

11244
3
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

TITULO

Prevalencia de reactivación durante la transición del esquema de ciclofosfamida intravenosa mensual (IVCMF) a trimestral en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y Nefritis Lúpica (NL) en el Servicio de Reumatología del Hospital General de México (HGM).

Tesis de postgrado

que para obtener el título de especialista en:

REUMATOLOGIA

presenta:

Dra. Silvia Guzmán Vázquez

ASESORES DE TESIS

Dra. Carolina Duarte Salazar

Dra. María Victoria Goycochea Robles

273646

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

MEXICO D.F.

FEBRERO 1999.



DIRECCION DE ENSEÑANZA

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.

11244
1
3
Lej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

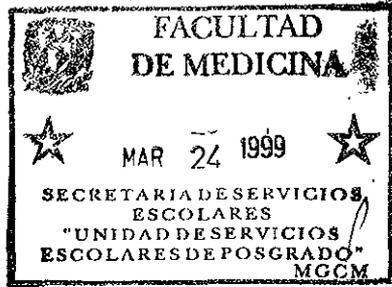
TITULO:

PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DURANTE LA TRANSICIÓN DEL ESQUEMA DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA MENSUAL A TRIMESTRAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO Y NEFRITIS LÚPICA EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

- REGISTRO DE INVESTIGACION DIC/98/404E/03/003

PRESENTA:

DRA. SILVIA GUZMÁN VÁZQUEZ

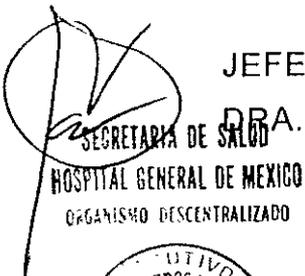


PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DR. RUBEN BURGOS VARGAS.

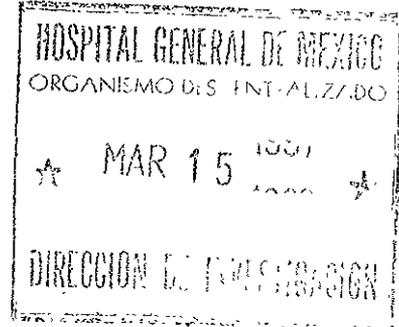
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA Y TUTOR DE TESIS

DRA. CAROLINA DUARTE SALAZAR.



México D.F. Febrero 1999.

DIRECCION DE ENSEÑANZA
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INDICE

	Página
1 RESUMEN ESTRUCTURADO	3
2 ANTECEDENTES	4
3 JUSTIFICACION	9
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
5 OBJETIVOS	9
6 HIPOTESIS	10
7 DISEÑO EXPERIMENTAL	11
8 MATERIAL Y METODOS	11
9 ANALISIS DE RESULTADOS	14
10 ANALISIS ESTADISTICO	14
11 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	15
12 RESULTADOS	16
13 CONCLUSIONES	28
14 DISCUSION	29
15 BIBLIOGRAFIA	31
16 ANEXOS	34

1.- RESUMEN.

Desde 1960, los esteroides a 1ml/Kg en el tratamiento de la nefropatía lúpica NL (^{13,14,15,16}) es algo establecido; la búsqueda de otras opciones introdujo a los Citotóxicos (CT) (¹⁷), específicamente la Ciclofosfamida (CFM) oral e intravenosa, azatioprina (AZA), solas y combinadas han sido estudiadas de manera controlada, durante los años setenta los CT demostraron mayor probabilidad de estabilización de daño renal en asociación a esteroides (^{18,19,20,21}). Diferentes esquemas de aplicación de CFM han llevado a preferir la aplicación intravenosa en bolos según el esquema de los institutos de salud(^{22,23,24}). Se reporta hasta 80% de éxito en la estabilización de la función renal en terapia de esteroides y IVCFM. Diversos reportes han analizado diferentes factores en los esquemas de IVFM, un estudio mexicano en 1995, reporta los factores asociados con insuficiencia renal crónica (IRC), pero no específicamente el efecto de la IVCFM por el pequeño número de casos que había cumplido el esquema de administración, al momento del análisis (²⁶). Arce y Cols (1996), no contemplan el período de transición como momento específico del análisis. La búsqueda específica en Medline no aportó información al respecto.

Hipótesis: El porcentaje de reactivación de NL durante el período de transición del esquema mensual a trimestral en pacientes bajo tratamiento con IVCFM es elevado en Hospital General de México, respecto al reportado en la literatura.

Objetivo: Establecer la prevalencia de reactivación en pacientes con NL tratadas con IVCFM en el período de transición del esquema mensual a trimestral.

Diseño del estudio: Transversal analítico de una cohorte retrospectiva.

Pacientes y métodos: 40 pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM. Se analizó: presencia de actividad según MEX-SLEDAI, al inicio, al final y al primer trimestre, parámetros de actividad renal en cada aplicación de CFM: filtrado glomerular, proteinuria de 24 hrs, creatinina sérica, y se identificó Índice socioeconómico (INSE), escolaridad y tiempo en de retraso en el diagnóstico de LEG y LN.

Análisis estadístico: Con paquete estadístico Epi/info y SPSS se aplicó ANOVA, prueba t de student, U de Mann-Whitney y X^2

Resultados: La prevalencia de reactivación de NL es de 25% en el período de transición del esquema mensual a trimestral con presencia de actividad global de 66% y se encuentra asociación entre persistencia de actividad con INSE <6 y retraso en la aplicación mensual.

2. ANTECEDENTES

I. Nefropatía lúpica (NL) generalidades.

Desde la descripción del lupus (LEG) a mediados del siglo XIX, su historia natural se ha visto modificada por múltiples causas, principalmente por el desarrollo de más opciones terapéuticas.

La NL fue reconocida como parte del LEG por *William Osler*, el compromiso renal grave fue considerado raro hasta la década de los 40's ⁽¹⁾, probablemente por la elevada mortalidad de los pacientes en etapas tempranas. Actualmente ante la presencia de mayores recursos que ayudan a prolongar la sobrevida de los pacientes, sabemos que aproximadamente entre 50-70% de los pacientes con LEG desarrollan compromiso renal ⁽²⁾.

En 1964 *Pollak y colaboradores* establecieron la primera clasificación histológica de los tejidos renales de pacientes lúpicas basada en los hallazgos de la microscopía de luz ⁽³⁾. En trabajos posteriores, *Baldwin* y su grupo en 1970, correlacionó sus observaciones clínicas, laboratoriales y los hallazgos histológicos de las biopsias renales de los pacientes con LEG, aportando detalles a las descripciones previas con valor pronóstico ^(3,4,5,6,7). En 1978, *Appel* y su grupo definieron el daño renal encontrado en pacientes con diagnóstico de LEG en 5 grupos histológicos los cuales fueron avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableciendo su importancia como indicador pronóstico de sobrevida por si mismo, así como su correlación con la presentación clínica y alteraciones en el sedimento urinario ⁽⁸⁾. Los 5 tipos histológicos son : Tipo I: histológicamente sin o con mínimas alteraciones. Tipo II. cambios mesangiales mínimos y moderados. Tipo III. glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria. Tipo IV. glomerulonefritis proliferativa difusa. Tipo V. glomerulonefritis membranosa. Después de aportar la clasificación de los 5 grados histológicos, se establecieron los índices de actividad (hipercelularidad glomerular, infiltrado leucocitario, necrosis fibrinoide, trombos hialinos, inflamación túbulo intersticial) y cronicidad (esclerosis y fibrosis tubular, atrofia tubular) de daño renal. Los cuales se utilizan hasta la fecha como auxiliares en la elección del tratamiento a seguir ^(9,10,11,12), y como factores pronósticos de sobrevida y evolución.

Desde la década de 1960, diversos autores, demostraron la utilidad de los esteroides a dosis elevadas en el tratamiento de la NL (^{13,14,15,16}) manteniéndose hasta nuestros días como la base del tratamiento durante la actividad; sin embargo la amplia gamma de compromiso orgánico en pacientes con LEG que son refractarios o bien aquellos que por los efectos secundarios de estos no es posible aplicar esta terapéutica ha llevado a la búsqueda de otras opciones para aquellos pacientes que requirieran de terapia agresiva por lo que se introdujo como parte del arsenal terapéutico a los CT (¹⁷). Específicamente la CFM oral diario e intravenosa aplicada de manera mensual (bolos), azatioprina (AZA), solas y combinadas han sido estudiadas de manera controlada como opciones terapéuticas en pacientes con NL, sin embargo los estudios realizados durante los 70's con CT demostraron mayor probabilidad de estabilización de daño renal en asociación a esteroides a costa de alta toxicidad (^{18,19,20,21}). Es hasta 1982 que *Huibert, Balow y cols.* publican su experiencia con 111 pacientes (62 con biopsia), seguimiento promedio de 44 meses, rango de 19 - 131 meses, estableciendo 3 grupos según la estrategia terapéutica inicial grupo I : prednisona (PDN) a mg/Kg peso en 16 pacientes. Grupo II: uso de CT : 12 con AZA, 7 CFM oral, 13 con CFM IV, y 14 que combinaban AZA + CFM. Durante el seguimiento de 41 pacientes, establecen los siguientes grupos : grupo I tratado con PDN (1mg/Kg). Y se subdivide el grupo II inicial según el uso de CT quedando los grupos como sigue: grupo II tratado con CFM y AZA oral (1mg/Kg) y el grupo III con CFMIV trimestral (1gr/m² superficie corporal), al final del estudio se encuentra en todos los pacientes disminución de los índices histológicos de actividad renal, particularmente con estabilización del índice de cronicidad y mejor respuesta en aquellos tratados con citotóxicos. (²²)

II. Antecedentes terapéuticos con citotóxicos (CT).

Los diferentes esquemas de aplicación de CFM ha llevado a preferir la aplicación intravenosa en bolos ya que ha mostrado ser especialmente efectiva en el tratamiento de la NL activa aguda para continuar con CT menos

agresivos como la AZA en el mantenimiento, sin embargo la indicación de iniciar el esquema terapéutico con CFM es claramente reconocida en pacientes con alteraciones iniciales y muy severas de NL. Los pacientes con LEG han sido tratados con CFM oral (²³) en rangos entre 1-2.5 mgrs /m² o con bolos intermitentes entre 500 - 1000 mgrs/m² en intervalos de 4 semanas o cada 3 meses basados en estudios controlados, según lo reportado en el estudio que proponen los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos Americanos.

III. Estado actual del uso de la CFM en la NL.

La literatura reporta hasta 80% de éxito en la estabilización de la función renal en terapia de esteroides y IVCFM evaluada al final del esquema trimestral y con seguimiento de 5- 10 años. Sin que a la fecha se haya abordado como tal la reactivación de la nefritis lúpica en pacientes bajo el esquema propuesto de aplicación mensual de 0-6, y cambio a bolos trimestrales entre 18 - 36 meses posterior al control de la actividad (²³), más aún en la práctica, la modificación del esquema originalmente propuesto depende del control o no de la actividad, ya que durante la aplicación del esquema en bolos, puede haber progresión del daño renal y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal esta presente (^{24,25}).

Algunos de los estudios que evalúan al esquema internacional, han identificado algunos factores de riesgo en relación al desarrollo de la IRC. Respecto al análisis del éxito del uso de la CFM en NL hasta recientemente, *Arce y cols* (²⁴) en México (1995), analizaron los factores asociados con el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC), en un estudio de casos y controles captados entre 1970-1988 bajo diferentes esquemas de tratamiento a un total de 121 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa (GMNPD) que desarrollaron IRC, treinta y cuatro casos 87 controles, bajo los siguientes esquemas terapéuticos : CFM oral, AZA, PDN oral a 1 mg/Kg de peso sola (⁷) más CFM ó AZA (⁶), IVCFM en bolos mensuales (⁹), y en bolos trimestrales (⁹), todos con biopsias que reportaron GMNPD con índices de

actividad máximo de 13.4 ± 3.9 , y de cronicidad de 5 ± 2.5 , encontrando en el análisis de sobrevida general a 5 años hasta de 48% mediante curvas de Kaplan-Meier. Se identificaron como variables asociadas a la IRC: sexo masculino, número de antihipertensivos usados al año (1.5 ± 0.9) y con efecto protector la PDN a > 20 mgrs/ día. Aunque no se analizó específicamente el efecto de la CFM por el pequeño número de pacientes que habían cumplido el esquema de administración en cualquiera de los esquemas que le incluían al momento del análisis de la muestra ⁽²⁶⁾. Garley y cols, en 1996, reportan su experiencia con el uso de IVCFM más aplicación de bolos de metilprednisolona (MPD) en 82 pacientes bajo 3 esquemas de tratamiento: a) 3 bolos de MPD de 1 g/mensual (27 pacientes). b) esquema de NHI (27 pacientes) y c) combinación de los 2 esquemas (28 pacientes), contando con biopsias III y IV, índice de actividad máximo 9.8 en el Gpo b, mientras que en los grupos a y c fue de 8.3, el índice de cronicidad máximo en el gpo b de 3.2, en a y c de 2.8. Concluyen mayor remisión en el grupo c (terapia combinada), mayor número de progresión a IRC, en el grupo a (MPD únicamente) y también mostró mayor número de pacientes con complicaciones infecciosas, del grupo total a los 5 años solo 45% se encontraron en remisión y todas las fallas renales ocurrieron en el primer año de tratamiento ⁽²⁷⁾.

En 1996, en España Ciruelo y cols ⁽³⁰⁾, analizaron 121 pacientes con Dx de LEG con NL de los que 75 fueron tratados con CFM bajo diferentes tipos de administración que incluyó: vía oral diario, aplicación mensual de bolo intravenoso de CFM, seguido o no de aplicación de bolos trimestrales o únicamente con aplicación trimestral de CFM IV, donde se reporta que la reactivación ocurre dentro de los primeros 7 años de iniciado el tratamiento con CFM y con un tiempo promedio de 36 meses una vez suspendida la terapéutica calculando el índice acumulado de manera general de 25% a los 5 años y de 46% a los 10 años, identificando además que los factores que proporcionaron mayor riesgo para la reactivación fueron: la GMN T IV, uso de CFM oral, trombocitopenia, cuentas leucocitarias normales y altas dosis de esteroides.

A propósito se realizó búsqueda en Medline de reportes que informaran sobre la evaluación del esquema internacional de IVCFM de bolos mensuales durante el período de transición a esquema trimestral mediante la estrategia de búsqueda Nephritis and cyclophosphamide sin haber encontrado información al respecto.

3. JUSTIFICACION:

En el Hospital General de México la aplicación de IVCFM, se inició en 1990 actualmente con una población de 60 pacientes que han ingresado al tratamiento protocolizado de CFM, es decir el inicio de aplicación del esquema mensual hasta completar 7 según el esquema internacionalmente aceptado (desde 0 hasta 6 aplicaciones) con cambio a esquema trimestral, a manera de observación clínica al finalizar el esquema mensual encontramos un aumento subjetivo de la reactivación renal en pacientes con LEGNL. Actualmente la prevalencia exacta no se conoce, y los factores que pueden estar asociados con esto tampoco se han definido.

Por otro lado la población que acude al Hospital General de México cuenta con características socioeconómicas bien establecidas, que probablemente repercutan en el curso de la enfermedad, como se ha planteado en estudios realizados respecto a los factores externos que influyen en el comportamiento de la actividad del LEG, sin que a la fecha se hayan enfocado específicamente a pacientes con NL (^{27, 28}).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de reactivación de nefropatía lúpica durante el período de transición del esquema mensual a trimestral de CFM intravenosa y cuáles son los factores probablemente asociados a la reactivación?

5. OBJETIVO GENERAL

1. Establecer la prevalencia de reactivación e identificar los factores asociados a esta reactivación en pacientes con LEG y NL tratadas con IVCFM en el período de transición del esquema mensual a trimestral y durante el primer año bajo este esquema, atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital General de México de enero de 1990 a enero de 1996.

3. JUSTIFICACION:

En el Hospital General de México la aplicación de IVCFM, se inició en 1990 actualmente con una población de 60 pacientes que han ingresado al tratamiento protocolizado de CFM, es decir el inicio de aplicación del esquema mensual hasta completar 7 según el esquema internacionalmente aceptado (desde 0 hasta 6 aplicaciones) con cambio a esquema trimestral, a manera de observación clínica al finalizar el esquema mensual encontramos un aumento subjetivo de la reactivación renal en pacientes con LEGNL. Actualmente la prevalencia exacta no se conoce, y los factores que pueden estar asociados con esto tampoco se han definido.

Por otro lado la población que acude al Hospital General de México cuenta con características socioeconómicas bien establecidas, que probablemente repercutan en el curso de la enfermedad, como se ha planteado en estudios realizados respecto a los factores externos que influyen en el comportamiento de la actividad del LEG, sin que a la fecha se hayan enfocado específicamente a pacientes con NL (^{27, 28}).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de reactivación de nefropatía lúpica durante el período de transición del esquema mensual a trimestral de CFM intravenosa y cuáles son los factores probablemente asociados a la reactivación?

5. OBJETIVO GENERAL

1. Establecer la prevalencia de reactivación e identificar los factores asociados a esta reactivación en pacientes con LEG y NL tratadas con IVCFM en el período de transición del esquema mensual a trimestral y durante el primer año bajo este esquema, atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital General de México de enero de 1990 a enero de 1996.

3. JUSTIFICACION:

En el Hospital General de México la aplicación de IVCFM, se inició en 1990 actualmente con una población de 60 pacientes que han ingresado al tratamiento protocolizado de CFM, es decir el inicio de aplicación del esquema mensual hasta completar 7 según el esquema internacionalmente aceptado (desde 0 hasta 6 aplicaciones) con cambio a esquema trimestral, a manera de observación clínica al finalizar el esquema mensual encontramos un aumento subjetivo de la reactivación renal en pacientes con LEGNL. Actualmente la prevalencia exacta no se conoce, y los factores que pueden estar asociados con esto tampoco se han definido.

Por otro lado la población que acude al Hospital General de México cuenta con características socioeconómicas bien establecidas, que probablemente repercutan en el curso de la enfermedad, como se ha planteado en estudios realizados respecto a los factores externos que influyen en el comportamiento de la actividad del LEG, sin que a la fecha se hayan enfocado específicamente a pacientes con NL (^{27, 28}).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de reactivación de nefropatía lúpica durante el período de transición del esquema mensual a trimestral de CFM intravenosa y cuáles son los factores probablemente asociados a la reactivación?

5. OBJETIVO GENERAL

1. Establecer la prevalencia de reactivación e identificar los factores asociados a esta reactivación en pacientes con LEG y NL tratadas con IVCFM en el período de transición del esquema mensual a trimestral y durante el primer año bajo este esquema, atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital General de México de enero de 1990 a enero de 1996.

Objetivos específicos:

- 1.1 Identificar si existe asociación entre el nivel de leucopenia por CT y la reactivación de NL durante el período de transición a esquema trimestral IVCFM.
- 1.2 Identificar si existe asociación entre el nivel de neutropenia por CT y la reactivación de NL durante el período de transición a esquema trimestral de IVCFM.
- 1.3 Identificar si existe asociación entre la regularidad de aplicación del bolo y la frecuencia de reactivación de NL.
- 1.4 Identificar si existe relación entre el uso de otros CT con la frecuencia de reactivación de NL.
- 1.5 Identificar si existe asociación entre el nivel socioeconómico valorado por INSE y la escolaridad de los pacientes en la frecuencia de reactivación de NL.
- 1.6 Identificar si existe asociación entre las características clínicas y laboratoriales de lupus con la frecuencia de reactivación de NL.

HIPÓTESIS

El porcentaje de reactivación de NL y los factores asociados a esta reactivación en pacientes bajo tratamiento con IVCFM durante el período de transición de esquema mensual a trimestral es mayor en Hospital General de México, respecto al reportado en la literatura.

Hipótesis secundarias:

- 1.1 Cuentas leucocitarias mayores de 3000 por uso de CT, en pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM aumenta la frecuencia de reactivación durante la transición al esquema trimestral.
- 1.2 Cuentas de neutrofilos mayores de 1500 por uso de CT en pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM aumenta la frecuencia de reactivación durante el cambio al esquema trimestral.

Objetivos específicos:

1.1 Identificar si existe asociación entre el nivel de leucopenia por CT y la reactivación de NL durante el período de transición a esquema trimestral IVCFM.

1.2 Identificar si existe asociación entre el nivel de neutropenia por CT y la reactivación de NL durante el período de transición a esquema trimestral de IVCFM.

1.3 Identificar si existe asociación entre la regularidad de aplicación del bolo y la frecuencia de reactivación de NL.

1.4 Identificar si existe relación entre el uso de otros CT con la frecuencia de reactivación de NL.

1.5 Identificar si existe asociación entre el nivel socioeconómico valorado por INSE y la escolaridad de los pacientes en la frecuencia de reactivación de NL.

1.6 Identificar si existe asociación entre las características clínicas y laboratoriales de lupus con la frecuencia de reactivación de NL.

HIPÓTESIS

El porcentaje de reactivación de NL y los factores asociados a esta reactivación en pacientes bajo tratamiento con IVCFM durante el período de transición de esquema mensual a trimestral es mayor en Hospital General de México, respecto al reportado en la literatura.

Hipótesis secundarias:

1.1 Cuentas leucocitarias mayores de 3000 por uso de CT, en pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM aumenta la frecuencia de reactivación durante la transición al esquema trimestral.

1.2 Cuentas de neutrofilos mayores de 1500 por uso de CT en pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM aumenta la frecuencia de reactivación durante el cambio al esquema trimestral.

1.3 La irregularidad en la aplicación del esquema de tratamiento con IVCFM en pacientes con NL aumenta la reactivación durante el cambio a esquema trimestral.

1.4 El uso concomitante de otros CT durante la aplicación del esquema con IVCFM en pacientes con NL disminuye la frecuencia de reactivación durante su cambio al esquema trimestral.

1.5 Existe asociación entre un bajo nivel socioeconómico valorado por INSE y la pobre escolaridad de los pacientes con aumento en la frecuencia de reactivación de NL durante el cambio a esquema trimestral.

1.6 Las características clínicas y laboratoriales de lupus es diferente en las pacientes que presentan reactivación de NL durante el cambio de esquema mensual a trimestral, respecto a los que no la presentan.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

Transversal analítico de una cohorte retrospectiva.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Se identificaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG según criterios del Colegio Americano de Reumatología con NL, atendándose en la consulta externa de Reumatología del Hospital General de México desde 1990-1995, que se sometieron a tratamiento con IVCFM en aplicación inicialmente mensual hasta completar esquema (0-6) y que continuaron con aplicación trimestral en seguimiento al menos 6 meses posterior al cambio de esquema mensual a trimestral.

B) Se completó la hoja de recolección de datos (anexo I) a partir de los expedientes incluidos en la cohorte que cumplían con los siguientes criterios:

1.3 La irregularidad en la aplicación del esquema de tratamiento con IVCFM en pacientes con NL aumenta la reactivación durante el cambio a esquema trimestral.

1.4 El uso concomitante de otros CT durante la aplicación del esquema con IVCFM en pacientes con NL disminuye la frecuencia de reactivación durante su cambio al esquema trimestral.

1.5 Existe asociación entre un bajo nivel socioeconómico valorado por INSE y la pobre escolaridad de los pacientes con aumento en la frecuencia de reactivación de NL durante el cambio a esquema trimestral.

1.6 Las características clínicas y laboratoriales de lupus es diferente en las pacientes que presentan reactivación de NL durante el cambio de esquema mensual a trimestral, respecto a los que no la presentan.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

Transversal analítico de una cohorte retrospectiva.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Se identificaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG según criterios del Colegio Americano de Reumatología con NL, atendándose en la consulta externa de Reumatología del Hospital General de México desde 1990-1995, que se sometieron a tratamiento con IVCFM en aplicación inicialmente mensual hasta completar esquema (0-6) y que continuaron con aplicación trimestral en seguimiento al menos 6 meses posterior al cambio de esquema mensual a trimestral.

B) Se completó la hoja de recolección de datos (anexo I) a partir de los expedientes incluidos en la cohorte que cumplieran con los siguientes criterios:

1.3 La irregularidad en la aplicación del esquema de tratamiento con IVCFM en pacientes con NL aumenta la reactivación durante el cambio a esquema trimestral.

1.4 El uso concomitante de otros CT durante la aplicación del esquema con IVCFM en pacientes con NL disminuye la frecuencia de reactivación durante su cambio al esquema trimestral.

1.5 Existe asociación entre un bajo nivel socioeconómico valorado por INSE y la pobre escolaridad de los pacientes con aumento en la frecuencia de reactivación de NL durante el cambio a esquema trimestral.

1.6 Las características clínicas y laboratoriales de lupus es diferente en las pacientes que presentan reactivación de NL durante el cambio de esquema mensual a trimestral, respecto a los que no la presentan.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

Transversal analítico de una cohorte retrospectiva.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Se identificaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG según criterios del Colegio Americano de Reumatología con NL, atendándose en la consulta externa de Reumatología del Hospital General de México desde 1990-1995, que se sometieron a tratamiento con IVCFM en aplicación inicialmente mensual hasta completar esquema (0-6) y que continuaron con aplicación trimestral en seguimiento al menos 6 meses posterior al cambio de esquema mensual a trimestral.

B) Se completó la hoja de recolección de datos (anexo I) a partir de los expedientes incluidos en la cohorte que cumplían con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes que completos, considerando:

- Nota de primera vez en consulta externa de reumatología
- Notas de consulta externa que contengan los siguientes datos en cada consulta:
 - Tensión arterial
 - Evaluación clínica, y subjetiva del médico tratante
 - Especificación del tratamiento empleado
 - Resultados de laboratorio durante el seguimiento y/o explicación por escrito de su ausencia.
 - Reporte por escrito de la biopsia renal y/o explicación por escrito de su ausencia.
 - Evaluación del estado socioeconómico por trabajo social .

2. Todos a los que se haya iniciado tratamiento con IVCFM mensual de 0 - 6 aplicaciones desde 1990-1995, con seguimiento mínimo de 6 meses posterior al cambio de esquema mensual a trimestral.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Aquellos expedientes que no cumplieran con las especificaciones mencionadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Expedientes de pacientes con esquema de aplicación mensual completo, de 0 a 6 aplicaciones y su cambio a aplicación trimestral con menos de a 3 aplicaciones.

C) VARIABLES DEL ESTUDIO :**Clasificación de variables**

Variable independiente : Reactivación de NL a nivel renal.

Variables dependientes:

1. Edad
2. Sexo
3. Estrato socioeconómico
4. Escolaridad
5. Tiempo de Diagnóstico de LEG
6. Tiempo de Diagnóstico de NL
7. Manifestaciones clínicas iniciales
8. Manifestaciones clínicas durante el curso:
9. Alteraciones laboratoriales iniciales:
10. Alteraciones laboratoriales durante el curso:
11. Alteraciones por nefritis al inicio:
12. Alteraciones por nefritis durante el curso
13. Alteraciones serológicas iniciales:
14. Alteraciones serológicas durante el curso:
15. Biopsia Renal: tipo histológico, índice de actividad, índice de cronicidad.
16. Número de bolo de CFM
17. Fecha de aplicación de bolo de CFM:
18. MEX SLE-DAI
19. Hemoglobina
20. Hematocrito
21. Leucocitos
22. Linfocitos
23. Plaquetas
24. Examen general de orina 1. Hematuria 2. Cilindruria 3. Proteinuria 4 Normal.
25. Creatinina sérica
26. Filtrado glomerular ml/min
27. Prednisona: Dosis en mgrs/24 hrs
28. Cloroquina: Dosis en mgrs/24 hrs.

29. Otros fármacos inmunosupresores.

30. Causas de retraso en la aplicación: 1) Infección 2) Ausencia del paciente
3) Económicas 4) Embarazo 5) Amenorrea 6) Toxicidad medular 7) Otros __
(especificar).

31. Índice de daño crónico (SLICC) **Ver anexo VI.**

D) MANIOBRAS DE INTERVENCION

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se emplean expedientes no se requiere de maniobras especiales de intervención.

E) ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Se elaboró a partir de los datos asentados en instrumento de recolección de datos, a partir de los cuales se conformó base de datos en programa de microsoft excell 94.

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Estadística descriptiva mediante medidas de frecuencia y de tendencia central.
- ANOVA simple para evaluar cambios significativos entre las administraciones mensuales evaluados como grupos independientes.
- X^2 entre variables estudiadas y presencia de actividad.
- U de Mann-Whitney
- Prueba exacta de Fisher

9. DEFINICION DE VARIABLES.

Ver definición operacional de variables en anexo III

29. Otros fármacos inmunosupresores.

30. Causas de retraso en la aplicación: 1) Infección 2) Ausencia del paciente
3) Económicas 4) Embarazo 5) Amenorrea 6) Toxicidad medular 7) Otros __
(especificar).

31. Índice de daño crónico (SLICC) **Ver anexo VI.**

D) MANIOBRAS DE INTERVENCION

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se emplean expedientes no se requiere de maniobras especiales de intervención.

E) ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Se elaboró a partir de los datos asentados en instrumento de recolección de datos, a partir de los cuales se conformó base de datos en programa de microsoft excell 94.

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Estadística descriptiva mediante medidas de frecuencia y de tendencia central.
- ANOVA simple para evaluar cambios significativos entre las administraciones mensuales evaluados como grupos independientes.
- X^2 entre variables estudiadas y presencia de actividad.
- U de Mann-Whitney
- Prueba exacta de Fisher

9. DEFINICION DE VARIABLES.

Ver definición operacional de variables en anexo III

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un estudio retrospectivo y en expedientes, por lo que no requiere de especificación ética.

11.- RESULTADOS:

Se revisaron 64 expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG con NL atendidos entre 1990 y 1995, a partir de los cuales se conformó una muestra de 56 expedientes de pacientes con NL bajo tratamiento con IVCFM mensual de 0 - 6 y cambio a esquema trimestral por al menos un año (tres aplicaciones) en una cohorte retrospectiva, cuyo promedio de aplicación de bolos de CFM fue de 9.4 con rango de 8 a 19 aplicaciones. Para efectos del análisis se eliminaron 16 pacientes que fueron clasificados como portadores de persistencia de actividad al final de la aplicación del esquema mensual. De los 40 pacientes evaluados como buena respuesta al tratamiento y reactivación durante el cambio a esquema trimestral, treinta y seis femeninos y 4 masculinos, edad de 40 ± 9.5 años (promedio \pm DE), rango de 16 -50 años, tiempo de evolución de LEG 60 ± 44 meses(m), rango 10-204 m, tiempo de retraso en el inicio del tratamiento de la NL 6.7 ± 13.4 m (rango 0-72 m). Se encontró un SLICC promedio de 1.29 (rango 0-16) al momento de la evaluación de la cohorte. (Ver tabla 1)

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES

Promedio \pm DE*

SEXO	M/F	4/36
EDAD	años	40 ± 9.5
ESCOLARIDAD	años	5.2 ± 2.1
NIVEL SOCIOECONOMICO	(0 - 6)	5 ± 2
TIEMPO DE EVOLUCION	MESES	60 ± 44
T.RETRASO EN EL DX	MESES	15 ± 24
RETRASO EN EL TX	MESES	6.7 ± 13.1

* Desviación Estándar.

En cuanto a las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad, captadas en la historia clínica, llama la atención en nuestra población la afección a piel y mucosas (31.6%), lo cual corresponde a los reportado en la literatura, seguidas en frecuencia por actividad a nivel articular (11.6%). (Ver tabla 2)

TABLA 2.MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

	n= 40	%
Artritis	29	11.6
Eritema malar	27	18.8
Fotosensibilidad	18	7.2
Vasculitis	14	5.6
Serositis	11	4.4
Úlceras orales	11	4.4
Lupus discoide	6	2.4
Hipertensión arterial diastólica	6	2.4
Fenómeno de raynaud	4	1.6
Alopecia	4	1.6
Linfadenopatía	3	1.2
Miositis	2	0.8
Psicosis	1	0.4
Convulsiones	1	0.4
Hipertensión pulmonar/Sx Sjögren/Sx hemorragiparo	1	0.4
Pérdidas fetales, trombosis arterial y/o venosa, livedo reticularis	0	-
Neuropatía periférica	0	-

Durante el curso de la enfermedad se agregaron manifestaciones clínicas predominantes con afección a mucosas y cutánea, así como afección al estado general, en el período de seguimiento bajo tratamiento con IVCFM se encontró como actividad concomitante más frecuente manifestaciones en piel.

Respecto a las alteraciones de laboratorio que se encontraron en nuestros pacientes, las más frecuentes fueron a nivel de examen general de orina, con la presencia de proteinuria, hematuria y cilindruuria en 14 pacientes (35%), de los restantes a lo largo del seguimiento se presentó alguna de las alteraciones descritas y/o se agregó proteinuria durante el curso.

Las alteraciones hematológicas más frecuentes al inicio fueron leucopenia, y linfopenia en el 31.4% y 51.4% respectivamente, con incremento hasta el 85.7% de ambas alteraciones al menos una vez durante el tiempo de la evaluación.

Un total de 6 (25%) pacientes fueron considerados como reactivaciones según los parámetros establecidos en el estudio, la mayoría mostraron uno o más retrasos en la aplicación del IVCFM en el esquema mensual y la causa más frecuentemente identificado fueron los procesos infecciosos. **(Ver tabla 3)**

TABLA 3 PROCESOS INFECCIOSOS

SITIO DE INFECCION	AGENTE CAUSAL MAS FRECUENTE	NUMERO	CAUSA DE RETRASO EN EL ESQUEMA MENSUAL
Vías Respiratorias	H.Influenzae	15	1
Vías urinarias	e. Coli	5	2
Cutáneo	Herpes zoster	6	2*
Total		21	5

* Durante el periodo de aplicación trimestral se registro un cuadro de repetición en una de estas pacientes.

El MEX SLEDAI, promedio al inicio y al final del esquema de aplicación mensual de IVCFM fue 9.4 y 2.8 y al inicio de la aplicación de la primera dosis trimestral fue 4.0. El promedio de requerimiento de prednisona al inicio y al final del esquema mensual de IVCFM fue 50 mg/día y 11.6 ± 13.5 mg/día,

respectivamente. Al inicio del esquema trimestral de IVCFM, el MEX SLEDAI promedio incremento de 2.8 (al inicio) a 4.0 (durante el cambio a esquema trimestral), encontrando a 24 (66%) pacientes tenían actividad renal.

En cuanto al tratamiento que los pacientes recibieron antes de llegar al servicio, se encontró que los esteroides fueron los más frecuentemente utilizados, en 65% de los pacientes sin embargo estos son indicados de manera irregular o bien suspendidos a la mejoría parcial del padecimiento, y no siempre están indicados en relación a manifestaciones graves, los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) fueron utilizados en el 42% de los pacientes en relación a manifestaciones musculoesqueléticas y afección al estado general. Llama la atención que el uso de CT prácticamente nulo apenas el 2.5% de nuestros pacientes iniciaron tratamiento con alguno de ellos, pero este fue suspendido antes del primer contacto con nuestro servicio. (Ver tabla 4)

TABLA 4. Tratamiento de los pacientes, previo a la valoración por el servicio de reumatología.

Modalidad	n
Esteroides	26
AINES **	17
Cloroquina	5
Ninguno	3
Azatioprina	1
Metotrexate	1
Colchicina	1

** Antiinflamatorios no esteroideos.

EVALUACION DE REACTIVACIONES RENALES DURANTE EL PASO DE ESQUEMA MENSUAL A TRIMESTRAL.

Se contó con 24 biopsias de las cuales 18 fueron tipo IV, 3 tipo II y 3 tipo V, según la clasificación de la OMS. No fue posible contar con índices de actividad y cronicidad. La identificación de actividad a nivel renal se llevó a cabo mediante MEX SLEDAI > de 6 a expensas de actividad renal, del análisis del grupo identificado se encontró 5 casos de reactivación según los criterios establecidos en el protocolo, se identificó en el resto de pacientes casos con al menos uno de los criterios de actividad renal a lo largo del periodo de observación, por lo que estos fueron denominados mejorías parciales (**Ver figura 1**). Donde se muestra en detalle estos casos denominados mejorías parciales y su evolución al momento de cerrar el estudio. Las decisiones terapéuticas tomadas con ellos y el estado de los filtrados glomerulares al final de un seguimiento promedio de 3 meses se encuentra en la tabla 5. (**Ver tabla 5**)

Todos los casos de reactivación y persistencia de actividad mostraron una asociación estadística significativa con INSE <6 (OR= 6.72, p=0.009, CI 95%) y retraso en la aplicación de IVCFM (OR= 5.49, p= 0.019, CI 95%).

FIGURA 1. Distribución de los pacientes.

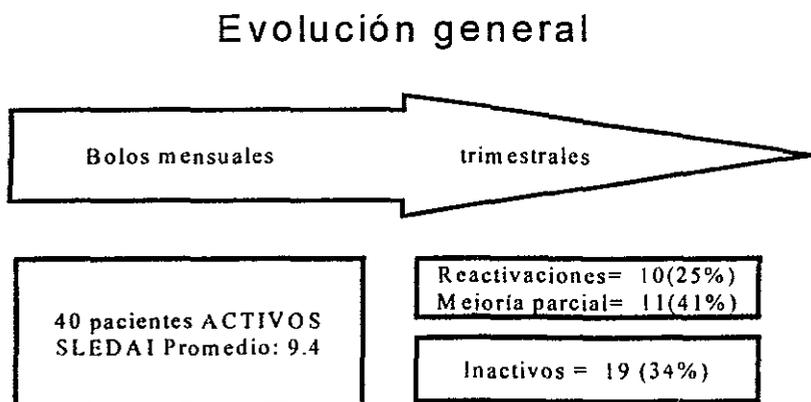


Tabla 5 RELACIÓN DE CASOS IDENTIFICADOS CON ACTIVIDAD RENAL AL FINAL DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN MENSUAL

PAC Núm	CLASIFICACION	TRATAMIENTO	EVOL de FG
3	Reactivación por EGO activo con ↓FG	3 mensuales más y se incrementa PDN	Estable
5	Reactivación al 6to mes con ↓ de FG	3 mensuales más y se incrementa PDN	Estable
7	Actividad persistente EGO activo sin proteinuria	Paso a trimestrales	Mejóro
8	Actividad persistente EGO activo sin proteinuria	Paso a trimestrales	Mejóro
9	Reactivación por EGO con FG estable	EGO activo pasa a trimestrales	Estable
10	Reactivación con aumento de la proteinuria y ↓ de FG	Pasa a trimestrales pero se agrega AZA	Disminuyó
15	Reactivación EGO activo FG aumentado 270%	Continuo con 3 mensuales	Disminuyó
18	Actividad persistente EGO activo FG	Paso a trimestrales	Estable
20	Actividad persistente EGO activo con FG estable	Continuo 3 mensuales	Estable
23	Actividad persistente EGO activo con FG ↓	Continuo con mensuales	Disminuyó
24	Actividad persistente EGO activo con FG estable	Continuo mensuales	Estable
31	Actividad persistente por EGO con FG estable	Continuo 3 mensuales	
34	Actividad persistente EGO activo y Disminuyó FG	Continuo 3 mensuales más MPD	Mejóro
35	Actividad persistente EGO activo, FG estable	Continuo mensuales	Mejóro
37	Actividad persistente EGO activo +↑ proteinuria, FG estable	Continuo 3 mensuales con MPD	Mejóro
38	Actividad persistente EGO activo con FG mejor	Paso a trimestrales	Mejóro

EGO: Examen General de Orina FG: Filtrado Glomerular MPD:Metilprednisolona.

PDN: Se incrementó a 1 mg/Kg/día por 4 semanas.

* Estos pacientes fueron excluidos del análisis por grupos ya que a lo largo del tiempo de aplicación del esquema mensual no cumplieron con los criterios de remisión establecidos en el protocolo.

Al inicio de la evaluación 44.8% de los pacientes tenían FG menor de 50 ml/min y solo 19.2% del total creatinina sérica > 1.5, el síndrome nefrótico se identificó en 16.6% de los pacientes. Del total de los pacientes al inicio 36 de ellos cursaron con algún grado de proteinuria de al menos 500 mgrs/orina de 24 hrs. Al final de la aplicación del esquema mensual todos excepto uno, que mantuvo rangos nefróticos durante todo el seguimiento, habían bajado los niveles de proteinuria a rangos menores de 500 mgrs en orina de 24 hrs .

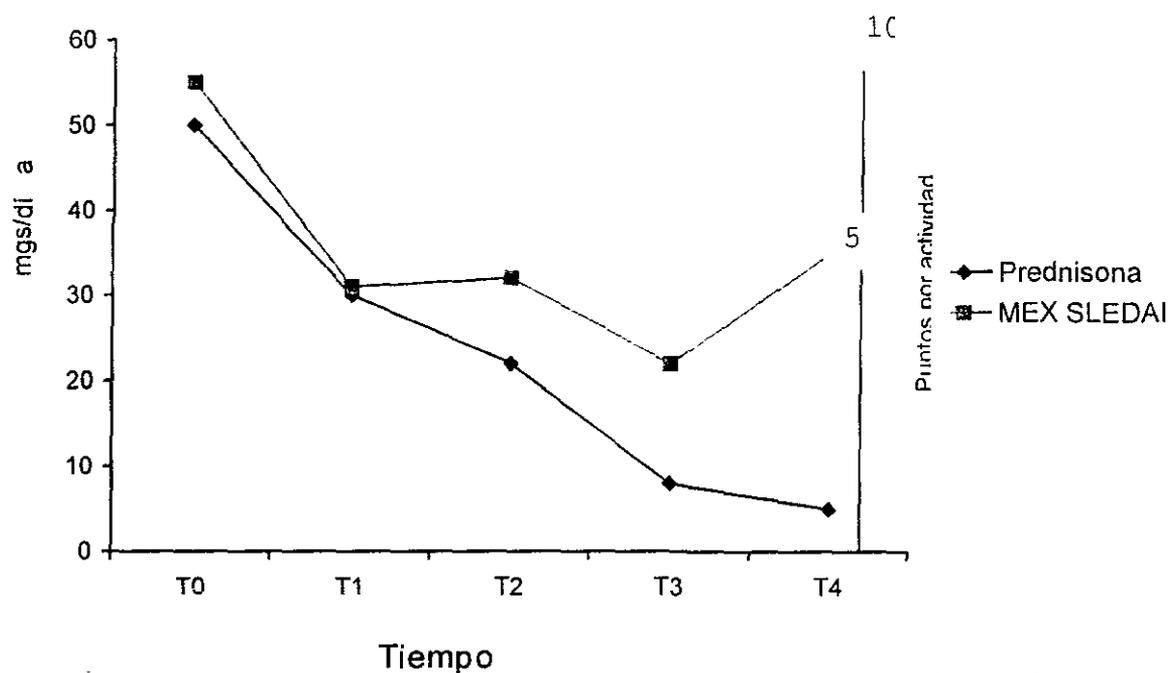
La alteración más frecuentemente encontrada en el examen general de orina fue la hematuria hasta en el 77% de los pacientes, con incremento en la presentación de esta alteración detectable durante el curso al menos una vez hasta en el 86.1 % de los pacientes en seguimiento.

ANÁLISIS DE VARIANZA

Se aplicó ANOVA con programa SPSS 4.1 del que se denominó T_0 al inicio del tratamiento T_1 el intervalo de tiempo hasta la aplicación del 3er bolo de IVCFM, T_2 intervalo de tiempo hasta el 4to, T_3 intervalo de tiempo hasta el séptimo bolo de IVCFM, T_4 la aplicación del primer trimestral vs las variables de función renal y la medida de desenlace definida como MEX SLEDAI > 6 por actividad a nivel renal y el requerimiento de PDN.

Se encontró una estrecha relación entre el requerimiento diario de PDN con las variaciones de MEX SLEDAI, en el período de transición del esquema durante el cual, los pacientes requirieron de un incremento promedio de 11.63 ± 13.58 a expensas de reactivación cutáneo y articular en el grupo general y el incremento a 1 mgr/Kg /día (promedio mg/día de 50 mg) por 4 semanas, en los pacientes con presencia de actividad renal. **(Ver figura 2)**

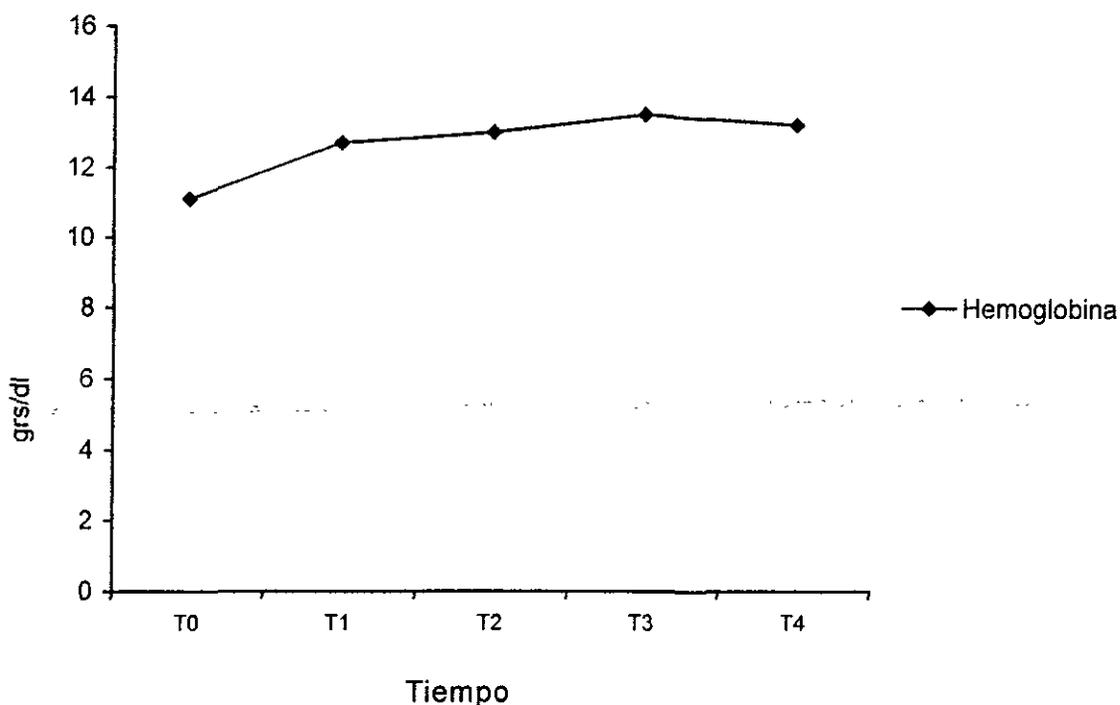
FIGURA 2. Relación de las variaciones en el MEX SLEDAI con el requerimiento de prednisona mgs/día.



En cuanto a parámetros de función renal, el filtrado glomerular muestra un comportamiento bimodal con mejoría desde el bolo número 4 y posteriormente declinación en el porcentaje de función renal determinado por este parámetro, probablemente el comportamiento gráfico de esta variable se deba al número de reactivaciones que se encuentra durante el período de evaluación con subsecuente mejoría notable en respuesta a las modificaciones terapéuticas realizadas una vez que se identificó la reactivación.

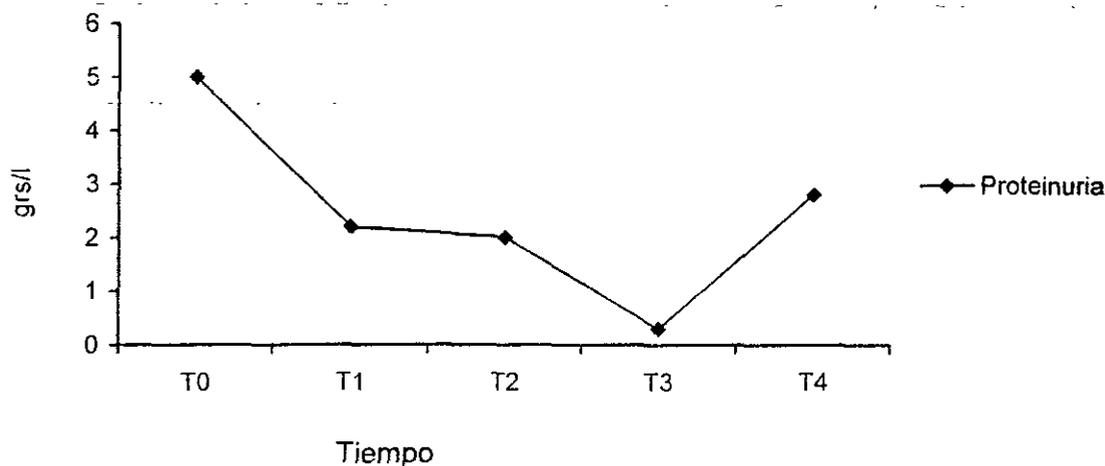
La hemoglobina en cambio cursó de tal manera que formó una curva de mejoría en el tiempo con estabilización del parámetro según progresa el tiempo con aparente estabilización hasta T_3 que inicia un discreto descenso, el cual obedece a la presencia de reactivaciones durante el paso a esquema trimestral, la relación guardada con MEX SLE-DAI se mantiene, pero no muestra verdadera significancia estadística con $f=1.58$ $p < 0.21$. (Ver figura 3)

FIGURA 3 . Comportamiento gráfico de la hemoglobina



La proteinuria se comporta gráficamente como un buen indicador de respuesta al tratamiento, mostrando disminución importante desde el tiempo inicial a T_1 que representa un período en el que se administra tratamiento combinado con MPD posteriormente se comporta estable hasta T_3 que inicia un ascenso en la gráfica que correlaciona con la presencia de reactivaciones durante el paso a esquema trimestral, en donde los pacientes también reciben dosis mínimas de PDN o ya no reciben. Llama la atención que este ascenso no alcanza rangos nefróticos. (Ver Figura 4)

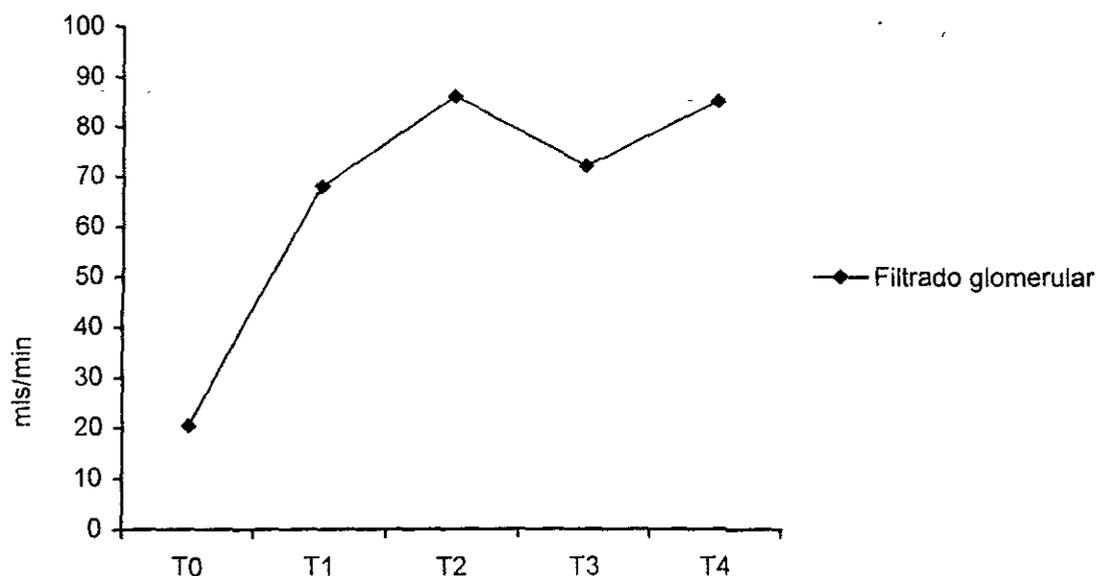
FIGURA 4. Comportamiento de la proteinuria durante el período de observación.



La creatinina sérica aparentemente no representa el comportamiento que presentan las pacientes durante la aplicación del esquema, si bien existe una recuperación de las cifras a la normalidad, no se alcanzan niveles francamente anormales. Probablemente el comportamiento de esta variable no muestre correlación con el resto ya que este es un parámetro que representa daño permanente. Al inicio de la aplicación de los bolos mensuales 14 pacientes tenían creatinina sérica con valores mayores a 1.5 mg/dl mientras que al final de la aplicación del esquema mensual solo 1 de ellos tenía creatinina sérica de 1.5 mg/dl.

El comportamiento gráfico del filtrado glomerular que tiene un comportamiento bi-modal con acmes que corresponden a los períodos de seguimiento en los que se administró tratamiento agresivo a base de IVCFM y esteroides a dosis altas es decir, a 1 mg/kg de peso (dosis promedio utilizada 50 mg/ día), el primero durante la estabilización del parámetro durante la aplicación de IVCFM mensual y el segundo al inicio del esquema trimestral. (Ver Figura 5)

FIGURA 5 . Comportamiento del Filtrado Glomerular en el tiempo.



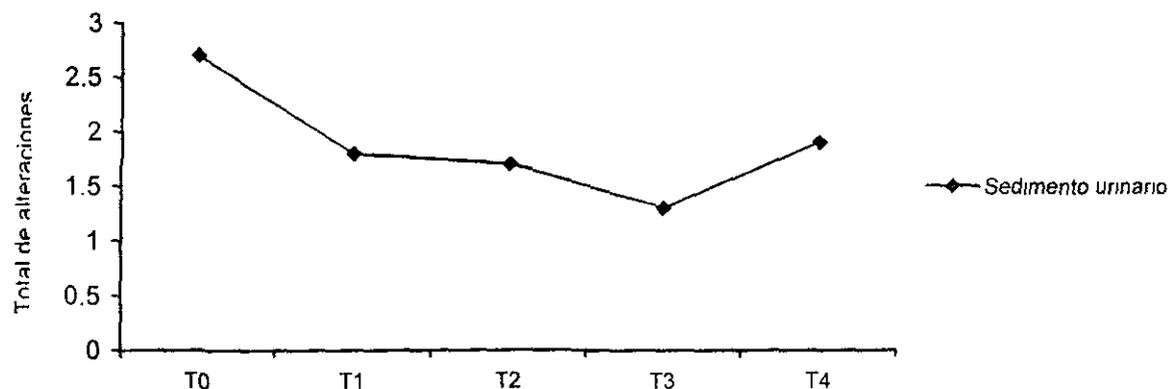
La aplicación de prueba ANOVA mostró los resultados que se muestran en la tabla 6, de manera conjunta con la significancia de p obtenida durante el análisis independiente de cada una de las variables, como se muestra en dicha tabla las variables con mayor valor f se encontraron efectivamente con mejor significancia estadística de p.

TABLA 6 Resultados de la aplicación de la prueba ANOVA.

VARIABLE	f	P
Hemoglobina	1.58	<0.21
Creatinina	1.16	<0.33
Sedimento urinario	6.07	<0.00
Filtrado glomerular	5.2	<0.00
Prednisona	69.0	<0.00
Retraso en la admon.	2.9	<0.21
Proteinuria	0.35	<0.82

Para el análisis de las alteraciones en el sedimento urinario se estableció una escala numérica equivalente a las alteraciones nominales encontradas en el reporte del examen general de orina, contando como = 1 a cada alteración reportada de tal manera que el número máximo podía ser 4, es decir: cilindruria (1 punto) +, leucocituria (1 punto) +, hématuria (1 punto) +, proteinuria (1 punto). (Ver Figura 6)

FIGURA 6 Comportamiento de las alteraciones en el examen general de orina.



ANÁLISIS DE LA MUESTRA POR GRUPOS

Se obtuvieron 2 grupos de la aplicación de los criterios de remisión (Grupo A) y reactivación (Grupo B). A los cuales se aplicó prueba de T para las variables continuas, X^2 para las variables nominales y en caso necesario prueba exacta de Fisher. Se presentan las tablas de 2 x 2 para las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en figura 7 (Ver Figura 7), las cuales fueron evaluadas en el último bolo mensual, los valores obtenidos se muestran en la tabla 7. (Ver tabla

7)

HTAS	A	B
SI	3	5
NO	18	1

Eritrocituria	A	B
SI	2	5
NO	20	1

Retraso	A	B
SI	9	4
NO	13	2

Tabla 7. Factores asociados con actividad renal

Variable	p
Retraso	0.019
INSE <6	0.009
HTAS	0.005
Eritrocituria	0.01

10. CONCLUSIONES

Las alteraciones clínicas predominantes en este grupo de pacientes, además de la manifestación renal, se encontraron afección cutánea y musculoesquelética. A nivel laboratorial se encontró afección hematológica predominantemente a expensas de leuco -linfopenia tanto al inicio como durante el curso.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la actividad identificado por manifestaciones clínicas aparentemente no presenta asociación en el pronóstico de este grupo de pacientes, pero la asociación farmacológica durante el periodo de aplicación de ciclofosfamida mensual aparentemente protege de la reactivación, ya que del grupo de pacientes que la presentó solo dos tenían como parte del tratamiento establecido cloroquina, mientras que al final del esquema mensual las pacientes sin reactivación 98% tenían cloroquina como parte del tratamiento.

La prevalencia de reactivación de NL durante el período de transición del esquema mensual al trimestral es de 25%.

El 41% de la población restante mantuvo al menos 1 de los parámetros de actividad, principalmente a nivel de examen general de orina, aunque con estabilidad en el FG. Las causas que se asociaron con la reactivación en esta cohorte fueron: INSE >6 y retraso en la aplicación mensual de CFMIV.

Las causas de retraso en la aplicación mas frecuentemente identificadas fueron procesos infecciosos, que corresponde a lo reportado en la literatura como una de las complicaciones esperadas más importantes de la aplicación de los citotóxicos como

Tabla 7. Factores asociados con actividad renal

Variable	p
Retraso	0.019
INSE <6	0.009
HTAS	0.005
Eritrocituria	0.01

10. CONCLUSIONES

Las alteraciones clínicas predominantes en este grupo de pacientes, además de la manifestación renal, se encontraron afección cutánea y musculoesquelética. A nivel laboratorial se encontró afección hematológica predominantemente a expensas de leuco -linfopenia tanto al inicio como durante el curso.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la actividad identificado por manifestaciones clínicas aparentemente no presenta asociación en el pronóstico de este grupo de pacientes, pero la asociación farmacológica durante el periodo de aplicación de ciclofosfamida mensual aparentemente protege de la reactivación, ya que del grupo de pacientes que la presentó solo dos tenían como parte del tratamiento establecido cloroquina, mientras que al final del esquema mensual las pacientes sin reactivación 98% tenían cloroquina como parte del tratamiento.

La prevalencia de reactivación de NL durante el período de transición del esquema mensual al trimestral es de 25%.

El 41% de la población restante mantuvo al menos 1 de los parámetros de actividad, principalmente a nivel de examen general de orina, aunque con estabilidad en el FG. Las causas que se asociaron con la reactivación en esta cohorte fueron: INSE >6 y retraso en la aplicación mensual de CFMIV.

Las causas de retraso en la aplicación mas frecuentemente identificadas fueron procesos infecciosos, que corresponde a lo reportado en la literatura como una de las complicaciones esperadas más importantes de la aplicación de los citotóxicos como

parte del tratamiento de la actividad de la nefropatía lúpica y razones económicas ambas son potencialmente modificables, sin embargo no a corto plazo.

No se encontró relación entre las cifras de leuco-linfopenia con la presencia de reactivación.

11. DISCUSION

A lo largo de la literatura se han investigado múltiples esquemas de aplicación de ciclofosfamida durante la terapéutica de la nefropatía lúpica, y se sabe ya que es más efectiva para prevenir la falla renal, la implementación del esquema mensual con transición a trimestral ha sido evaluado a largo plazo. Sin embargo la presencia de reactivaciones durante el período en el que se realiza esta transición demostrada en este estudio nos lleva a revisar las posibles opciones para disminuir su incidencia en este período. Se sabe ya que los pacientes tratados únicamente con MPD a dosis altas (bolos), tienen una recuperación pronta del filtrado glomerular a corto plazo, sin embargo este efecto no es sostenido como lo presentan *Boumpas, Austin y cols*³², que muestran en un seguimiento a 60 meses aplicando CFM IV mensual en un esquema largo el incremento de la creatinina sérica al doble solo en el 15% de los pacientes de este grupo. Además demuestran por curvas de supervivencia el incremento del riesgo acumulado para reactivaciones y de IRC en los pacientes con CFM mensual en su esquema corto (6 meses), reportando como raras, no mencionan número total, de infecciones mayores y de herpes zoster.

La dosis óptima, el intervalo adecuado de administración, terapia concurrente y la duración del esquema de tratamiento con CFM es algo aun no bien establecido, hay reportes que varían mucho desde la vía de administración del medicamento hasta el intervalo de aplicación (^{33,34}). La definición de remisión y/o estabilización vs reactivación de la función renal son conceptos que se dificultan en la práctica clínica, y que frecuentemente influyen en la toma de decisiones en cuanto a manejo subsecuente de la nefropatía. Este trabajo muestra como se encuentran parámetros clínicos y de laboratorio respecto a la respuesta de la función renal abordada de una manera indirecta dada la dificultad ética de realizar biopsias de seguimiento lo suficientemente frecuentes para la detección de reactivaciones y la implementación de decisiones basados en parámetros histológicos renales en nuestro medio hospitalario. El sedimento urinario como herramienta útil en la práctica clínica en nuestro

parte del tratamiento de la actividad de la nefropatía lúpica y razones económicas ambas son potencialmente modificables, sin embargo no a corto plazo.

No se encontró relación entre las cifras de leuco-linfopenia con la presencia de reactivación.

11. DISCUSION

A lo largo de la literatura se han investigado múltiples esquemas de aplicación de ciclofosfamida durante la terapéutica de la nefropatía lúpica, y se sabe ya que es más efectiva para prevenir la falla renal, la implementación del esquema mensual con transición a trimestral ha sido evaluado a largo plazo. Sin embargo la presencia de reactivaciones durante el período en el que se realiza esta transición demostrada en este estudio nos lleva a revisar las posibles opciones para disminuir su incidencia en este período. Se sabe ya que los pacientes tratados únicamente con MPD a dosis altas (bolos), tienen una recuperación pronta del filtrado glomerular a corto plazo, sin embargo este efecto no es sostenido como lo presentan *Boumpas, Austin y cols*³², que muestran en un seguimiento a 60 meses aplicando CFM IV mensual en un esquema largo el incremento de la creatinina sérica al doble solo en el 15% de los pacientes de este grupo. Además demuestran por curvas de supervivencia el incremento del riesgo acumulado para reactivaciones y de IRC en los pacientes con CFM mensual en su esquema corto (6 meses), reportando como raras, no mencionan número total, de infecciones mayores y de herpes zoster.

La dosis óptima, el intervalo adecuado de administración, terapia concurrente y la duración del esquema de tratamiento con CFM es algo aun no bien establecido, hay reportes que varían mucho desde la vía de administración del medicamento hasta el intervalo de aplicación (^{33,34}). La definición de remisión y/o estabilización vs reactivación de la función renal son conceptos que se dificultan en la práctica clínica, y que frecuentemente influyen en la toma de decisiones en cuanto a manejo subsecuente de la nefropatía. Este trabajo muestra como se encuentran parámetros clínicos y de laboratorio respecto a la respuesta de la función renal abordada de una manera indirecta dada la dificultad ética de realizar biopsias de seguimiento lo suficientemente frecuentes para la detección de reactivaciones y la implementación de decisiones basados en parámetros histológicos renales en nuestro medio hospitalario. El sedimento urinario como herramienta útil en la práctica clínica en nuestro

seguimiento una gran capacidad de detectar actividad, en ausencia de infecciones, y de las alteraciones que mejor señalan el riesgo de reactivación es la hematuria, por otro lado la presencia de proteinuria aparentemente no se presenta como predictor de la actividad pero si de una buena respuesta al tratamiento, en las fases iniciales, lo que se analiza en este trabajo no es suficiente para evaluar a este parámetro como indicador de severidad del daño a largo plazo.

Variables como la hemoglobina, la creatinina no son variables que puedan ser empleadas para monitorizar la respuesta al tratamiento a corto plazo, su modificación en el tiempo se encuentra más en relación con cambios secundarios a la cronicidad del proceso inflamatorio. Mientras que MEX-SLEDAI se muestra como un instrumento útil para la monitorización del estado de actividad de la enfermedad, como se ha demostrado en ocasiones previas, de los pacientes en tratamiento evaluando de manera global la respuesta al tratamiento. SLICC no mostró asociación entre el puntaje alcanzado en esta evaluación, al momento de la transición del esquema mensual a trimestral, con la presencia o no de reactivaciones.

Dadas las condiciones socioeconómicas de la mayoría de nuestros pacientes, la causa más frecuente de retraso en la aplicación del bolo de CFM sea la cuestión económica, y la presencia de infecciones.

La influencia de las cuestiones educativas en nuestros pacientes se mostró aparentemente sin implicaciones en el apego al tratamiento ni en el incremento de efectos indeseables en uno u otro grupo. Existen reportes que relacionan un mejor pronóstico del curso de la enfermedad en relación con un mejor nivel de educación y sobre el conocimiento sobre la enfermedad, sin embargo en esta muestra el análisis al respecto no muestra diferencias estadísticamente significativas, lo cual puede deberse a varios factores siendo los más importantes por un lado, lo reducido de la muestra y por otro lado la influencia de las cuestiones económicas que afectan directamente a esta población que representa un estrato socioeconómico con posibilidades reducidas. En nuestros pacientes, como se describe en la literatura el tipo histológico más frecuente es tipo IV. Del grupo catalogado como reactivación solo se contó con 24 biopsias de las cuales 18 pertenecían a este tipo histológico.

12.-BIBLIOGRAFÍA

1. James E. Balow Et.al in NIH CONFERENCE LEG Nephritis Ann Intern Med. 1987 106: 79-94
2. Hahn HB . Management of systemic Lupus Erytematosus in Textbook of Rheumatology Charper 62 Vol 2 Fourth edition. P.p 1043- 1055. editorial Saunders 1993 USA.
3. Pollak et.al . Effect of large doses of prednisone on renal lesions and life span of patients with LEG glomerulonephritis J. Lab Clin Med 57:495 - 511,1997.
4. PollaK V E. Et al : The natural history of renal manifestations of SLE. J Lab Clin Med 63:537-550,1964.
5. Baldwin D S, Gallo G R: LEG nephritis. Clin Rheum Dis 1:639,1975.
6. Baldwin D S, Lowenstein J, Rothfield N F. The Clinical course of the proliferative and membranous form of LEG nephritis. Ann Intern Med; 73:929-937,1970.
7. Appel G B , Silva F G , Pirani CL: Renal involvement in SLE . A study of 56 patients emphasizing histologic classification. Med (Baltimore) 57:371-410, 1978,
8. Adler M, Hecht B, Siegel N : Prognostic indices in LEG nephritis. Med 55; 2: 162-176, 1976.
9. Howard A, Austin III , Dimitrios T : Predicting renal outcomes in severe LEG nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kid Int 45: 544-550, 1994.
10. Henke M.A Shearn J. Hopper Jr. The Information content from Renal biopsy in Systemic LEG Erytematosus. Ann Intern Med 96 Part1 :718-727 , 1982.
11. Henke M.A Shearn J. Hopper Jr. The Information content from Renal biopsy in Systemic LEG Erytematosus. Ann Intern Med 97 Part 2 :756-765, 1982.
12. Balow J.E. Decker J.L. Clinicopathologic correlations in LEG nephritis Ann Intern Med.91: 587-601, 1979.

13. Donadio J V . Jr , Holley K E , Ferguson R H : Treatment of LEG nephritis with prednisone and combined prednisone and Azathioprine. *Ann Intern Med* 77: 829-837, 1972.
14. Donadio J V, Holley K E , Ferguson R H : treatment of diffuse proliferative LEG nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 299: 1151- 1155, 1978
15. Maher Jr, Schreiner GE . treatment of LEG nephritis with azathioprine. *Arch intern med.* 125: 293-298, 1970.
16. McCune W J, Golbus J, Zeldis W: clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe SLE. *N Engl J Med*: 318; 1423 -1431, 1988.
17. Mc Cune WJ, Dunne R B, Millard J : Two year follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 33 (supp) S103, 1990.
18. Balow J.E. Decker J.L. Huibert J. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs therapy in LEG nephritis. *Ann Intern Med* 96 part1 :728-734, 1982.
19. Balow J E the Therapeutic trials in LEG nephritis Problems related of renal histology. *Nephron* 27: 171-188, 1981.
20. Liebling M.R. Kasdin J . Monthly pulses of methylprednisolone in SLE nephritis . *Q J Med* 51: 16-24, 1982
21. Balow J.E. Decker J.L, Klippel J H . Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in LEG nephritis *Ann Intern Med* 99: 1-18, 1982.
22. Decker JL, Steinberg AD, Reinetsen. NIH Conference : SLE evolving concepts. *Ann Intern Med* 91:587-604, 1979.
23. Balow J, Austin III, Tsokos C. Lupus nephritis. NIH conference. *Ann Intern Med* 106:79-94, 1979.
24. Arce SC, Villa AR, Muñoz L. Factors associated with chronic renal failure in 121 pacientes with diffuse proliferative lupus nephritis: a case- control study. *Lupus* 4: 197 -203, 1995.
25. Boumpas DT, Barri JF, Balow JE. Systemic Lupus Erythematosus : Emerging concepts part 1. *Ann Intern Med* 122: 940-950, 1995.

26. Reville JD, Bartolucci A, Alarcon G . Prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 33: 37-48, 1990.
27. Boumpas DT, Barri JF, Balow JE. Systemic Lupus Erythematosus : Emerging concepts part 2. *Ann Intern Med* 122: 950-961, 1995.
28. Moroni G. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis . *Kid Int* 50: 2047-2053, 1996.
29. Ciruelo G et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide . *Arthritis Rheum* 39, 2028-2034; 1996.
30. Petri Michelle, Genovese Mark, Engle Erick and Hochberg Marc. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 34:8, 937-944;1991.
31. Bronfman M, Guiscafre H, Castro V et al. La medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica. Análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med* 1988;19:351-60.
32. Boumpas MD, Austin H A et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992, 340 741-45.
33. Austin HA, Klippel JH et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-19.
34. Houssiau FA, D'Cruz DP, et al . Short course of weekly low dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis : a preliminary study . *Lupus* 1991;1:31-35

ANEXO 1

PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN EN PACIENTES CON LEGNL EN TRATAMIENTO CON IVCFM DURANTE EL CAMBIO A ESQUEMA TRIMESTRAL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Favor de anotar en la casilla correspondiente: FECHA _____

1 Expediente	2 Iniciales	3 Edad	Sexo:fem(1) masc(2)
5 INSE 1	6Escolaridad	7 T. Dx LEG	8 Tiempo Dx NL

9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

10 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL CURSO

- | | |
|---------------------|-------------------------------------|
| 1 Eritema malar | 2 Lúpus discoide |
| 3 Fotosensibilidad | 4 Vasculitis |
| 5 Ulceras orales | 6 Artritis |
| 7 Pericarditis | 8 Neuropatía periférica |
| 9 Convulsiones | 10 Psicosis |
| 11 Pérdidas fetales | 12 Trombosis arterial |
| 13 Trombosis venosa | 14 Hipertensión arterial diastólica |
| 15 OTRAS _____ | |

11 ALTERACIONES LABORATORIALES INICIALES

12 ALTERACIONES LABORATORIALES EN EL CURSO

- | | |
|---------------------|---------------------------|
| 1 Anemia hemolítica | 2 Leucopenia < 4000 |
| 3 Linfopenia < 1500 | 4 Trombocitopenia <100000 |

13 ALTERACIONES POR NEFRITIS AL INICIO

14 ALTERACIONES POR NEFRITIS EN EL CURSO

1 Filtrado glomerular anormal >100%

7 Creatinina sérica < 1

2 Filtrado glomerular 50-100%

8 Creatinina sérica < 1.4

3 Filtrado glomerular < 50%

9 Creatinina sérica > 1.4

4 Hematuria

10 Proteinuria > 0.5 grs

5 Leucocituria

11 Proteinuria < 3 grs

6 Cilindruria

12 Proteinuria > 3 grs

15 ALTERACIONES SEROLOGICAS INICIALES

16 ALTERACIONES SEROLOGICAS EN EL CURSO

1 Anticuerpos anti DNAs

2 Anticuerpos anti Nucleares

3 Anticuerpos antifosfolipido

17 BIOPSIA RENAL

Fecha	
Tipo histológico	I II III IV V
Índice de cronicidad	
Índice de actividad	
No se realizó	

ANEXO II

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

1. Expediente : Corresponde a el número de asignación otorgado por el archivo clínico de Hospital general de México en la consulta externa .
2. Iniciales : Serán recabadas las letras iniciales correspondientes a nombre, apellido paterno y materno; y captados en este orden
3. Edad: Se consignará en años actualizada a la fecha de aplicación del instrumento de recolección de datos.
4. Sexo: Será captada subrayando, en caso de femenino (FEM) y (MASC) en caso masculino.
5. Estrato socioeconómico: Se recabará en números absolutos, según aplicación de instrumento para determinar índice socioeconómico. **Ver ANEXO III**
6. Escolaridad: Será recabada como el número total de años escolares completos que fueron cursados.
7. Tiempo de DX de LEG: Recabada como día/mes/año tomada del expediente cuando se enuncie diagnóstico según criterios de clasificación de la ACR **Ver ANEXO V**
8. Tiempo de Dx de NL: Se consignará como la fecha de la primera ocasión que se hayan asentado en el expediente manifestaciones clínicas de compromiso renal. Según la definición operacional de nefritis lúpica.
9. Manifestaciones clínicas iniciales: Serán captados asentando en las casillas correspondientes el número que corresponde a las enunciadas en este apartado estableciendo su presencia bajo la definición operacional presente según la ACR y en el caso de: Hipertensión arterial diastólica en 3 valoraciones consecutivas.
10. Manifestaciones clínicas durante el curso: Serán captados asentando en las casillas correspondientes el número que corresponde a las enunciadas en este apartado estableciendo su presencia bajo la definición operacional presente según la ACR y en el caso de: Hipertensión arterial diastólica en 3 valoraciones consecutivas.

11. Alteraciones laboratoriales iniciales: Se asentaran en la casilla correspondiente el número que corresponda, aceptando como presentes si cumplen con la definición según la ACR.

12. Alteraciones laboratoriales durante el curso: Se asentará en la casilla correspondiente el número que corresponda, aceptando como presentes si cumplen con la definición según la ACR.

13. Alteraciones por nefritis al inicio: Se asentarán en el número correspondiente a las alteraciones presentes al inicio de la manifestación clínica de NL que cumpla con las definiciones operacionales establecidas

14. Alteraciones por nefritis durante el curso: Se asentarán en el número correspondiente a las alteraciones presentes durante el curso de NL que cumpla con las definiciones operacionales establecidas

15. Alteraciones serológicas iniciales: Se tomaran como presentes las determinaciones de Anti DNAs, anticuerpos anti nucleares y anticuerpos antifosfolipido al inicio de la sintomatología de LEG.

16. Alteraciones serológicas durante el curso: Se tomaran como presentes las determinaciones de Anti DNAs, anticuerpos anti nucleares y anticuerpos antifosfolipido al inicio de la sintomatología de NL

17. Biopsia Renal: Será recabada a) la fecha de realización de la biopsia renal.

b) Tipo histológico será recabada del informe por escrito reportado por patología y corresponderá a la clasificación de daño renal avalado por la OMS.

c) Índice de actividad Se obtendrá del informe por escrito emitido por patología que corresponda a este enunciado de manera numérica.

d) Índice de cronicidad Se obtendrá del informe por escrito emitido por patología que corresponda a este enunciado de manera numérica.

e) No se realizó

13. Número de bolo de CFM: Consignada de manera progresiva iniciando desde 1

14. Fecha de aplicación de bolo de CFM: Consignada como día/mes/año de la aplicación del bolo.

15. SLE/D/Mx Será asentada la puntuación total alcanzada según el instrumento de SLE/DAI MEX Ver anexo
16. Hemoglobina asentada en mg/dl según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso. En hoja de recolección como Hb.
17. Hematocrito asentada en mg/dl según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso. En hoja de recolección como HTO
18. Leucocitos asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso. En hoja de recolección como LEU
19. Linfocitos asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso. En hoja de recolección como LIN
20. Plaquetas asentada en número absoluto según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso. En hoja de recolección como Plaq.
21. Examen general de Orina asentada en número correspondiente a la alteración presente según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de *bolo intravenoso* como corresponde 1. Hematuria 2. Cilindruria 3. Proteinuria 4 Normal. En hoja de recolección como EGO.
22. Creatinina sérica asentada en mg/dl según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso En hoja de recolección como Cr/S
- 23: Filtrado glomerular asentada en ml/min según se documente en examen de laboratorio previo a la aplicación de bolo intravenoso En hoja de recolección como FG
- 24: Prednisona recabada como dosis en mgrs/24 hrs En hoja de recolección como PDN
- 25: Cloroquina recabada como dosis en mgrs/24 hrs En hoja de recolección como CQ.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

26: Otros recabada como dosis en mgrs/24 hrs de Fármaco inmunosupresor agregado a la terapéutica. En hoja de recolección como O

27. Causas de retraso en la aplicación : Se asentara de manera numérica según corresponda a las opciones que se enuncian de la manera siguiente: 1) Infección 2) Ausencia del paciente 3) Económicas 4) Embarazo 5) Amenorrea En hoja de recolección como C.RA

6) Toxicidad medular 7) Otros _____ (especificar)

28. Índice de daño crónico : se recabara asentando de manera numérica obtenida de la aplicación del instrumento de recolección correspondiente. **Ver Anexo IV.** En hoja de recolección como SLICC.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE NEFRITIS LÚPICA

1 NEFRITIS LÚPICA :

Se requiere de al menos uno de los siguientes datos en pacientes ya clasificados con diagnóstico de LEG.

A. Sedimento urinario activo:

1: Cilindros granulares/eritrocitarios

2: Hematuria más de 5 eritrocitos por campo en ausencia de infección.

3: Leucocituria más de 5 leucócitos por campo en ausencia de infección.

B. Proteinuria > 0.5 grs /día

C. Creatinina sérica > 1.5 mgrs /dl.

D. Presencia de hipertensión arterial diastólica >90mmHg (de novo)

2 REACTIVACIÓN DE NEFRITIS LUPICA ³³

A. Presencia de sedimento urinario activo, con previo normal bajo tratamiento.

B. Incremento de creatinina sérica al doble del valor basal.

C. Aparición de síndrome nefrótico y/o nefritis

D. Presencia de hipertensión arterial diastólica > 90 mmHg

3 FALLA DEL TRATAMIENTO

A. Progresión de las alteraciones iniciales después de 7 meses de bolos de CFM.

ANEXO III

ÍNDICE SOCIOECONÓMICO³¹

- 1- Número de personas que viven en su casa _____
- 2- Número de cuartos que hay en su casa _____
- 3- De qué material es la mayor parte del piso de su casa
- | | |
|---|-----|
| Tierra | () |
| Cemento | () |
| Recubrimiento (mosaico, lozeta, alfombra) | () |
- 4- El agua potable que usan en casa la obtienen de
- | | |
|--|-----|
| Hidratante público (llave de agua pública) | () |
| Llave dentro de vecindario o terreno | () |
| Llave dentro de su casa | () |
- 5- El excusado de su casa tiene drenaje
- | | |
|----|-----|
| Si | () |
| No | () |
- 6- Hasta que año escolar curso el paciente
- | | |
|-----------------------------------|-----|
| Hasta tercero de primaria o menos | () |
| De cuarto a sexto año de primaria | () |
| Secundario | () |
| Preparatoria o carrera técnica | () |
| Profesional | () |

CALIFICACIÓN PARCIAL OBTENIDA _____

CALIFICACIÓN GLOBAL OBTENIDA _____

ANEXO IV

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LEG ERITEMATOSO GENERALIZADO

1 Rash malar: eritema fijo o evanescente sobre las regiones malares que tienden a respetar la región nasolabial labial.

2 Rash discoide: lesiones eritematosas aisladas con pérdida de anexos que evolucionan a lesiones atróficas

3 Fotosensibilidad: rash cutáneo que resulta de una reacción inusual a la exposición a la luz solar, por observación clínica o antecedente del paciente

4 Ulceras orales: ulceración orofaríngea o nasal usualmente no dolorosa observada por el médico.

5 Artritis: artritis no erosiva que involucra 2 ó más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame.

6 Serosistis: a) Pleuritis : Historia convincente de dolor pleural o frote escuchado por un médico o evidencia derrame pleural.

B) Pericarditis: documentada por ecocardiograma, frote o evidencia de derrame pericardico.

7 Alteración renal :a) Proteinuria persistente de más de 0.5 gramos al día o más.

B) Cilindros celulares: Pueden ser eritrocitos, de hemoglobina o granuloso tubulares y mixtos

8 Alteración Neurológica: a) convulsiones: en ausencia de causa metabólica, tóxica u otra conocida.

B) Psicosis en ausencia de causa metabólica, tóxica u otra conocida.

9 Alteración Hematológica: A) Anemia hemolítica : con reticulocitosis mayor a 3 %.

B) Leucopenia menor de 4000/mm³ total en más de dos ocasiones

C) Linfopenia menor de 1500/mm³ total en más de dos ocasiones

D) Trombocitopenia menor de 100000/ mm³ en ausencia de causa conocida.

10 Alteración inmunológica : a) Células LE positivas

b) Anti DNA: anticuerpo anti DNA nativo a títulos anormales .

c) Anti Sm : presencia de anticuerpo contra el antígeno nuclear SM o bien:

d) VDRL: falso positivo, confirmado como falso por inmunofluorescencia .

11 Anticuerpos antinucleares : Título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o método equivalente , en ausencia de causa conocida que pueda alterar la determinación.

ANEXO V

MEX SLEDAI

Las definiciones a considerar para las variables de este índice son:

CONVULSIÓN: De reciente instalación. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.

PSICOSIS: Alteración en la capacidad para funcionar normalmente, debida a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye: alucinaciones, incoherencia, empobrecimiento desorganizado o catatónica. Excluir uremia y drogas.

SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL: Función mental alterada con déficit en orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de instalación rápida y curso fluctuante. Tal como alguna de las siguientes: a) Disminución del estado de alerta con incapacidad para- dirigir y sostener la atención en el medio. Más al menos dos de: b) Trastorno de percepción; habla incoherente; insomnio o somnolencia durante el día; aumento o disminución de actividad psicomotora. Excluir alteraciones causadas por trastorno metabólico, infección o drogas.

VASCULITIS: Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos a la palpación, infartos periungueales, hemorragias en astilla, vasculitis confirmada por biopsia o angiografía.

ARTRITIS: Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir, dolor a la palpación, flogosis o derrame)

MIOSITIS: Debilidad/dolor muscular proximal, asociados con aumento de CPK/aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia mostrando miositis.

CILINDROS: Granulares/Eritrocíticos. Observados en un examen microscópico de sedimento urinario.

HEMATURIA: Más de 5 eritrocitos por campo seco fuerte. Excluir otras causas (litiasis, infección).

PROTEINURIA: Mayor de 0.5 g/24hs. Reciente aparición, o incremento de más de 0.5 g/24hs.

PIURIA: Más de 5 leucocitos por campo seco fuerte. Excluir infección.

NUEVO EXANTEMA: Nueva aparición o recurrencia de exantema inflamatorio.

ALOPECIA: Nueva o recurrente. Área anormal de pérdida difusa del cabello.

ULCERAS: Nueva aparición o recurrencia de úlceras orales y nasales.

PLEURITIS: Dolor pleurítico con frote o derrame, o engrosamiento pleural.

PERICARDITIS: Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, alteraciones electrocardiográficas, o ecocardiográficas.

FIEBRE: Temperatura mayor de 38°C, después de excluir infección.

TROMBOCITOPENIA: Menos de 100,000 plaquetas/mm³.

LEUCOPENIA: Menos de 3000 leucocitos/mm³ (no debido a drogas).

Se anotan los pesos correspondientes si la variable se encuentra presente, y la suma total se consigna en la línea dispuesta para ello en el extremo superior de la hoja. Correspondiente y corresponde:

1 Alteración neurológico	8
2 Alteración renal	6
3 Vasculitis	4
4 Anemia hemolítica	3
5 Miositis	3
6 Artritis	2
7 Alteración cutánea	2
8 Serositis	2
9 Fiebre-Fatiga	1
10 Leucopenia o linfopenia	1

ANEXO V ÍNDICE DE DAÑO CRONICO

Nombre _____
 Evolución de LEG _____ Exp _____

Daño; sin cambios reversibles, no relacionado con inflamación activa que se presente desde el inicio de lupus, corroborado por valoración clínica o radiología y que este presente por lo menos durante seis meses.

VARIABLE	PUNTUACIÓN	DEBIDO A Tx	
I. OCULAR			
Catarata	1		
Retinopatía	1		
Retinopatía por antimaláricos	1		
Atrofia óptica	1		
II. NEUROPSIQUIATRICO			
Daño neurocognoscitivo (déficit de memoria ,dificultad para el calculo, concentración , dificultad para expresarse o escribir)	1		
Psicosis Mayor (requiere Tx > 6 meses)	1		
Convulsiones (requiere Tx >6 meses)	1		
Accidente vascular cerebral (se considera puntuación de 1 por cada AVC que se presente, con 6 meses de diferencia entre cada uno)	1		
Neuropatía craneana o periferica (Excluir neuropatía por atrapamiento u óptica)	1		
Mielitis transversa	1		
III. RENAL			
Filtración glomerular < 50%	1		
Proteinuria 24hrs > 3.5 grs	1		
Insuficiencia Renal (independientemente de diálisis o trasplante)	3		
IV. PULMONAR			
Hipertensión pulmonar	1		
Fibrosis pulmonar	1		
Fibrosis pleural	1		
Infarto pulmonar	1		
Resección Pulmonar (No por malignidad)	1		
Alteración diafragmática	1		
V. CARDIOPULMONAR			
Angina o derivación coronaria	1		
Infarto del miocardio (Puntuación de 1 por cada IM, evento con 6 meses de diferencia)	1		
Insuficiencia cardiaca (Amerite tratamiento por 6 meses)	1		
Enfermedad valvular (Soplo sistólico o diastólico > 3/6 o reemplazo valvular)	1		

Pericarditis	1		
Hipertensión descontrolada (por tres lecturas > 110/90)	1		
VI. VASCULAR PERIFERICO			
Claudicación por 6 meses	1		
Pérdida mínima de tejido	1		
Pérdida significativa de tejido incluyendo resección(puntuación de 1 para cada dígito o extremidad;no por neoplasia)	1		
Trombosis venosas con secuelas (edema ulceración o estasis venosa)	1		
VI GASTROINTESTINAL			
Infarto o resección visceral (2 puntos si hay más de 1)	1(2)		
Insuficiencia mesenterica	1		
Peritonitis crónica	1		
Cirugía del tracto gastrointestinal alto	1		
Insuficiencia pancreatica (con reemplazo de enzimas)	1		
VII MUSCULO ESQUELETICO			
Atrofia muscular o fátiga	1		
Artritis erosiva o deformante (incluye la forma reductible)	1		
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	1		
Necrosis avascular (2 puntos si es más de 1 sitio)	1(2)		
Osteomielitis	1		
Ruptura tendinosa	1		
VII PIEL			
Alopecia crónica	1		
Pérdida extensa de tejido	1		
Úlcera cutánea (excluyendo trombosis por más de 6 m)	1		
Falla Gonadal prematura	1		
Diabetes relacionada con el tratamiento	1		
Neoplasia (excluye displasia) (2 puntos si hay más de 2 sitios)	1(2)		
PUNTUACION FINAL			