



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**DESENLACES DE LA NEFRITIS LÚPICA A LOS SEIS MESES DEL  
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON CICLOFOSFAMIDA**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**

**REUMATOLOGÍA**

PRESENTA  
**DRA. LETICIA GUTIÉRREZ PÉREZ**

ASESORES DE TESIS  
DR. JOSÉ FRANCISCO MOCTEZUMA RÍOS  
DRA. INGRIS PELÁEZ BALLESTAS

PROFESOR TITULAR  
DR. RUBÉN BURGOS VARGAS



**MÉXICO DF, 2010**



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. JOSÉ FRANCISCO MOCTEZUMA RÍOS  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

DRA. INGRIS PELÁEZ BALLESTAS  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

DR. RUBÉN BURGOS VARGAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA

DRA. LETICIA LINO PÉREZ  
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres Ricardo Gutiérrez Navarro† y Margarita Pérez Sánchez quienes me han apoyado desde el primer día de mi vida y hasta hoy en día.*

*A toda mi familia por la paciencia, tolerancia y confianza que me han dado.*

*A todos mis maestros del servicio de Reumatología quienes han logrado cambiar en mi algunas cosas y me han enseñado muchas más en el transcurso de éstos dos años.*

*A todos mis compañeros en este tiempo de aprendizaje de la reumatología, a quienes agradezco esos buenos y malos momentos que hemos pasado y de los cuales hemos aprendido y crecido.*

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
a. Tipo y diseño de estudio.....	11
b. Población y tamaño de la muestra.....	11
c. Procedimiento.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
ANEXO.....	23
Cuadro1. Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad Patología Renal.....	24
Cuadro 2. Índices de actividad/cronicidad.....	25
Cuadro 3. Características generales de la población.....	26
Cuadro 4. Resultado de Biopsias Renales.....	27
Cuadro 5. Uso de medicamentos.....	28
Cuadro 6. Comparación de parámetros inicial-final.....	29

## MARCO TEÓRICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad con afección multi-orgánica, caracterizada por exacerbaciones y remisiones que puede cursar con una amplia gama de manifestaciones que marcan el pronóstico de los pacientes. Se puede presentar a cualquier edad, siendo más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Existen grupos étnicos con mayor predisposición a desarrollar esta enfermedad más que otros.<sup>[1]</sup>

El riñón, es uno de los órganos más afectados. Se ha reportado que hasta el 60% de los pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico presenta afección renal, ya sea como manifestación inicial, o durante el curso de la enfermedad. La variedad de afección más común son las glomerulonefritis proliferativa focal o difusa, la patología tubulointersticial y la enfermedad vascular renal.

La clasificación de la nefritis lúpica ha cambiado en los últimos 40 años, gracias a que se han identificado y definido con mayor exactitud las lesiones. Ha sido un reto cada vez mayor aplicar los nuevos criterios de clasificación patogénica a la interpretación de la biopsia renal y su correlación con los síntomas clínicos, así como la elección del tratamiento y el pronóstico.<sup>[2]</sup>

El término nefritis lúpica es utilizado para describir el daño inflamatorio renal mediado por depósito de complejos inmunes.<sup>[5]</sup>

La NL es un ejemplo de enfermedad mediada por inmunocomplejos y en general se acepta que existe una relación directa entre severidad de lesión proliferativa glomerular y cantidad de depósitos de inmunoglobulinas y fracciones del complemento que casi siempre tienen una distribución mixta tanto en mesangio como en paredes capilares.

La clasificación de la nefritis lúpica, que se publicó por primera vez en 1974 por la OMS<sup>[3]</sup>, ha tenido modificaciones, siendo la más reciente en 2004 en Kidney International y en Journal of the American Society of Nephrology, y es actualmente llamada 'Clasificación de Nefritis Lúpica de la Sociedad Internacional de

Nefrología/Sociedad de Patología Renal/ 2003 <sup>[6,7]</sup>. Ésta clasificación está basada en la microscopía de luz y hallazgos en la inmunofluorescencia (Tabla 1)<sup>[4]</sup>.

La mayoría de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tienen evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no tienen manifestaciones clínicas que sugieran el compromiso renal, tales como sedimento urinario anormal (leucocituria, hematuria, cilindros celulares), proteinuria persistente (>0.5 gr/día), valores elevados de creatinina sérica, hipocomplementenemia y títulos altos de anticuerpos anti DNA de doble cadena.

El diagnóstico de la Nefritis Lúpica es clínico-laboratorial, y la determinación de su clasificación, así como establecer la actividad y/o cronicidad renal, se basa en hallazgos histológico.

Los objetivos de la biopsia renal en la nefritis lúpica son realizar el diagnóstico, y establecer un pronóstico de acuerdo a la clasificación histopatológica y en base a los índices de actividad y cronicidad; que también son importantes para la elección y control del tratamiento.

Entre aquellos índices de actividad con mayor grado de repercusión pronóstica podemos mencionar la presencia de necrosis fibrinoide y la proliferación extracapilar que tienen doble valor que la proliferación celular, la presencia de leucocitos, los cuerpos hematoxínófilos o «las asas de alambre». En general se acepta que un porcentaje alto de índices de actividad en la biopsia indica persistencia y agudización de la afectación renal, así como un signo de predicción hacia la insuficiencia renal sobre todo cuando la proliferación extracapilar y la fibrosis intersticial dominan el cuadro histológico.

Los índices altos de cronicidad superiores a 5 son claros marcadores de mal pronóstico y evolución a la insuficiencia renal crónica. Como en cualquier enfermedad renal, la presencia de fibrosis intersticial y un alto porcentaje de esclerosis glomerular son criterios histológicos objetivos de reducción de masa renal funcional, y por consiguiente de pérdida irreversible de función renal.

El objetivo último y más útil de la clasificación de la nefropatía lúpica, conjuntamente con los índices de actividad o cronicidad, es el conocimiento de aquellas variables histológicas relacionadas con reversibilidad y por consiguiente susceptibles de tratamiento inmunodepresor agresivo, en donde incluiríamos tipos III, IV y V con altos índices de actividad, y aquellas otras relacionadas con irreversibilidad con evolución hacia el fracaso crónico de la función renal como es el tipo VI y sus variantes caracterizadas por la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial.(Tabla 2)

Las indicaciones para la biopsia renal en NL son:

- Hematuria y proteinuria
- Disfunción renal (elevación de azoados y disminución de la depuración de creatinina)
- Hipertensión
- Niveles bajos de complemento C3
- Presencia de lesión renal crónica (con tamaño de los riñones normal)
- Para valorar la modificación de la terapia (en cualquier etapa de su evolución) incluyendo la discontinuación.

El principal objetivo del tratamiento de la nefropatía lúpica es mejorar, o al menos preservar, la función renal y prevenir el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

Actualmente se dispone de diferentes inmunosupresores, que junto con el tratamiento con glucocorticoides, han proporcionado utilidad probada para las clases más graves: *Glomerulonefritis proliferativa* y *Glomerulonefritis membranosa*. Se han realizado estudios utilizando esteroide, como la Metilprednisolona en pulsos de 500-1,000 mg durante 3 días, por su rápida acción antiinflamatoria. Tanto en la fase de inducción como la de mantenimiento, los regímenes con inmunosupresores además de glucocorticoides en cantidades variables y con una reducción progresiva para disminuir el riesgo de complicaciones.



La ciclofosfamida ha permitido cambiar, de forma muy favorable el pronóstico de una evolución hacia la insuficiencia renal crónica de pacientes con LES [29]. Existen desde hace varios años recomendaciones para tratar el daño renal por LES, no obstante, la duración del tratamiento con ciclofosfamida es controvertido por la falta de eficacia en algunos casos y los eventos adversos en otros [9].

El grupo del EuroLupus presenta los resultados de un estudio prospectivo que compara dosis bajas de ciclofosfamida (500 mg/dosis cada 2 semanas hasta completar 3 gramos) junto con el uso de glucocorticoides *versus* dosis altas de ciclofosfamida (1 g/mes por 6 meses seguidos por un pulso cada 3 meses para completar 2 años) y seguidos con azatioprina 2 mg/kg/día en ambas brazos del estudio. En ambos grupos se inició el manejo con metilprednisolona 750 mg/día por 3 días y se siguió con prednisolona 0.5 mg/kg/día por 4 semanas. Este esquema ha permitido reducir la dosis total del ciclofosfamida recibida, con menos riesgo de desarrollar de complicaciones infecciosas y/o neoplásicas [28].

### Respuesta ACR [14,15]

<u>Función renal</u>	(FG (MDRD o Cockcroft Gault)
Recaída	disminución del 25% en el FG basal
Mejoría	aumento del 25% en el FG basal (si el basal es anormal)
Remisión total	FG >90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
<u>Proteína urinaria</u>	medida por el ratio proteína/Cr
Recaída	aumento del 100%
Mejoría	Disminución del 50% de la medición basal
Remisión parcial	ratio de 0.2-2 mg/mg
Remisión total	ratio <0.2 mg/mg
<u>Sedimento urinario</u>	
Activo:	>5 eritrocitos/campo, >5 leucocitos /campo, >1 cilindro
Inactivo:	<5 eritrocitos/campo, <5 leucocitos /campo, <1 cilindro
Mejoría:	cambio de activo a inactivo
Recaída:	cambio de inactivo a activo

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Por lo menos, el 60% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico presentan afección renal en algún momento de la enfermedad. Esta afección, confiere un peor pronóstico a estos enfermos, por lo que el diagnóstico temprano, es de gran importancia para el inicio de la terapia y con esto mejorar su calidad de vida y su sobrevivencia.

Se han utilizado los inmunosupresores, como la ciclofosfamida, sin embargo, hasta el momento no existe un esquema estandarizado.

Diversos estudios han demostrado un mayor porcentaje de remisión con un esquema de tratamiento que incluye el uso de ciclofosfamida en dos fases: La fase inicial o de inducción, en la cual se administra el medicamento de forma mensual por seis meses y continuar con la fase de mantenimiento que consiste en la aplicación del medicamento cada tres meses hasta completar dos años. Aún así hay un alto porcentaje de pacientes que persisten con actividad renal, a pesar del tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

Por lo anterior, realizamos el análisis de la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida en fase de inducción en los pacientes vistos en la consulta externa del Hospital General de México con Lupus Eritematoso Sistémico con afección renal, ya que en la literatura mundial se reporta la importancia del inicio del tratamiento y al término de la fase de inducción un número importante de pacientes llegan a presentar una remisión total de la actividad; sin embargo también está ya bien documentado que como factores de mal pronóstico tenemos dos características importantes de nuestra población: la clase socioeconómica baja y la raza hispana; punto importante del cual partimos para observar la conducta de nuestros pacientes en cuanto a la respuesta al tratamiento con glucocorticoides y el uso de ciclofosfamida de forma mensual.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la respuesta de la función renal en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con afección renal a los seis primeros meses de tratamiento con Ciclofosfamida intravenosa en el Hospital General de México.

## MATERIAL Y METODOS

### **a. Tipo y diseño de estudio**

Diseño del Estudio: Es un estudio transversal, observacional, serie de casos, retrospectivo y retrolectivo.

### **b. Población y tamaño de la muestra**

Muestra no probabilística de casos consecutivos o por conveniencia.

Sujetos: pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General de México desde el 1º Enero 2009 hasta el 31 de Diciembre de 2009, con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con actividad renal que hayan recibido 1 gr de ciclofosfamida intravenoso de forma mensual durante al menos seis meses y que contaran con expediente clínico.

### **c. Procedimiento**

Se identificaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de clasificación ACR para Lupus Eritematoso Sistémico de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General de México.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, los cuales incluían la presencia de afección renal y que hayan sido tratados con ciclofosfamida, se recolectaron los datos en una hoja diseñada para ese fin (anexo).

La presentación de datos se concentró en una tabla de datos para su análisis estadístico y establecer los resultados y conclusiones.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Análisis estadístico**: Se utilizó estadística descriptiva; medida de tendencia central y dispersión. En caso de las variables no paramétricas, se utilizaron frecuencias y proporciones y se utilizó la prueba de t de student y de Wilcoxon para la comparación de las variables.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Fecha de nacimiento:** Expresada en día, mes, año. (V. discreta)

**Edad:** Años transcurridos desde el momento del nacimiento y cumplidos a la fecha de la primera consulta en la clínica de Lupus Eritematoso Sistémico. Se expresará en años. (V. continua)

**Ocupación:** A la que se ha dedicado el sujeto en los últimos 5 años. (V. nominal)

**Género:** Fenotipo sexual de cada paciente, se expresará en hombre o mujer. (V. dicotómica)

**Escolaridad:** Número total de años completos de educación formal. Se expresará como años acumulados a partir del primer año de primaria hasta el último año educativo terminado. (V. discreta)

**Estado civil:** (V. categórica)

Soltero/a: persona que no ha contraído matrimonio.

Casado/a: persona que ha contraído matrimonio.

Divorciado/a: persona que ha obtenido el divorcio.

Viudo/a: persona cuyo cónyuge ha muerto y no ha vuelto a casarse.

**Historia familiar:** Corresponde a los elementos de la familia en primer y segundo grado que estén afectados por Lupus Eritematoso Sistémico. Se expresará como “sí” cuando haya uno o más familiares con la enfermedad y “no” cuando no haya algún pariente afectado.

**Familiares afectados:** Corresponde al número absoluto de integrantes dentro de la familia en primer y segundo grado con enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico.

**Edad de inicio:** Es el número de años cumplidos desde el momento del nacimiento, cuando se presentó la primera manifestación de Lupus Eritematoso Sistémico. Se expresará en número arábigo y se medirá en años.

**Duración de la enfermedad:** Número de meses o años completos a partir de la primera manifestación de Lupus Eritematoso Sistémico hasta la fecha de la primera consulta en la clínica de Lupus Eritematoso Sistémico. Se expresará en meses totales con valor absoluto.

**Presión arterial:** Expresada en milímetros de mercurio.

**Eritema malar:** Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales

**Lupus Discoide:** Erupción eritematosa en parches, con queratosis y oclusión folicular.

**Fotosensibilidad:** Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar.

**Úlceras orales:** Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras.

**Artritis:** Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o derrame articular.

**Serositis:** Pleuritis, Pericarditis

**Afección Renal:** Proteinuria persistente  $> 0.5$  g/d o  $> 3+$ , sedimento activo (leucocituria, eritrocituria o cilindros celulares).

**Afección neurológica:** Convulsiones y/o Psicosis.

**Afección hematológica:** Anemia hemolítica, Leucopenia  $< 4000$  x  $\text{mm}^3$  en dos o más determinaciones, Linfopenia  $< 1500$  x  $\text{mm}^3$  en dos o más determinaciones y/o Trombocitopenia  $< 100.000$  x  $\text{mm}^3$

**Afección inmunológica:** Anticuerpos anti-DNA nativo, Anticuerpos anti-Sm, Anticuerpos anti-fosfolipídicos demostrados por: Anticuerpos anticardiolipina isotipos IgG o IgM; Anticoagulante lúpico positivo o Serología luética falsamente positiva

**Anticuerpos antinucleares:** Título anormal de ANA en cualquier momento y en ausencia de drogas conocidas asociadas a LES inducido por drogas.

**Biopsia renal:** Qué se haya realizado biopsia renal, se registró como “sí” o “no”, así como la fecha de realización y el resultado de la clase de nefritis lúpica.

**Mex SLEDAI:** Escala de actividad, se asignó con número arábigo el puntaje obtenido.

**Estudios de laboratorio actual:** Son los resultados de los estudios de laboratorio reportados por nuestra institución y de carácter reciente (menos de un mes), con los que acudió el paciente por primera vez a consulta de reumatología del Hospital General de México, o los solicitados tras la consulta de primera vez a este servicio y se consideraron los siguientes límites, para definirlos como dentro del límite por

debajo de estos niveles como determinaciones bajas y por arriba de estos como determinaciones altas.

**Remisión total de actividad renal:** Función renal  $>90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; Proteína urinaria con un ratio  $<0.2$  mg/mg; Sedimento urinario: Inactivo:  $<5$  eritrocitos/campo,  $<5$  leucocitos /campo,  $<1$  cilindro

**Recaída de actividad renal:** Función renal disminución del 25% en el FG basal, Proteína urinaria aumento del 100% con un ratio  $<0.2$  mg/mg, Sedimento urinario: cambio de inactivo a activo (Activo:  $>5$  eritrocitos/campo,  $>5$  leucocitos /campo,  $>1$  cilindro)

**Mejoría de la actividad renal:** Función renal con aumento del 25% en el FG basal (si el basal es anormal), Proteína urinaria medida por el ratio proteína/Cr con una disminución del 50% de la medición basal, Sedimento urinario con cambio de activo a inactivo

## RESULTADOS

De 1026 pacientes con Lupus Eritematoso vistos en la consulta externa del Hospital General de México, se revisaron 96 expedientes de pacientes portadores de nefritis lúpica que habían recibido ciclofosfamida IV mensual por 6 meses; de los cuales 82(85%) mujeres y 14(15%) hombres. De estos, fallecieron 3 (3.1%) pacientes durante el seguimiento (2 por complicaciones de IRCT y 1 por Hemorragia pulmonar); otras de las características encontradas se muestran en el cuadro 3.

El mexSLEDAI al inicio de la enfermedad con una mediana de 10.5 (RIQ 9-11). La asociación de SAAF se presentó en 20 pacientes (20.8%).

De los 96 pacientes, a 54 pacientes (56.2%), se les realizó biopsia renal, cuyos resultados se muestran en el cuadro 4.

El tratamiento utilizado durante este análisis fue el siguiente: cloroquina en 30(31.2%), hidroxiclороquina 47(48.9%), azatioprina 83 (86.4%), con una dosis de 75 (RIQ 50-150).

Se utilizó en la inducción pulsos de metilprednisolona IV en 82 pacientes (85.4%), y prednisona VO en 89 (92.7%), con mediana de la dosis inicial de 50 mg (RIQ 50-100) y de la dosis final mediana de 10 mg (RIQ 0-20). Se administró ciclofosfamida en 50 pacientes 6 pulsos (55.5%), 32 pacientes 7 (32.5%), 5 pacientes 8 (5.5%), un paciente recibió 9 (1.1%) y 2 pacientes recibieron 10 (2.2%); con una mediana de 6 (RIQ 6-7).

Los niveles de creatinina sérica al inicio del estudio tuvo una media de  $1.5 \pm 1.7$  (0.3-13.4), la urea media de  $60.6 \pm 52.7$  mg/dL; proteinuria en 24 horas media de  $3745.8 \pm 4593$  mg, la proteinuria en el EGO mediana de 150 mg/dL (RIQ 20-320), 67 (70.5%) tenían cilindruria al inicio del estudio, mediana de 2 (RIQ 0-9); 78 (82.9%) con leucocituria, mediana de 10.5 (RIQ 6-21); 63 (66.3%) tenían eritrocituria, mediana de 10 (RIQ 3-60)



A los 6 meses la depuración de creatinina media de  $78.68 \pm 32.1$  ml/min, la proteinuria de 24 horas media de  $1782.2 \pm 4403$  mg; en el examen general de orina proteinuria media de  $119.6 \pm 452.4$  mg/dL, 30 (32.9%) tuvieron cilindruria con mediana de 0 (RIQ 0-1), 33 (36.2%) tuvieron leucocituria con mediana de 3 (RIQ 2-8), 1 (1.1%) tuvo eritrocituria con una mediana de 1 (RIQ 1-75).

En cuanto al desenlace según los criterios de ACR obtuvimos los siguientes resultados: Depuración de creatinina (Dcr) media -16.8 (IC95% -25.9- -7.8; p 0.000); proteínas en 24 h con una media de 2892 (IC95% 1856-3928; p 0.000); cilindruria con una media de 8 (IC95% 3.3-12.7; p 0.001); eritrocituria con una media de 36.7 (IC95% 23-50.5; p 0.000); leucocituria con una media de 15.9 (IC95% 7.3-24.5; p 0.000).

En cuanto a la respuesta renal según los criterios de ACR se obtuvieron los siguientes resultados: 23 (24.13%) cumplieron criterios de remisión total; 61 (63.7%) cumplieron criterios de mejoría y el 11 (12.06%) tuvieron un deterioro.

## DISCUSIÓN

En este estudio, analizamos la respuesta que tuvieron los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con afección renal del tipo de la glomerulonefritis proliferativa y/o difusa, quienes fueron tratados con ciclofosfamida IV en una fase intensiva.

Tomando en cuenta que la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, que puede cursar con una amplia gama de manifestaciones que marcan el pronóstico de los pacientes. Se puede presentar a cualquier edad, las mujeres tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad con una relación mujer:hombre 2:1 en los niños prepubertad, aumentando en la adolescencia a 4.5:1, y de 8 a 12: 1 en adultos, disminuyendo a 2:1 en pacientes  $\geq$  de 60 años. La nefritis lúpica grave es más frecuente cuando es de inicio juvenil.

Existen grupos étnicos con mayor predisposición a desarrollar esta enfermedad más que otros, así mismo influye en la respuesta al tratamiento.<sup>[31]</sup>

Hasta la fecha no existe un esquema idóneo de tratamiento para la nefritis lúpica; desde 1986, Austin et al <sup>[2,31]</sup> propusieron la terapia con agentes glucocorticoides y citotóxicos. Al igual que otros estudios desarrollados en la década de los 90's <sup>[33,34]</sup> reportaron que la mayoría de los pacientes tratados con esteroide y ciclofosfamida IV llegaron a una remisión total, por otra parte en nuestro estudio solamente se valoró la primera fase del tratamiento, o lo que es lo mismo, la fase de inducción según el esquema propuesto por los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos; en cuyo estudio marcan la pauta de dar 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida y posteriormente 1 pulso cada tres meses.<sup>[2]</sup>

Están identificados algunos factores de mal pronóstico, entre ellos, la raza negra e hispana, el estado socioeconómico bajo, el género masculino, así como la clase de nefropatía que presente el paciente, siendo la clase III y IV las más agresivas atribuido esto, a un aumento el depósito de complejos inmunes provocando como consecuencia el fenómeno inflamatorio.

La proteinuria es la característica principal de la enfermedad renal, se ha reportado incluso en el 100% de los pacientes, en nuestro estudio se encontró en el 76.7%, otros hallazgos del sedimento urinario, la hematuria microscópica se ha encontrado en cerca del 80% nosotros la encontramos en el 81.9%. De igual forma encontramos una disminución de la depuración de creatinina en el 75.9% más de la mitad de lo reportado en la literatura y ocasionalmente existe afección renal aguda, en nuestro estudio no tuvimos casos con esta situación.

Este estudio es realizado en una población mexicana, en la literatura se ha reportado que la enfermedad tiende a ser más agresiva y con una mala respuesta a tratamiento <sup>[33]</sup>, sin embargo en nuestra población de estudio encontramos que al término de la primera fase de tratamiento con la ciclofosfamida, el 24% cumplen criterios ACR de remisión total, mejorando el sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos y cilindros) pasando de “activo” a “inactivo” con una respuesta estadísticamente significativa ( $p=0.000$ ), de igual forma, encontramos que la proteinuria en 24 horas mejoró significativamente. Con los resultados obtenidos en esta fase, se puede evidenciar la eficacia con glucocorticoides con pulsos de metilprednisolona en un inicio y el uso de ciclofosfamida como inductores de la remisión.

Es de destacar la diferencia con lo reportado en la literatura con respecto al uso de la azatioprina, en varios estudios se inició al término de la fase de inducción; en este estudio se inició la terapia combinada ciclofosfamida/azatioprina en los primeros meses en el 83.4% de los pacientes, lo cual es pertinente atribuir en parte la mejoría a esta maniobra terapéutica.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la nefropatía lúpica con glucocorticoide y ciclofosfamida IV es eficaz como tratamiento para la glomerulonefritis clase III y IV, la ciclofosfamida puede ser considerado aún el inmunosupresor de primera elección.

La azatioprina es de utilidad desde el inicio de la ciclofosfamida para contribuir a una buena respuesta al tratamiento.

La respuesta hacia la mejoría es estadísticamente significativa medida con los parámetros de laboratorio utilizando los criterios de respuesta renal ACR para remisión, mejoría y no respuesta.

Se requiere sin duda el seguimiento hasta el final del esquema con su fase de mantenimiento recomendado por dos años de tratamiento para obtener una remisión total, así como una disminución en el número de recaída de actividad renal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gordon C, Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera S, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:470–476.
2. Houssiau F. Management of Lupus Nephritis: An Update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694–2704
3. McCluskey RT, Sommers SC. Lupus nephritis. *Kidney Pathology Decennial 1965–1975*:435-450.
4. Markowitz G, D'Agati V. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:220–225
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521–530.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–250.
7. Gordon C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis *Lupus* 2009;18:257–263
8. Waldman M, Appel G. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:1403–1412.
9. Frutos M, Gómez M, Ramón E, Camps M, A. Valera M, García I, Fernández A. Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrol* 2007;27:
10. Appenzeller S, Clarke AE, Panopalis P, Joseph L, St Pierre V y Li T. The Relationship Between Renal Activity and Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:947–52.
11. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, Vecchi ML, Messa P, Sinico RA. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234–237
12. Ioannidis J, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli F, Boletis J y Moutsopoulos HM. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258–264
13. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus* 2007;16: 212–216
14. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-432.
15. Dooley MA, Aranow C y Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:857–860

16. Cross J, Jayne D. Diagnosis and treatment of kidney disease. *Best Pract Res Clinic Rheumatology* 2005;19:785-798
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131
18. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, et al. Treatment With Cyclophosphamide Delays the Progression of Chronic Lesions More Effectively Than Does Treatment With Azathioprine Plus Methylprednisolone in Patients With Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924–937
19. Sidiropoulos PI, Kritikos HD y Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005;14:49–52
20. Singh S, Saxena R. Lupus Nephritis. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009;337:451-460
21. Lewis EJ. The Treatment of Lupus Nephritis: Revisiting Galen. *Ann Intern Med* 2001;135:296-298
22. Silva Fernández L, Andréu Sánchez JL y Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2008;4:140-51
23. Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica (NL): valor de la biopsia. *Nefrología* 2005;25:608-611
24. Houssiau FA y Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:425-430
25. Bagavant H y Man Fu S. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 21:489–494
26. Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980
27. Chan TM. Histological reclassification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*;14:561–566
28. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205
29. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG et al. Early Response to Immunosuppressive Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-3940
30. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, y Lewis EJ. Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244–254

31. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614–619, 1986
32. Berden JHM: Lupus nephritis. *Kidney Int* 52:538–558, 1997
33. Cameron JS: What is the role of long-term cytotoxic agents in the 1986 treatment of lupus nephritis? *J Nephrol* 6:172–176, 1993

# ANEXO

## Hoja de recolección de datos

Datos del paciente	Teléfono	Residencia: DF___ otro___	Datos de la enfermedad																																																																																																																																																																											
Nombre: _____	Exp. Médico: _____	CG___, JC___, GM___, FM___																																																																																																																																																																												
<b>FECHA DE NACIMIENTO:</b> ___/___/_____ <b>Edad Actual:</b> _____ <b>GÉNERO:</b> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> <b>Diagnóstico:</b> _____ <b>Escolaridad:</b> _____ <b>ESTADO CIVIL:</b> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Divorciado-Separado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/> <b>TOXICOMANIAS.</b> <b>Tabaquismo:</b> Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Número Cigarros/día: __ Años: __ <b>Alcoholismo:</b> Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Número copas/sem: ___ Años: __ <b>ANTECEDENTES GINECO OBTETRICOS</b> FUM : ___/___/_____ Gestas: ___ Abortos: ___ FUP: ___ Anticoncepción: _____ Premenopausia <input type="checkbox"/> Menopausia <input type="checkbox"/> Histerectomía <input type="checkbox"/> ___/___/_____ <b>HISTORIA FAMILIAR:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>Familiares afectados:</b> _____ Edad de inicio: __ años Duración de la enfermedad: __ años Duración de la enf. pre diagnóstico: __ años. Tratado en otra institución: ___ años Institución: _____			<b>HISTORIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b> <b>Criterios ACR:</b> Eritema malar <input type="checkbox"/> Discoide <input type="checkbox"/> Fotosensibilidad <input type="checkbox"/> úlceras orales <input type="checkbox"/> artritis <input type="checkbox"/> Serositis <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Neurológico <input type="checkbox"/> Hematológico <input type="checkbox"/> Inmunológico <input type="checkbox"/> ANA: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> patrón/títulos___ Mx inicial renal: ___ SAF asociado Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> USG renal: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Resultado: ___ Biopsia renal: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha: ___ Clase NL: ___ MEX SLEDAI: _1__2__3__4__5_ SLICC: _1__2__3__4__5_ <b>Complicaciones:</b> Ninguna <input type="checkbox"/> No apego a tratamiento <input type="checkbox"/> <b>Hospitalización o cirugía asociada con LES:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Número: __ Fecha: ___/___/_____ <b>Causas de Hospitalización:</b> Dx. inicial NL <input type="checkbox"/> Biopsia Renal <input type="checkbox"/> Actividad renal <input type="checkbox"/> Infecciones <input type="checkbox"/> ofos <input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																											
			<b>TRATAMIENTO</b>																																																																																																																																																																											
			DMARD: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> año de inicio: ___ Cual DMARD: ___ Otro: _____ Pulsos MPS: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis acumulada (gr): ___ Inicio MPS: ___ Última dosis: ___ PDN: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> año de inicio: ___ Dosis acumulada (gr) ___ AZA Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> año de inicio: ___ Dosis: ___ Pulsos CFM: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis acumulada (gr): ___ Año de Inicio CFM: ___ Dosis mensual Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No. De dosis mensuales: ___ Última dosis: ___ Dosis bimensual Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No. De dosis: ___ Última dosis: ___ Dosis trimestral Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No. De dosis: ___ Última dosis: ___ MMF: _____																																																																																																																																																																											
			<b>Exámenes de laboratorio</b>																																																																																																																																																																											
<b>SOMATOMETRIA</b>																																																																																																																																																																														
Peso: ___ Kg. Talla: ___ cm. IMC: ___ TA: ___/___ mmHg			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>inicial</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Creatinina sérica</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>BUN</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Depuración de Cr</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>EGO (proteínas)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>EGO (leucocitos)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>EGO (eritrocitos)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>EGO (cilindros)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>EGO (otros)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Vol. urinario</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>VSG/PCR</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Otros</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Remisión total</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mejoría</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Recaída</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>								inicial	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Creatinina sérica											BUN											Depuración de Cr											EGO (proteínas)											EGO (leucocitos)											EGO (eritrocitos)											EGO (cilindros)											EGO (otros)											Vol. urinario											VSG/PCR											Otros											Remisión total											Mejoría											Recaída										
	inicial	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																																																																																																																																				
Creatinina sérica																																																																																																																																																																														
BUN																																																																																																																																																																														
Depuración de Cr																																																																																																																																																																														
EGO (proteínas)																																																																																																																																																																														
EGO (leucocitos)																																																																																																																																																																														
EGO (eritrocitos)																																																																																																																																																																														
EGO (cilindros)																																																																																																																																																																														
EGO (otros)																																																																																																																																																																														
Vol. urinario																																																																																																																																																																														
VSG/PCR																																																																																																																																																																														
Otros																																																																																																																																																																														
Remisión total																																																																																																																																																																														
Mejoría																																																																																																																																																																														
Recaída																																																																																																																																																																														



**Cuadro1. Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad Patología Renal**

Clase I (2-25%)	Nefritis Lúpica Mesangial de cambios mínimos
	Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia
Clase II (10-20%)	Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa
	Hipercelularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MO, con depósitos inmunes en mesangio
	Algunos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales pueden ser visibles por IF o microscopía electrónica, pero no por MO.
Clase III (15-30%)	Nefritis Lúpica Focal
	Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endo- o extracapilar, activa o inactiva, que afecta >50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en NL difusa segmentaria (VI-G) donde >50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella.
Clase IV-S (30%) (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa global
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa global
Clase V (10-25%)	Nefritis lúpica membranosa
	Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por MP y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales
	NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, o en tal caso la NL clase V diagnosticada podrá mostrar esclerosis avanzada
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada
	>90% de los glomérulos son esclerosados globalmente sin actividad residual

**Cuadro 2. Índices de actividad/cronicidad**

<b>Actividad (24 puntos)</b>	<b>Cronicidad (12 puntos)</b>
Hiper celularidad	Esclerosis glomerular
Exudados leucocitarios	Semilunas fibrosas
Cariorrexis/Necrosis fibrinoide (x2)	Atrofia tubular
Semilunas (x2)	Fibrosis intersticial
Trombos hialinos	
Inflamación intersticial	

**Cuadro 3. Características generales de la población**

<b>Variable</b>	<b>Femenino (%) n=82</b>	<b>Masculino (%) n=14</b>	<b>Total (%) (n=96)</b>
Edad	31.17±9.4 (16-53)	30.1 ±9.2 (20-47)	31.02 ±9.3 (16-53)
Eritema malar	48 (58.5)	5 (35.7)	53 (55.2)
Lupus discoide	10 (10.4)	0	10 (10.4)
Fotosensibilidad	33 (40.2)	2 (14.2)	35 (36.4)
Úlceras orales	29 (35.3)	4 (28.5)	33 (34.3)
Poliartritis	75 (91.4)	8 (57.1)	83 (86.4)
Serositis	15 (18.2)	4 (28.5)	19 (19.7)
Renal	67 (81.7)	13 (92.8)	80 (83.3)
Neurológico	6 (7.3)	3 (21.4)	9 (9.3)
Hematológico	68 (82.9)	12 (85.7)	80 (83.3)
Inmunológico	60 (95.2)	11 (91.6)	71 (94.6)
ANA	52 (82.5)	10 (83.3)	62 (82.6)
SAAF asociado	14 (17)	6 (42.8)	20 (20.8)
Biopsia Renal	28 (34.5)	5 (35.7)	54 (56.2)
Clase de NL			
II	4 (4.9)	2 (14.2)	6 (6.3)
III	19 (23.4)	1 (7.1)	20 (21)
IV	27 (33.3)	7 (50)	34 (35.7)
V	19 (23.4)	3 (21.4)	22 (23.1)
Vc	4 (4.9)	1 (7.1)	5 (5.2)
Vd	8 (9.8)	0	8 (8.4)

**Cuadro 4. Resultado de Biopsias Renales**

<b>Nefropatía Lúpica</b>	<b>No. (%)</b>
Clase I	1 (1.1)
Clase II	5 (9.2)
Clase III	3 (5.5)
Clase IV	22 (40.7)
Clase V	4 (7.4)
Clase Vc	5 (9.2)
Clase Vd	6 (11.1)
Muestra insuficiente	8 (14.8)

**Cuadro 5. Uso de medicamentos**

	<b>Mujeres (%)</b>	<b>Hombres (%)</b>	<b>Total (%)</b>
Cloroquina	24 (29.2)	6 (42.8)	30 (31.2)
Hidroxicloroquina	40 (48.7)	7 (50)	47 (48.9)
Azatioprina	70 (85.3)	13 (92.8)	83 (86.4)
Glucocorticoides	75 (91.4)	14 (100)	89 (92.7)

**Cuadro 6. Comparación de parámetros inicial-final**

	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Media</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>p</b>
Dcr	63.7	80.6	-16.8	-25.9-7.8	0.000
Proteinuria en 24h	4001.1	1108.4	2892.6	1856.7-3928.5	0.000
Cilindruria	9.0	1.02	8.0	3.3-12.7	0.001
Eritrocituria	37.5	0.8	36.7	23.0-50.5	0.000
Leucocituria	22.8	6.8	15.9	7.344-24.5	0.000