado tratamiento médico para LES.

4. TAMANO DE LA MUESTRA.

Se seleccionara un total de 50 pacientes con diagnóstico de LES y nefropatía lúpica cumpliendo con los criterios de la ARA así como que sean del sexo femenino con rango de edad de 15 a 65 años y que se encuentren en control en la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades "Manuel Avila Camacho", IMSS Puebla.

5. TIPO DE SELECCION.

Se seleccionara a las pacientes de manera aleatoria simple.

6. DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Nefritis lúpica.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- Eficacia de tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.

- Ineficacia del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.

DEFINICION DE VARIABLES.

1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

a) Nefritis lúpica.

Se considera como la afectación renal que sufren los pacientes con LES ocasionada por la presencia de complejos inmunes y que condiciona insuficiencia renal crónica.

2. VARIABLES DEPENDIENTES.

a) Eficacia de tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.

- Se considera eficacia de tratamiento cuando una vez realizado el exámen general de orina así como la química sanguínea se descarta la presencia de cilindros granulares o hemáticos, hematuria hasta de 5 eritrocitos por campo, proteinuria de 0.5g/l, creatinina sérica de 1.5 mg/dl o más.

b) Ineficacia del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona.

- Se considera ineficacia del tratamiento cuando el exámen general de orina y química sanguínea el paciente del paciente presenta cualquiera de las alteraciones referidas.

DEFINICION CONCEPTUAL DE VARIABLES.

1. Cilindruria granular o hemática: Se considera como la presencia de cilindros reportados en el exámen general de orina.
2. Hematuria: Se considera hematuria al reporte de por lo menos 5 eritrocitos por campo en el exámen general de orina.
3. Proteinuria: Se considera cuando el reporte del exámen general de orina reporte 0.5gr/litro.
4. Hiperazoemia: Considerando basicamente la elevación de creatinina igual o mayor de 1.5mg/dl.

**TRATAMIENTO ESTADISTICO.**

**1. TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

**2. METODO ESTADISTICO.**

- Medidas de tendencia central y distribución de frecuencias.
- Presentación en graficas y tablas.

METODO.

Se seleccionara a las pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LES y nefritis lúpica controladas en la consulta externa de Reumatología y que hayan recibido tratamiento médico con ciclofosfamida vía parenteral más prednisona vía oral, a las cuales se les aplicara el cuestionario MEX-SLEDAI en base a ello se valorará la evolución de la función renal así como de la nefropatía lúpica.

De acuerdo al puntaje que presenten como datos de actividad específicamente en cuanto a la función renal se considerara la evolución de la nefropatía y la respuesta al tratamiento médico establecido con ciclofosfamida más prednisona, así también se correlacionara el diagnóstico de nefropatía lúpica con el tiempo de evolución del diagnóstico de LES.

En base a lo anterior se tratara de establecer la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona en los pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica.

RESULTADOS.

Para el presente estudio se contó con la participación de 52 pacientes todas ellas del sexo femenino con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la ARA y que además se encontraban en tratamiento y control por el servicio de Reumatología del Hospital "Manuel Avila Camacho", IMSS Puebla.

En dichas pacientes el rango de edad se considero entre los 15-60 años de edad siendo la edad promedio de 35.3 años. A todas las pacientes se les aplicó el cuestionario MEX-SLEDAI para valoración de actividad lúpica y así mismo detectar afectación renal.

Del total de pacientes estudiadas solo 8 de ellas al momento de la aplicación del cuestionario se encontraban con datos de daño renal detectandose esto por cualquiera de los siguientes datos: cilindros granular o hemático, hematuria considerada con por lo menos 5 eritrocitos por campo, proteinuria de 0.5g/litro, creatinina sérica de 1.5 mg/dl. De acuerdo a ello se revisaron los expedientes de las pacientes corroborandose los datos de nefropatía lúpica.

Así mismo, la evaluación MEX-SLEDAI mostró una calificación más alta de 21 y 20 puntos de los 32 que se consideran, correspondiendo la calificación de 20 puntos a una de las 8 pacientes con nefropatía lúpica, dentro de los criterios que considera el cuestionario MEX-SLEDAI se encuentran distintas alteraciones de las cuales en orden de frecuencia se reportan ; artritis con 24 pacientes, alteraciones neurológicas con 18, hipertermia y fatiga

en 18, leucopenia y linfopenia en 12, hemolisis en 12, alteraciones renales en 8, alteraciones mucocutaneas en 8, serositis 0, miositis 0. En lo referente a tiempo de evolucion de diagnóstico de LES y relacion que presentan con la nefropatia lúpica se tienen pacientes con menos de un año de evolución y hasta de 14 anos de evolucion de LES que debutan con nefropatia lúpica, teniendo como promedio de tiempo en la aparicion de nefropatia de 4.3 años.

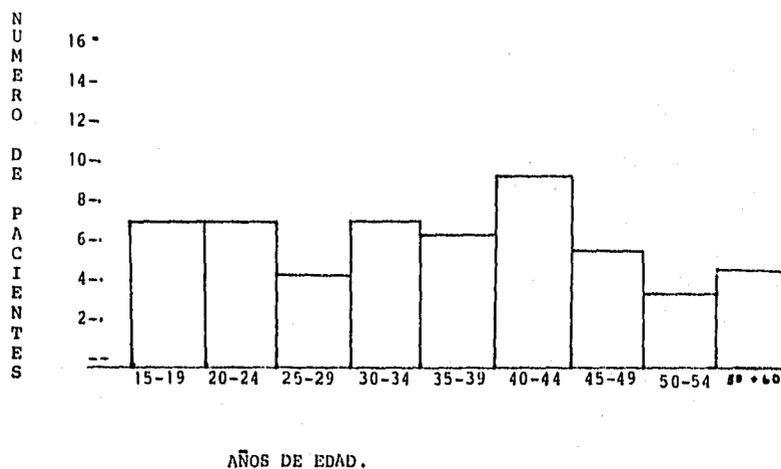
Asi tambien del total de pacientes detectadas con nefropatia lúpica de acuerdo a los resultados de MEX-SLEDAI 6 de ellas cuentan con resultados de biopsia renal las cuales se reportan con: 1 con glomerulonefritis membranosa sin actividad con poca cronicidad, 1 con glomerulonefritis proliferativa sin actividad, 1 con glomerulonefritis focal proliferativa con 9 puntos de actividad lesión tipo III de la OMS., 2 con glomerulonefritis membrano proliferativa y afectación tubulointerstitial clase IV de la OMS, y 1 con glomerulonefritis lúpica tipo VI esclerosis y 8 puntos de cronicidad, encontrandose de acuerdo a dichos resultados la afectacion renal no guarda relacion con el tiempo de evolucion del diagnóstico de LES y si existen casos en los cuales hay pacientes con menos de un año de evolución que debutan con nefropatia lúpica.

En cuanto a tratamiento con ciclofosfamida intravenosa más prednisona, todas las pacientes recibieron dicho tratamiento y de las 8 detectadas con nefropatia solo 6 de ellas recibieron tratamiento dado que las otras

2 pacientes no lo ameritaban por el tipo de lesión renal que presentaban, encontrándose que en aquellas que lo recibieron una vez diagnosticado el daño renal, este se limitó e incluso de acuerdo a los resultados de los exámenes de laboratorio tales como el examen general de orina y química sanguínea disminuyó la proteinuria, hematuria y cilindruria así como la creatinina sérica.

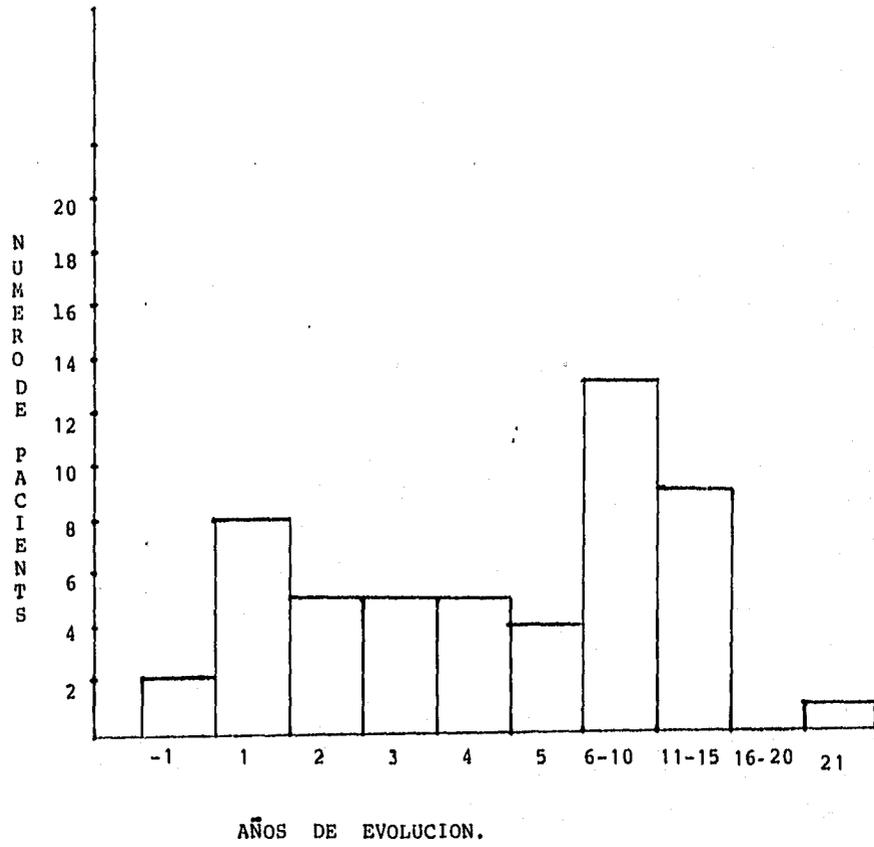
GRAFICA NUMERO 1.

CLASIFICACION DE PACIENTES DE ACUERDO A EDAD



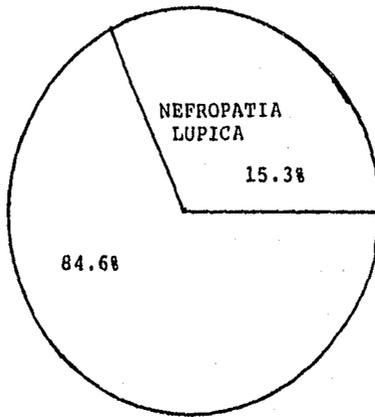
GRAFICA NUMERO 2

TIEMPO DE EVOLUCION DE DIAGNOSTICO DE LES.



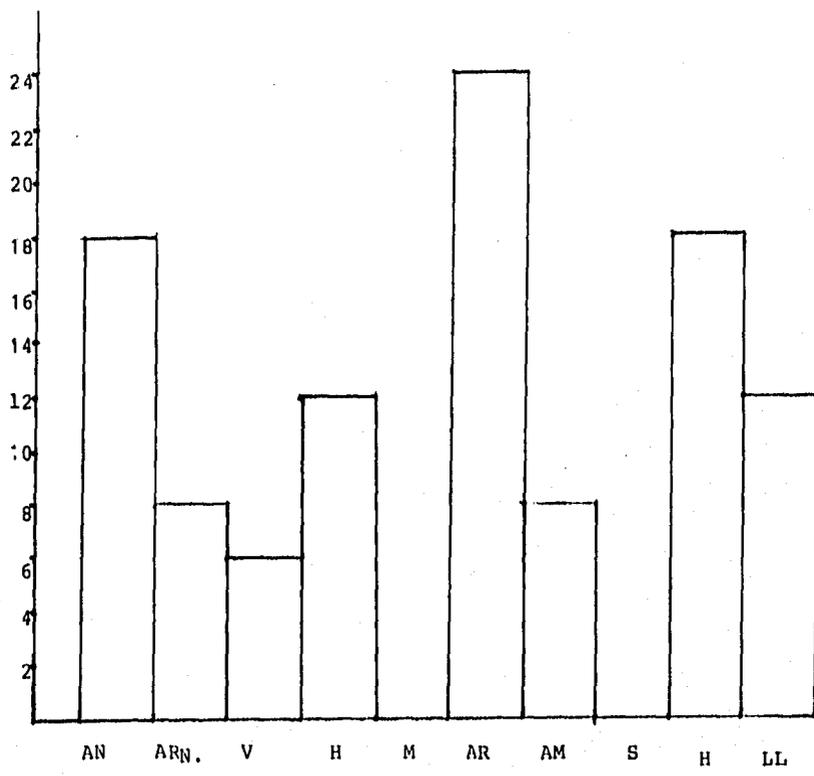
GRAFICA NUMERO 3

REPRESENTACION GRAFICA DE PACIENTES  
CON DIAGNOSTICO DE LES Y NEFRITIS LUPICA.



GRAFICA NUMERO 4

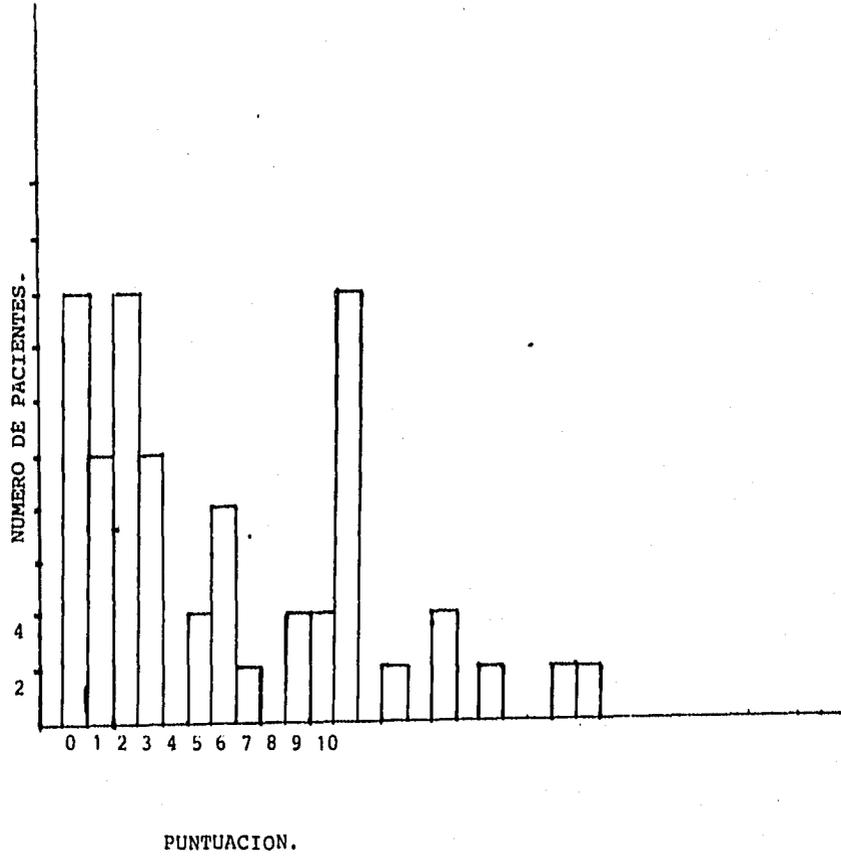
FRECUENCIA DE LA PRESENTACION DE CRITERIOS DE  
MEX/SLEDAI.



AN: Alteraciones neurologicas  
ARN: Alteraciones renales  
V: Vasculitis  
H: Hemolisis  
M: Miositis  
AR: Artritis  
AM: Alteraciones mucocutaneas  
S: Serositis  
H: Hipertermia  
LL: Leucopenia y linfopenia.

GRAFICA NUMERO 5

CALIFICACION DE MEX-SLEDAI



CUADRO NUMERO 1

## PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA Y LES.

	CASOS	%
CON CRITERIOS DE NEFROPATIA LUPICA	8	15.3
SIN CRITERIOS DE NEFROPATIA LUPICA	44	84.6

---

CUADRO NUMERO 2PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA Y TRATAMIENTO CON  
CICLOFOSFAMIDA MAS PREDNISONA.

	CASOS	%
CON TRATAMIENTO	6	75
SIN TRATAMIENTO	2	15

---

CUADRO NUMERO 3

## PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA Y BIOPSIA RENAL.

	CASOS	%
CON BIOPSIA RENAL	6	75
SIN BIOPSIA RENAL	2	15

---

CUADRO NUMERO 4

## RESULTADOS DE BIOPSIA RENAL.

	CASOS	%
CLASE I	0	0
CLASE II	2	33.3
CLASE III	1	16.6
CLASE IV	2	33.3
CLASE V	1	16.6

---

Fuente: Arch. HE. MAC.

DISCUSION.

En los últimos años el diagnóstico de LES se realiza con mayor frecuencia esto en parte dado por los distintos avances que se han presentado en las pruebas diagnósticas. Así mismo como se describe en la literatura el que un paciente presente nefropatía lúpica se considera como una de las manifestaciones más frecuentes de LES lo que viene a confirmarse con la realización de biopsia renal.

En nuestro estudio quisimos valorar mediante la aplicación del cuestionario MEX-SLEDAI los distintos parámetros considerados para hablar de actividad lúpica, enfocándonos específicamente al daño renal y posterior a ello confirmar la afectación renal incluso con resultados de biopsia renal, básicamente consideramos la afectación renal por cualquiera de los datos considerados en dicho apartado incluyendo los siguientes: Cilindruria granular o hemática, hematuria de por lo menos 5 eritrocitos por campo, proteinuria de 0.5g/litro y creatinina sérica de 1.5 mg/dl. Posterior a ello se evaluó la evolución que presentaban dichas pacientes con tratamiento a base de ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral, lo que de acuerdo a otros estudios se ha reportado mejoría, estableciéndose por tanto que todas aquellas pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica al iniciar tratamiento con estos dos fármacos presentan mejoría. Posterior a la realización del estudio, encontramos

que efectivamente la nefropatía lúpica es una de las primeras manifestaciones de LES debutando muchas de las pacientes con afectación renal tales como proteinuria hematuria, cilindruria y elevación de azoados, siendo estas manifestaciones motivo de estudio para determinar las causas de las mismas. Así también, se confirma que las alteraciones renales se pueden presentar en los primeros años de evolución de LES.

En lo referente a la utilización de tratamiento con ciclofosfamida más prednisona, efectivamente todas aquellas pacientes que se encontraban con diagnóstico de nefropatía lúpica una vez iniciándose el tratamiento con bolos de ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral a las dosis ya referidas han presentado mejoría lo cual se ha traducido en la disminución del daño renal ya que si bien es cierto este tipo de pacientes cuenta con distintas alteraciones que se valoran dentro del cuestionario MEX-SLEDAI y en el cual como ya se refiere considera alteraciones neurológicas, vasculitis, serositis, miositis, artritis, alteraciones mucocutáneas, hipertermia y alteraciones del sistema inmunológico que contribuyen a la morbi-mortalidad de estas pacientes, es también cierto que la insuficiencia renal crónica es una de las principales causas que lleva a la muerte a estas pacientes.

Cabe mencionar que si bien es cierto el tratamiento medico con ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral ha mostrado utilidad, debe de considerarse que una vez diagnosticada la nefritis lúpica es importante la realización del estudio histológico dado que este resultado se relacionara con el éxito terapéutico.

CONCLUSIONES.

- La nefritis lúpica constituyó una de las primeras manifestaciones de Lupus eritematoso sistémico.
- Algunos de los pacientes portadores de LES debutan con daño renal antes de establecerse el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico.
- El tratamiento con bolos de ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral en pacientes con nefropatía lúpica clase III y IV es capaz de reducir el daño renal reportado por biopsia renal, así como esto traducirse en los exámenes de laboratorio que se realizan como rutina de acuerdo a los criterios de afectación renal en el MEX-SLEDAI.
- La actividad de LES medida por el cuestionario MEX-SLEDAI es de utilidad para guiar el tratamiento y no tomar en cuenta solo el aspecto renal por estudio histológico.

RESUMEN.

TITULO. Enalución de la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral en pacientes con nefritis lúpica mediante la aplicación de MEX-SLEDAI.

OBJETIVO: Evaluar mediante parámetros de laboratorio la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida más prednisona mediante la aplicación del MEX-SLEDAI.

MATERIAL Y METODO.

Se contó con un total de 52 pacientes todas del sexo femenino a las cuales se les aplicó el cuestionario MEX-SLEDAI y que previamente habian sido disgnosticadas con LES, detectandose aquellas que deacuerdo a los parametros de laboratorio se encontraban con afectación renal.

RESULTADOS.

De las 52 pacientes incluidas en el estudio solo 8 presentaban datos de afectación renal demostrado esto por los datos del cuestionario MEX-SLEDAI corroborandose esto al revisar sus expedientes e incluso con biopsia renal, asi mismo se valoró la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa más prednisona vía oral encontrandose que efectivamente se disminuye y limita el daño renal en estas pacientes.

CONCLUSIONES.

Se concluyó que el tratamiento con bolos de ciclofosfamida más prednisona es eficaz en el tratamiento de la nefro-

(39)

patia lúpica y que el MEX-SLEDAI representa un instrumento útil para la valoración de la afectación renal de acuerdo a los criterios de actividad lúpica que se consideran, estableciéndose también la necesidad de su aplicación en toda paciente con LES para incluso detectar alteraciones que dado el órgano afectado empeoran el pronóstico en dichas pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

1. Tan EM, Foreword In: Lahita RG, ed Systemic lupus erythematosus. New York; Curchill livisntone; 1992
2. Golbus J. Mc Cune WJ. Lupus nephritis, Classification pronosis, imunopathogenesis and treatment. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 213-42.
3. Hahn BH, Tsao BP. Antibodies to DNA In: Wallace DJ, Hahn BH eds. Dubois Lupus Erythematosus 4th eds philadelphia: Lea and Febiger 1993; 195-201. .
4. Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Nephritogrnic autoantibodies in systemic lupus erythematosus; immunochemical properties, mechamisms of innmune deposition, and genetic origins Lab Invest 1993,69:494-507.
5. Couser WG, Pathogenesis of glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 1993;42; S19-26.
6. Vlahakos D. Foster MH ucci A. Barrett KJ. Datta SH. Madaio MP. Murine monoclonal anti DNA antibodies penetrate cell, bind to nuclei and induce glomerular prolifetation and proteinuria in vivo J. Am Soc Nephrol. 1992; 2: 1345-54.
7. Termaat RM ssman KJ, Dijkmann HB, Van Commpel F. Smeenk RJ, Berden JH. Anti DNA antibodies can bind to the glomerulus via two distinct menchanisms kidney Inst. 1992;42:1363-71.
8. Kerjaschki D. The pathogenesis of membranous glomerulonephritis: Fron morphology to molecules. Virchows Arch B Cell Pathol Inci Mol Pathol 1990;58:253-71.

9. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF, Systemic lupus erythematosus morphologic correlations whit immunologic and clinical data at the time biopsy . Am J Med 1978;64: 61-79.
10. Willson CB, Blantz RC. Nephroinmupathology and pathophysiology Am J physiol 1985; 248:F319-31.
11. James E. Balow. Treatmen and prognosis of lupus nephritis J Rheumatol 1994;21:11.
12. Puaner R, Murray B, et al .Prolactin in systemic lupus erythematosus . J Rheumatol 1994;21:2064-67.
13. Jean Charles peitte et al .Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome J Rheumatol 1992; 19: 12 pp 1835-37.
14. Ginzler EM. Felson DT. Anthony JM, Anderson JJ. Hypertension increases the risk of renal deteriora- tion in systemic lupus erythematosus . J Rheumatol 1993; 20: 1694-700.
15. Esdaile JM, Levinton C. et al The clinical and renal biopsy predictors of long-term autcome in lupus nephritis a study of 87 patientes and review of the literature. Q J Med 1989; 72: 779-833.
16. Rojas R.J. . Nefritis lupica En prensa.
17. Petri M, Genovese M. Incidence of and Risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: A prospective study of the hopkins lupus cohort. J. Rheumatol 1992; 19: 1559-65.
18. Fraenkel L, Mackenzie T. et al. Response to treatmen as a predictor of long-term autcome in patients whit lupus nephritis J. Rheumatol 1994;21:2052-7.

19. Pillemer SR, Austin HA 3d, Tsokos GC, Balow JE.  
Lupus nephritis association between serology and renal biopsy measures . J Rheumatol 1988;15:284-8.
20. Laitman RS, Glicklinch D, Sablay LB, et al The effect of long term normalization of serum complement level on the course of lupus nephritis . AM J Med 1989; 87;132-8.
21. Guillian H, Sherine G, et al A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:1551-8
22. Guzman J, Cardiel M, et al Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices . J Rheumatol 1993;20:657-60
23. Lewis EJ, Laurence GH et al Controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N. England J. Med 1992;326: 1373-9.
24. Esdaile JM, Lawrance J. et al The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. J Rheumatol 1994;21:2046-51.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

*Dr. Jorge Rojas Rodríguez - Dr. J. Bernardo Priy Casas*

**FICHA DE IDENTIDAD**

Fecha \_\_\_\_\_ Médico \_\_\_\_\_ MOSS: Si ( ) No ( ) Pac. # \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_ # afiliación: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: F ( ) M ( ) L. Residencia \_\_\_\_\_  
Edo. Civil: Casada ( ) Soltera ( ) Viuda ( ) Divorciada ( ) U. Libre ( )  
Ocupación: \_\_\_\_\_ Dx de LES día \_\_\_ mes \_\_\_ año \_\_\_.

**TRATAMIENTO**

Cloroquina	( )	Dosis _____ mg/día; Tiempo/gr total _____ / _____
Corticoides	( )	Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
Inmunosupresores	( )	Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
		Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
AINES	( )	Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
		Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
Analgésicos	( )	Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
		Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
Calcio	( )	Cuál: _____ Dosis _____ mg/día
Calcitriol	( )	Dosis _____ mg/día
Ramitidina	( )	Dosis _____ mg/día
Otros	( )	

1: \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ mg/día 2: \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ mg/día  
3: \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ mg/día 4: \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ mg/día

**MEX-SLEDAI**

<b>PUNTOS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
( ) 8	<b>Alteraciones neurológicas:</b> (a) psicosis, (b) enfermedad vascular cerebral, (c) síndrome orgánico cerebral, (d) mononeuritis, (e) mielitis.
( ) 6	<b>Alteraciones renales:</b> (a) cilinduria granular o hemática, (b) hematuria 5 eritrocitos/campo, (c) proteinuria 0.5 gr/litro, (d) creatinina sérica 5 mg./dl.,
( ) 4	<b>Vasculitis</b>
( ) 3	<b>Hemolisis:</b> Hb <12.0 gr/dl y Reticulocitos 3%, Trombocitopenia < 100 000 plaquetas
( ) 3	<b>Miositis:</b> Aumento de CPK sérica
( ) 2	<b>Artritis</b>
( ) 2	<b>Alteración mucocutánea:</b> (a) rash malar, (b) úlceras en mucosas, (c) alopecia.
( ) 2	<b>Serositis:</b> (a) derrame pleural, (b) pericarditis, (c) peritonitis.
( ) 1	(a) Hipertermia: > 38°C, (b) Fatiga
( ) 1	(a) Leucopenia: <4 000/mm <sup>3</sup> , (b) Linfopenia <1 200/mm <sup>3</sup>

( ) 32 **Calificación total MEX. SLEDAI.**

**CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO (ARA) 1982**

( ) 1. Rash malar	( ) 2. Rash discoide	( ) 3. Fotosensibilidad
( ) 4. Úlceras orales	( ) 5. Artritis	( ) 6. Serositis: a) pleuritis, b) pericarditis.
( ) 7. Alteraciones renales: a) proteinuria 0.5 gr. por día (o +++), b) cilindros celulares.		
( ) 8. Alteraciones neurológicas: a) convulsiones, b) psicosis.		
( ) 9. Alteraciones hematológicas:	a) Anemia hemolítica, b) leucopenia, c) linfopenia, d) Trombocitopenia.	
( ) 10. Alteraciones inmunológicas:	a) células LE positivas b) anti-DNA en título anormal, c) anti-Sm, d) VDRL falso positivo.	
( ) 11. ANA		

( ) **CRITERIOS CONFIRMADOS.**

ANEXO 7A  
FORMA PARA ADULTO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA.

Lugar y fecha \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de Investigación titulado " \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_

registrado ante el comité local de Investigación con el número \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ . El objetivo de este estudio es \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_

Se me ha explicado que mi participación consistirá en \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias, y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes :

\_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención Médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_ 7 \_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente.

\_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_  
Nombre, matrícula y firma  
del investigador principal.

\_\_\_\_\_ 9 \_\_\_\_\_  
TESTIGO

\_\_\_\_\_ 9 \_\_\_\_\_  
TESTIGO