



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO PARA ACTIVIDAD EXTRARRENAL EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL EN DIÁLISIS**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. MARIANA QUINTANAR MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN
ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA DEL CARMEN CÁRDENAS CORTÉS



MÉXICO., D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

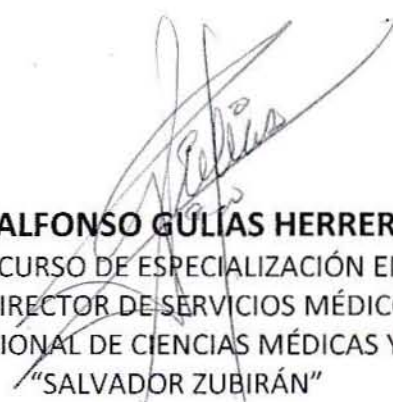


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

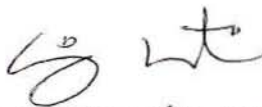

DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
Médico, D.E.


DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"


DRA. MARICARMEN CÁRDENAS CORTÉS
ASESOR DE TESIS
DIRECCIÓN GENERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"


DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN
DIRECTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

I.	MARCO TEÓRICO	4
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III.	JUSTIFICACIÓN	8
IV.	HIPÓTESIS	9
V.	ÁREA DE ESTUDIO	9
VI.	OBJETIVOS DEL ESTUDIOS	9
	a. PRIMARIO	
	b. SECUNDARIOS	
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	9
VIII.	RESULTADOS	13
IX.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	20
X.	ANEXOS	27
XI.	BIBLIOGRAFÍA	28

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ACTIVIDAD EXTRARRENAL EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO Y ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA TERMINAL EN DIÁLISIS.**

I. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas [1, 2]. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra un amplio espectro de antígenos nucleares, dando lugar a diversas manifestaciones clínicas y compromiso orgánico a diferentes niveles (cutáneo, articular, hematológico, renal, neurológico y en serosas) [2-4].

La prevalencia estimada es de 20-74 por cada 100,000 habitantes en E.U., con una incidencia de 2-8 casos por cada 100,000 habitantes/año [2, 5-7]. Tiene predominio en el sexo femenino con una relación 9-10:1 [5, 6], así como en afroamericanos e hispanoamericanos (OR 2.3, p=0.001, IC 95% 1.5-3.5; y OR 1.79, p=0.02, IC 95% 1.09-2.9 respectivamente) [8]. En estos grupos la enfermedad es más grave (mayor índice de actividad y de daño acumulado con involucro renal temprano) [9]; y también la morbimortalidad es mayor en comparación con la población caucásica (OR 1.29-1.98, p <0.001) [10-12]. El 65% de los casos se presentan entre los 16 y 55 años de edad, el 20% antes de los 16 años y un 15% después de los 55 años de edad [2, 13]. Se conoce que el sexo masculino constituye un factor de mal pronóstico en el desarrollo de afección renal y en la evolución de los pacientes con LEG [14].

Son varios los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de esta enfermedad, que en general llevan a la pérdida de la tolerancia inmunológica. Existen distintas alteraciones relacionadas con los linfocitos, dentro de las cuales se pueden nombrar los siguientes: una activación aberrante de las células T, disminución en el número y función de las células T reguladoras, una capacidad citotóxica deficiente de las células CD8⁺, incremento en el número de células T dobles negativas que inducen la producción de anticuerpos anti-DNA por células B autorreactivas, deficiencia en la producción de IL-2 y mayor producción de IL-17. Además, hay otras alteraciones, como defectos en los mecanismos de apoptosis y en la depuración de cuerpos apoptóticos, deficiencia de C1q y alteraciones cuantitativas de células dendríticas plasmacitoides [15].

El LEG puede afectar cualquier órgano, lo que la hace una enfermedad muy heterogénea en su presentación; siendo sus principales alteraciones las renales, articulares, cutáneas, cardiopulmonares, neurológicas y hematológicas [2, 16].

La presencia de nefritis es una de las manifestaciones más frecuentes en LEG, presentándose hasta en un 40 a 70% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad [17, 18]. De éstos, alrededor de un 20-30% desarrollarán enfermedad renal crónica terminal (ERCT) con requerimiento de terapia renal sustitutiva en los siguientes 10 años de haberse realizado el diagnóstico de nefritis, a pesar de haber recibido un tratamiento adecuado [19, 20]. Esto resulta muy relevante, debido a que los pacientes con afección renal tienen una menor supervivencia a 10 años comparada con aquéllos sin afección renal (88% vs 93%, $p=0.004$) [21, 22]. Mok et.al demostraron que el daño renal por actividad del LEG es un predictor de mortalidad con una razón de riesgo (HR) de 2.23 (IC 95% 1.29-3.85, $p=0.004$), y éste se incrementa cuando el paciente ha desarrollado ERCT (HR 9.2, IC 95% 4.92-17.2, $p<0.001$) [22].

Se ha observado en diversos estudios clínicos que el inicio de terapia renal sustitutiva en pacientes con LEG se asocia a una franca disminución tanto en la actividad clínica como serológica de la enfermedad; a este fenómeno se le ha denominado “burn out” [23-27]. Este estado quiescente de la enfermedad probablemente sea secundario a las alteraciones inducidas por la uremia en el sistema inmune innato y adaptativo, lo que a su vez condiciona la atenuación de las manifestaciones clínicas y contribuye a un mayor riesgo de infecciones, sobre todo de tipo bacteriano [28, 29]. Entre las alteraciones inmunológicas descritas en este grupo de pacientes con ERCT independientemente de la etiología se han descrito las siguientes: disminución en el número de polimorfonucleares (PMN), menor función del sistema fagocítico (monocitos/macrófagos), defectos en la presentación de antígenos por las células dendríticas, depleción de células presentadoras de antígenos, depleción de células B y T, y apoptosis temprana [29]. Otro mecanismo descrito es la linfopenia de células B que presentan los pacientes con ERCT sin LEG. En estos pacientes se ha documentado una reducción significativa en las subpoblaciones de células B vírgenes y B de memoria, que se encuentra asociada a una resistencia al factor activador de células B (BAFF) y a una menor expresión de receptores para BAFF [30]. Este factor es determinante en la proliferación y supervivencia de los linfocitos B y su inhibición en pacientes con LEG podría influir en la evolución de la enfermedad [31]. Lim et al [32] realizaron un estudio en el que obtenían células dendríticas mieloides de donadores

sanos y, al incubarlas en suero de pacientes con uremia, éstas presentaban una maduración alterada y una menor capacidad coestimuladora. De igual forma, las células dendríticas plasmacitoides que se incubaron en suero de pacientes con uremia mostraron una menor capacidad para producir IFN alfa.

La evidencia en distintos estudios de pacientes con LEG que han desarrollado ERCT [23, 24, 33, 34] ha demostrado que el porcentaje de pacientes con actividad clínica y serológica va en decremento a mayor tiempo de diálisis, siendo del 55% y 78% respectivamente en el primer año de seguimiento. Después de 3 a 5 años de haber iniciado la terapia de reemplazo renal los pacientes entran en inactividad clínica y mantienen únicamente la actividad serológica hasta en el 22% de los casos [23]. Cabe resaltar que en todos ellos, la presencia de inactividad clínica precede siempre a la serológica. Esta última se define como la persistencia de hipocomplementemia y/o títulos elevados de anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Sin embargo, estudios más recientes destacan la persistencia de manifestaciones extrarrenales hasta en 50-80% de los casos en este grupo de pacientes, sobre todo en los primeros 5 años de haber iniciado la terapia de sustitución renal [23, 33, 35-38]. Las exacerbaciones son más frecuentes al inicio de la diálisis y tienden a disminuir a lo largo de los años.

Entre los tipos de actividad extrarrenal más frecuentemente reportados en pacientes con ERCT se encuentran: fiebre (83%), articular (13-80%), sistema nervioso central (SNC) (27%), hematológicas (22-75%, siendo las más frecuentes la leucopenia y la anemia hemolítica autoinmune), musculoesquelético (20%), serositis (11-75%), mucocutánea (16-40%) y vasculitis en retina (11%) [33, 36, 37, 39].

Al momento son pocos los estudios que han identificado factores de riesgo asociados a persistencia de actividad lúpica extrarrenal en pacientes con ERCT. Entre ellos se encuentra el de Szeto y colaboradores [35], en el cual se encontró que la historia de crisis convulsivas ($p < 0.05$), y una edad temprana tanto al momento del diagnóstico de LEG como al inicio de la terapia renal sustitutiva ($p < 0.05$) se asociaron con una mayor propensión a actividad de LEG posterior a la ERCT. En este mismo estudio los pacientes con historia de serositis ($p = 0.057$) y vasculitis ($p = 0.13$) mostraron una mayor tendencia a presentar exacerbaciones, aunque estas diferencias no fueron significativas [35].

Hay datos contradictorios sobre la relación que existe entre el tipo de terapia renal sustitutiva y la actividad extrarrenal. Szeto et al observaron que las exacerbaciones de

LEG eran más frecuentes en pacientes que se encontraban en hemodiálisis comparados contra diálisis peritoneal (0.52 episodios pacientes/año vs 0.22 episodios pacientes/año; $p=0.012$) [35]. Por otra parte, Goo et al [40] demostraron que la incidencia de actividad extrarrenal fue mayor en los pacientes en diálisis peritoneal que con hemodiálisis (36% vs 19%), aunque sin alcanzar significancia estadística ($p=0.59$).

Existen dos estudios realizados en población latinoamericana con LEG y ERCT [38, 39]. El primero de ellos corresponde a una cohorte de Brasil, en la cual se documentó que el principal factor determinante de actividad de la enfermedad en los pacientes con ERCT es la edad. Encontraron que a menor edad, mayor riesgo de exacerbación. De tal manera que por cada año se disminuye la probabilidad de presentar exacerbación de la enfermedad en un 6% (coeficiente de correlación de 0.064, OR 0.94, $p=0.043$) [38]. El segundo estudio es el realizado en población colombiana por González-Naranjo y colaboradores [39], en el que se analizaron 15 mujeres con el diagnóstico de LEG y ERCT en diálisis (peritoneal ó hemodiálisis) y se observó que las pacientes que presentaron exacerbaciones eran más jóvenes que las pacientes sin actividad, tanto al momento del diagnóstico de LEG (19.7 años vs 30.6 años; $p=0.189$), como al inicio de la diálisis (22.4 años vs 30.6 años; $p=0.021$). No obstante, solo esta última fue estadísticamente diferente. Por otro lado, las pacientes con actividad también presentaron una tendencia de menor intervalo de tiempo entre el diagnóstico de LEG y el inicio de diálisis (11 meses vs 59 meses, $p=0.281$). Los niveles de C3 estuvieron en niveles más bajos al inicio de la diálisis en aquellas pacientes que presentaron recaídas, en comparación con las que no las presentaron (63.5 vs 90; $p=0.006$) [39].

Los pacientes con ERCT tienen un estado de inmunosupresión inherente que los predispone a una mayor tasa de infecciones, por lo que es importante disminuir al máximo las dosis de los inmunosupresores. Además, se ha reportado que muchas de las causas de morbimortalidad en estos pacientes se relacionan con la terapéutica empleada [41]. Sin embargo, con todo lo mencionado previamente queda claro que la persistencia de actividad lúpica en este grupo de pacientes no es algo infrecuente. Esto resulta importante ya que se suele pensar que los pacientes con LEG y enfermedad renal crónica permanecen inactivos. El no identificar a este grupo de pacientes puede contribuir a un tratamiento inadecuado y por consiguiente a una mayor tasa de complicaciones y mortalidad. En un estudio realizado por Broder y colaboradores, se documentó que de los pacientes con LEG que desarrollaron ERCT

solamente el 28% permanecieron en seguimiento con dos o más consultas por año, mientras que el resto (72%) tuvieron menos de dos citas por año con el reumatólogo. Esto influyó en su tratamiento debido a que el 22% de los pacientes no tomaban ningún medicamento; no obstante no fue posible determinar si tenían algún dato de actividad porque no tenían un seguimiento adecuado. Sin embargo, se observó que los pacientes que no toman ningún fármaco inmunosupresor o que reciben prednisona como monoterapia tiene una mayor mortalidad (HR de 13 y 6.1 respectivamente), comparada con los pacientes que reciben prednisona en asociación con algún otro inmunosupresor (HR 0.08) [42].

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evolución de la enfermedad en pacientes con LEG y ERCT es un área poco explorada. Los estudios que existen hasta este momento demuestran que los pacientes una vez que desarrollan ERCT presentan una franca disminución en la actividad clínica y serológica de la enfermedad; a este fenómeno se le ha denominado “burn out”. Sin embargo, la persistencia de actividad en los pacientes con LEG en diálisis no es infrecuente. No obstante, se conoce poco acerca de los factores que predisponen a este grupo de pacientes para presentar exacerbaciones del LEG después de haber iniciado terapia renal sustitutiva.

III. JUSTIFICACIÓN

Se sabe que el 20% de los pacientes con LEG y nefritis lúpica pueden desarrollar ERCT en los siguientes 10 años de iniciada la actividad a nivel renal. La persistencia de actividad o exacerbación de LEG en pacientes con ERCT no es infrecuente, aunque es probable que se encuentre infradiagnosticada. Esto repercute directamente en el tratamiento recibido y de forma secundaria en su morbimortalidad.

Realizar un estudio de esta naturaleza es importante ya que no existe suficiente evidencia que describa aquellos factores de riesgo asociados a la persistencia de actividad de LEG después de haber iniciado terapia renal sustitutiva. De tal manera que este estudio nos permitiría identificar a los pacientes de alto riesgo, mantener una monitorización más estrecha y considerar un tratamiento de mantenimiento si fuera necesario

IV. HIPÓTESIS

La historia de actividad hematológica, serositis y actividad serológica se asocian a la presencia de actividad extrarrenal de LEG en pacientes con IRCT.

V. ÁREA DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó con expedientes pertenecientes a pacientes del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con sede en la Ciudad de México

VI. OBJETIVOS

Primario:

- Identificar aquellos factores de riesgo que se asocian a actividad extrarrenal en pacientes con lupus eritematoso generalizado y enfermedad renal crónica terminal después de haber iniciado terapia renal sustitutiva (diálisis peritoneal ó hemodiálisis).

Secundario:

- Determinar el tipo de actividad más frecuentemente presentada en pacientes con LEG y ERCT.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio retrospectivo, de casos y controles.

POBLACIÓN:

Se incluyeron a todos los pacientes del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con edad ≥ 18 años que cumplieron con el diagnóstico de LEG de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y enfermedad renal crónica terminal en un período comprendido entre 1993-2014 y que además cuenten con un expediente clínico completo al momento de la consulta.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años de edad con expediente clínico en el INCMNSZ.
- Tener diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo con los criterios del ACR.
- Tener diagnóstico de ERCT (definida como una tasa de filtración glomerular < 15 ml/min).
- Los controles deberán tener al menos 18 meses de seguimiento después de haber sido diagnosticados con ERCT.

Criterios de exclusión:

- Para los controles: Pacientes que hayan recibido trasplante renal en los primeros 18 meses después de haber iniciado diálisis.
- Expediente clínico incompleto.

Se definieron como:

- **Casos:** Pacientes con LEG y ERCT en diálisis que desarrollaron cualquier tipo de actividad extrarrenal asociada al LEG (definida como un incremento en el puntaje del SLEDAI o en las dosis de los inmunosupresores).
- **Controles:** Pacientes con LEG y ERCT en diálisis que no desarrollaron ningún tipo de actividad lúpica extrarrenal asociada al LEG. Los datos fueron recabados de un período similar al de los casos (± 3 meses).

Recolección de datos: La hoja de captura incluyó los siguientes datos:

- **Edad al diagnóstico de LEG:** años cumplidos al momento de realizado el diagnóstico de LEG.
- **Edad al diagnóstico de la ERCT:** años cumplidos al momento de iniciar la terapia renal sustitutiva.
- **Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de diálisis:** en meses.
- **Sexo:** distinción entre hombre y mujer.

- **Tipo de diálisis:** Tipo de terapia renal sustitutiva utilizada (hemodiálisis ó diálisis peritoneal) al momento de la exacerbación y en los 3 meses previos.
- **Índice de actividad de LEG antes y después de presentada la exacerbación:** Se utilizará el SLEDAI (Ver anexo 1) y SLEDAInr (excluyendo los parámetros renales). Variable cuantitativa discontinua. Se considerará que existe actividad lúpica con un cambio en el SLEDAI y SLEDAInr, y/o que hayan requerido un incremento en la dosis de los fármacos inmunosupresores.
- **Tipo de actividad extrarrenal del LEG:**
 - Fiebre por actividad: documentada como una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, después de haber excluido causas infecciosas y con remisión de la misma una vez iniciado o ajustado el tratamiento inmunosupresor.
 - Mucocutánea:
 - Articular: artritis documentada por el reumatólogo durante la consulta.
 - Hematológica:
 - Leucopenia: Cuenta de leucocitos totales $< 3,000$. Se denominó persistente cuando se documentaron más de dos mediciones consecutivas con cifras menores $< 3,000$ en el año previo a la exacerbación.
 - Linfopenia: Cuenta de linfocitos totales $< 1,000$. Se denominó persistente cuando se documentaron más de dos mediciones consecutivas con cifras menores $< 1,000$ en el año previo a la exacerbación.
 - Trombocitopenia: Cuenta de plaquetas menores $150,000$. Se denominó persistente cuando se documentaron más de dos mediciones consecutivas con cifras menores $< 150,000$ en el año previo a la exacerbación.

- Anemia hemolítica autoinmune: descenso en la hemoglobina aunado a hiperbilirrubinemia, DHL alta, haptoglobinas bajas, Coombs positivo.
 - Púrpura trombótica trombocitopénica: anemia hemolítica, Coombs negativo y trombocitopenia, con esquistocitos en el frotis de sangre periférica.
 - Serosas: dolor torácico tipo pleurítico, derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis. Siempre que se haya descartado que sea secundaria a infradiálisis y que además se haya obtenido respuesta después de instaurar o ajustar el tratamiento inmunosupresor.
 - Cardíacas: miocarditis documentada por cuadro clínico y estudios de gabinete.
 - Sistema nervioso central: crisis convulsivas, psicosis, neuropatías craneales, mononeuritis múltiple, mielitis. Después de haber descartado una etiología metabólica o infecciosa; o que se haya obtenido una mejoría clínica después de haber instaurado o ajustado el tratamiento inmunosupresor.
 - Vasculitis: en piel, SNC, tracto gastrointestinal, etc.
- **Marcadores serológicos de actividad:**
 - Hipocomplementemia: Niveles de C3 y/o C4 por debajo del límite inferior normal.
 - Títulos altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena: que estuvieran por arriba del límite superior normal.
 - Anticuerpos anti-nucleosomas positivos: que estuvieran por arriba del límite superior normal.
 - Serología positiva para síndrome antifosfolípido: que hayan tenido un anticuerpo o más positivo.

- Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína IgG e IgM: se consideraron como positivos cuando se encontraron dos veces por arriba del límite superior normal.
 - Anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM: se consideraron como positivos cuando se encontraron dos veces por arriba del límite superior normal.
 - Anticoagulante lúpico positivo.
- **Tratamiento antes y después de iniciada la diálisis.**
 - **Inmunosupresores:**
 - Dosis de prednisona, azatioprina, micofenolato y antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina) en mg/día al momento de la exacerbación y en los 3 meses previos.
 - Dosis acumulada de ciclofosfamida (CFM) al momento de la exacerbación y en los 6 meses previos.
 - **Eritropoyetina:** dosis semanal utilizada al momento de la exacerbación y en los 3 meses previos.
 - **Causas de fallecimiento.**

Análisis de datos: Las variables se describieron en términos de media y desviación estándar o proporciones. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de χ^2 para variables categóricas o t de Student para variables cuantitativas. Se usó como medida de asociación la razón de momios con IC 95%. Todas las variables que presentaron significancia estadística en el análisis univariado se incluyeron en el análisis multivariado, el cual se realizó mediante regresión logística binaria. Se consideraron valores de p significativos aquellos ≤ 0.05 . Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21 como apoyo para el análisis de los datos.

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 87 pacientes, 38 en el grupo de casos y 49 en el de controles. El 73.7% de los casos fueron mujeres y 26.3% hombres. Hubo un mayor

porcentaje de hombres en el grupo de casos (10/14=91.8% vs 4/14=8.1%, p=0.029). Las características demográficas y estudios de laboratorio generales de la población se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y estudios de laboratorio.

VARIABLE	PACIENTES EN DIÁLISIS CON ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA ± EEM)	PACIENTES EN DIÁLISIS SIN ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA ± EEM)	P
Edad al diagnóstico de LEG (años)	22.6 ± 1.26	25.6 ± 1.45	0.11
Edad al inicio de la diálisis (años)	27.2 ± 1.38	32.6 ± 1.72	0.002
Edad en la exacerbación (años)	29.4 ± 1.37	NA	NA
Tiempo en diálisis al momento de la exacerbación (meses)	23.1 ± 3.63	NA	NA
Creatinina (mg/dl)	8.85 ± 0.60	10.30 ± 2.31	0.54
Nitrógeno ureico (mg/dl)	54.26 ± 4.18	54.91 ± 2.87	0.89
Calcio (mg/dl)	8.84 ± 0.18	9.43 ± 0.11	0.009
Fósforo (mg/dl)	5.36 ± 0.27	5.02 ± 0.20	0.33
Producto CaxP	47.97 ± 2.54	47.84 ± 2.20	0.96
Albúmina (g/dl)	3.04 ± 0.13	3.42 ± 0.10	0.026
VSG (mm/h)	48.2 ± 5.21	47.61 ± 5.10	0.92

Se documentaron un total de 51 eventos de exacerbación de LEG en los 38 pacientes del grupo de casos, de los cuales el 76.4% se presentaron en mujeres. El mayor porcentaje de estos episodios ocurrieron en el primer año después de haber iniciado diálisis (49%), y sólo el 9.8% se presentaron después del 5to año. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Exacerbaciones de LEG de acuerdo con el tiempo en diálisis.

TIEMPO EN DIÁLISIS (MESES) AL MOMENTO DE LA EXACERBACIÓN	PROPORCIÓN DE CASOS	PORCENTAJE DE CASOS (%)
≤ 12	25/51	49
13-24	8/51	15.6
15-36	7/51	13.7
37-48	3/51	5.8

49-60	3/51	5.8
61-72	1/51	1.9
73-84	2/51	3.9
85-96	1/51	1.9
97-108	1/51	1.9

La edad al diagnóstico inicial de LEG fue muy similar en ambos grupos. El tiempo promedio en diálisis al momento de la exacerbación fue de 23.1 ± 3.6 meses. Los pacientes que presentaron exacerbaciones iniciaron diálisis a una edad más temprana que los controles (27.3 ± 1.38 vs 32.6 ± 1.72 ; $p = 0.002$), y por consiguiente se observó un intervalo de tiempo más corto entre el diagnóstico de LEG y el inicio de diálisis, aunque en esta última la diferencia no fue estadísticamente significativa (81.8 ± 19.41 versus 55.9 ± 9.23 , $p=0.06$). El 62.7% de los casos estaban en hemodiálisis y el resto en diálisis peritoneal. El porcentaje de pacientes en hemodiálisis fue mayor en el grupo de casos con respecto al grupo control (76.4 % vs 34.6%).

Los tipos de actividad más frecuentes al momento de la exacerbación fueron mucocutánea (37.2%), articular (29.4%) y hematológica (78.4%). Ninguno presentó actividad a nivel de sistema nervioso central y sólo un paciente manifestó vasculitis a nivel cutáneo. Tabla 3

Tabla 3. Principales tipos de actividad durante las exacerbaciones.

TIPO DE ACTIVIDAD	PROPORCIÓN	PORCENTAJE (%)
<i>Mucocutánea</i>	19/51	37.2
<i>Articular</i>	15/51	29.4
<i>Serosas</i>	8/51	15.6
<i>Hemorragia alveolar difusa</i>	3/51	5.8
<i>Miopericarditis</i>	6/51	11.7
<i>Fiebre</i>	6/51	11.7
<i>Hematológica</i>	40/51	78.4
<i>Anemia hemolítica autoinmune</i>	4/51	7.8
<i>Trombocitopenia inmune</i>	2/51	3.9

No hubo diferencias con respecto a las cifras de leucocitos ni neutrófilos, sin embargo sí se observaron cifras más bajas de hemoglobina (8.94 ± 0.27 vs 10.27 ± 0.27 , $p=0.001$), linfocitos totales (839 ± 92 vs 1335 ± 93 , $p<0.0001$), plaquetas (177 ± 13 vs 236 ± 10 , $p=0.001$) y albúmina (3.04 ± 0.13 vs 3.42 ± 0.10 , $p=0.026$) entre los pacientes que presentaron actividad lúpica a comparación de los que se mantuvieron inactivos (ver tabla 4). Los niveles de complemento también fueron significativamente más bajos en el grupo de casos (C3 48.73 ± 3.61 vs 75.96 ± 2.88 , $p<0.0001$; C4 12.90 ± 1.38 vs 27.77 ± 1.78 , $p<0.0001$); sin embargo no se encontraron diferencias en los títulos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena entre los casos y controles (247 ± 62 vs 113 ± 50 , $p=0.10$). Por otro lado, como era de esperarse, los pacientes que presentaron exacerbaciones tuvieron un puntaje significativamente más alto tanto del SLEDAI (9.96 ± 0.90 vs 4.88 ± 0.64 , $p=0.012$) como del SLEDAInr (5.64 ± 0.43 vs 1.84 vs 0.22 , $p=0.002$).

Tabla 4. Variables serológicas e inmunológicas durante la exacerbación.

VARIABLE	PACIENTES EN DIÁLISIS CON ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	PACIENTES EN DIÁLISIS SIN ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	p
Hemoglobina (g/dl)	8.94 ± 0.27	10.27 ± 0.27	0.001
Plaquetas (K/ μ l)	177 ± 13	236 ± 10	0.001
Leucocitos (K/ μ l)	5683 ± 602	6393 ± 309	0.30
Linfocitos totales (K/ μ l)	839 ± 92	1335 ± 93	<0.0001
Neutrófilos totales (K/ μ l)	4115 ± 513	4467 ± 264	0.54
Niveles de C3 (mg/dl)	48.73 ± 3.61	75.96 ± 2.88	<0.0001
Niveles de C4 (mg/dl)	12.90 ± 1.38	22.77 ± 1.78	<0.0001
Títulos de anti DNA doble cadena (U/ml)	247 ± 62	113 ± 50	0.10
Puntaje SLEDAI	9.96 ± 0.90	4.88 ± 0.64	0.012
Puntaje SLEDAInr	5.64 ± 0.43	1.84 ± 0.22	0.002

Los pacientes que presentaron actividad estaban recibiendo dosis más altas de prednisona al momento de la exacerbación (10.6 ± 2.5 vs 3.1 ± 0.6 , $p=0.006$) con

respecto al grupo control, sin embargo no se encontraron diferencias en las dosis del resto de los inmunosupresores. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Tratamiento al momento de la exacerbación

FÁRMACOS	DOSIS (MG) EN PACIENTES EN DIÁLISIS CON ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA ± EEM)	DOSIS (MG) EN PACIENTES EN DIÁLISIS SIN ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA ± EEM)	p
Prednisona (mg/d)	10.6 ± 2.5	3.1 ± 0.6	0.006
Antipalúdico (mg/d)	17.5 ± 7.8	17.0 ± 7.36	0.96
Micofenolato de mofetilo (mg/d)	40 ± 40	80 ± 80	0.47
Eritropoyetina (U/sem)	5210 ± 677	5440 ± 610	0.59

Los tipos de actividad previa que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de exacerbaciones de LEG durante diálisis fueron la historia de actividad en serosas, de fiebre, y actividad hematológica. En cuanto a la actividad hematológica, el antecedente de anemia hemolítica autoinmune, así como la persistencia de leucopenia, linfopenia y trombocitopenia fueron los que más se asociaron a actividad. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Asociación entre el tipo de actividad previa y el riesgo de actividad durante la diálisis.

TIPO DE ACTIVIDAD PREVIA	OR	95% IC	P
Mucocutánea	0.81	0.23-2.86	0.74
Articular	0.58	0.17-1.92	0.37
Serosas	2.57	1.12-5.89	0.024
Hemorragia alveolar difusa	1.36	0.28-6.42	0.69
Fiebre	2.37	1.03-5.44	0.039
Sistema nervioso central	2.08	0.36-11.94	0.40
Hematológica	10.28	2.20-47.90	0.001
Anemia autoinmune hemolítica	6.76	1.41-32.36	0.007

Leucopenia (<3000)	persistente	10.28	2.20-47.90	0.001
Linfopenia persistente (<1000)		2.45	1.09-5.49	0.028
Trombocitopenia (<150,000)	persistente	2.97	1.03-9.68	0.037

Con respecto a las variables serológicas e inmunológicas de los pacientes con actividad en los 3 meses previos al evento, se encontraron niveles significativamente más bajos de hemoglobina (9.25 ± 0.24 vs 9.99 ± 0.24 , $p=0.037$), plaquetas (192 ± 14 vs 226 ± 10 , $p=0.51$), linfocitos (857 ± 87 vs 1234 ± 90 , $p=0.004$), albúmina (3.09 ± 0.10 vs 3.34 ± 0.09 , $p=0.08$) y complemento (C3 50.5 ± 3.80 vs 73 ± 3.32 , $p<0.0001$; C4 10.7 ± 2.04 vs 22.2 ± 1.59 , $p=0.001$), así como anticuerpos anti-DNA de doble cadena más elevados (310 ± 73 vs 103 ± 36 , $p=0.015$) (ver tabla 7). No hubo diferencias en la cuenta de leucocitos ni neutrófilos totales. El puntaje de SLEDAI (7.54 ± 0.84 vs 6.88 ± 0.73 , $p=0.55$) y SLEDAInr (2.42 ± 0.24 vs 2 ± 0.23 , $p=0.21$) fue similar en ambos grupos en los 3 meses previos.

Tabla 7. Variables serológicas e inmunológicas 3 meses previos a la exacerbación.

VARIABLE (3 MESES PREVIOS)	PACIENTES EN DIÁLISIS CON ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	PACIENTES EN DIÁLISIS SIN ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	p
Hemoglobina (g/dl)	9.25 ± 0.24	9.99 ± 0.24	0.037
Plaquetas (K/ μ l)	192 ± 14	226 ± 10	0.051
Leucocitos (K/ μ l)	5615 ± 395	7766 ± 1278	0.11
Linfocitos totales (K/ μ l)	857 ± 87	1234 ± 90	0.004
Neutrófilos totales (K/ μ l)	4245 ± 341	4577 ± 346	0.49
Niveles de C3 (mg/dl)	50.5 ± 3.80	73 ± 3.32	<0.0001
Niveles de C4 (mg/dl)	10.7 ± 2.04	22.2 ± 1.59	0.001
Títulos de anti DNA doble cadena (U/ml)	310 ± 73	103 ± 36	0.015
Puntaje SLEDAI	7.54 ± 0.84	6.88 ± 0.73	0.55
Puntaje SLEDAInr	2.42 ± 0.24	2 ± 0.23	0.21

De estas variables serológicas e inmunológicas, las que se asociaron con mayor riesgo de exacerbaciones fueron los niveles bajos de C4, anticuerpos anticardiolipina IgM positivo, anticoagulante lúpico positivo y serología para SAF positiva. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Asociación entre variables serológicas e inmunológicas y riesgo de exacerbación de LEG durante la diálisis.

VARIABLE	OR	95% IC	p
Anti-DNA doble cadena previo (U/ml)	0.92	0.42-2.02	0.84
C3 previo (mg/dl)	1.75	0.76-3.88	0.16
C4 previo (mg/dl)	4.93	1.98-12.26	<0.0001
Serología para SAF positiva	2.73	1.20-6.23	0.015
Anticardiolipina IgM (+)	2.95	1.14-7.64	0.023
Anticoagulante lúpico (+)	2.95	1.14-7.64	0.023

Por otro lado, los pacientes que presentaron actividad extrarrenal tenían dosis más altas de prednisona (9.8 ± 1.98 vs 4.8 ± 1.21) y azatioprina (16.5 ± 4.98 vs 3 ± 3) en los 3 meses previos a la exacerbación (Ver tabla 9). De éstos, la azatioprina fue la única que se asoció con un mayor riesgo de actividad (OR 13.82; IC 1.71-111.72; $p=0.002$). La dosis del resto de los inmunosupresores fueron similares en los dos grupos.

Tabla 9. Tratamiento en los 3 meses previos al evento de exacerbación.

FÁRMACOS	DOSIS (MG) EN PACIENTES EN DIÁLISIS CON ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	DOSIS (MG) EN PACIENTES EN DIÁLISIS SIN ACTIVIDAD DE LEG (MEDIA \pm EEM)	p
Prednisona (mg/d)	9.8 ± 1.98	4.8 ± 1.21	0.035
Antipalúdico (mg/d)	32.5 ± 11.6	25 ± 10.6	0.63
Azatioprina (mg/d)	16.5 ± 4.98	3 ± 3	0.023
Ciclofosfamida (dosis acumulada en mg)	30 ± 22	140 ± 99	0.28
Micofenolato de mofetilo (mg/d)	120 ± 88	80 ± 38	0.68
Eritropoyetina (U/semana)	4244 ± 665	4688 ± 634	0.63

En el análisis multivariado las variables que resultaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de exacerbaciones de LEG fueron la historia de fiebre y actividad hematológica, niveles previos de C4 bajos y la presencia de anticardiolipina IgM y anticoagulante lúpico positivos. De éstos, el principal factor de riesgo fue el C4 previo bajo (OR 19.62; IC 95% 3.72-103.3; $p < 0.001$). El inicio de diálisis a una edad tardía y un puntaje alto de SLEDAI_{nr} previo fueron factores protectores para el desarrollo de actividad en pacientes con diálisis.

Tabla 10. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de exacerbaciones de LEG en pacientes con diálisis (análisis multivariado).

VARIABLE	OR	95% IC	p
Edad al inicio de diálisis (años)	0.92	0.88-0.96	<0.001
Historia de fiebre por actividad	3.20	1.02-10.04	0.046
Historia de actividad hematológica	4.02	1.02-15.79	0.046
C4 previo bajo (mg/dl)	19.62	3.72-103.3	<0.001
Anticardiolipina IgM (+)	4.32	1.07-17.43	0.040
Anticoagulante lúpico (+)	9.38	1.26-69.79	0.029
Puntaje de SLEDAI _{nr} (3 meses previos a la exacerbación)	0.57	0.37-0.87	0.010

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los pacientes con lupus eritematoso generalizado que desarrollan enfermedad renal crónica terminal, tienden a presentar una mejoría tanto de la actividad clínica como serológica con el paso del tiempo, incluso después de disminuir o suspender el tratamiento inmunosupresor. No se conocen del todo los mecanismos fisiopatológicos que condicionan esta situación, sin embargo las probables hipótesis están en relación a las alteraciones inmunológicas que se presentan en los pacientes con ERCT, independientemente de la causa de ésta. Actualmente existen estudios [22, 33, 35-38] en donde se ha demostrado que las exacerbaciones de LEG en pacientes con terapia renal sustitutiva no son raras, sobre todo en los primeros años de haber iniciado diálisis. En este estudio encontramos factores de riesgo específicos para presentar actividad de LEG en pacientes con ERCT.

Existen diferencias en cuanto a los hallazgos relacionados con la edad como factor de riesgo en estos casos. Szeto et al [35] encontraron que los pacientes que desarrollaban actividad fueron diagnosticados del LEG a una edad más temprana (24 años vs 33 años) e iniciaron diálisis más pronto (37 años vs 26 años). No obstante, Okano et al [33] no encontraron diferencias en la edad al diagnóstico de LEG (23.2 ± 6.2 vs 24.3 ± 9.0) ni al inicio de diálisis (34 ± 6.4 vs 38.2 ± 6.8) entre los pacientes con actividad y sin actividad. Por otro lado el intervalo entre el diagnóstico de LEG y el inicio de diálisis también fue muy similar en ambos grupos (112.2 ± 60.3 meses vs 199.9 ± 101.5 meses). Aunque en nuestro estudio la edad al diagnóstico del LEG fue similar en ambos grupos, la edad de inicio de diálisis sí fue significativamente menor en los casos (27.3 ± 1.38 vs 32.6 ± 1.72 ; $p = 0.002$). Incluso el iniciar diálisis de forma más temprana fue un factor de riesgo; esto probablemente se deba a una forma de presentación más agresiva de la enfermedad.

Okano et al [33] estudiaron el curso clínico y la actividad de LEG en 14 pacientes con ERCT en hemodiálisis. Ellos identificaron actividad en el 36% de los casos, el tipo más frecuente fue a nivel articular (28%), en serosas (7%) y mucocutánea. Mientras que Seok et al [43] encontraron que los tipos de actividad más frecuentes en los pacientes en diálisis fueron a nivel de SNC (14.2%) y hematológica (14.2%). En concordancia con estos resultados, nosotros documentamos que los tipos de actividad más frecuentes al momento de la exacerbación fueron hematológica (78.4%), mucocutánea (37.2%), y articular (29.4%).

Aunque el lupus se presenta con mayor frecuencia entre las mujeres, los hombres manifiestan una forma más severa de la enfermedad, presentando mayor involucro renal y mayor daño acumulado [44]. Estudios realizados en modelos murinos han demostrado que la adición de estrógenos o prolactina producen un fenotipo autoinmune con incremento en las células B autorreactivas [15]. En un estudio en el que se investigó el perfil de hormonas sexuales, como prolactina, testosterona, estradiol, FSH y LH, en varones con LEG y controles, se encontró que los pacientes con LEG tenían niveles significativamente mayores de gonadotropinas (FSH y LH) y que el 14% de los pacientes con LEG tuvieron niveles más bajos de testosterona [45]. Por otro lado, también se ha observado que un número significativo de hombres que desarrollan LEG tienen niveles más altos de estradiol y niveles más bajos de testosterona en comparación con individuos sanos [15]. Se sabe que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad [14] aunque no se conoce la causa exacta. Tampoco se ha analizado si éste influye en el

desarrollo de actividad después de haber iniciado diálisis, en parte debido a que en algunos estudios la población seleccionada estaba constituida en su mayoría o en su totalidad por mujeres. Esto probablemente se deba a que la presentación de la enfermedad es más grave en los hombres, lo que a su vez podría estar condicionando su fallecimiento antes del desarrollo de la ERCT. Szeto et al [35] y Naranjo et al [39] no encontraron diferencias en el sexo masculino. Krane et al [46] estudiaron 19 pacientes con LEG y ERCT, observaron una mayor incidencia de exacerbaciones después de haber iniciado diálisis peritoneal o hemodiálisis ($p < 0.01$) con respecto a otras series, sin embargo hay que tomar en cuenta que el 84% de su población estaba constituida por hombres de raza negra. Nosotros incluimos un total de 14 hombres, lo cual es mayor a lo reportado en otras series [25, 35, 38, 39, 43, 46, 47]. También encontramos que la mayor proporción de los hombres incluidos se encontraba en el grupo de casos (91.8% vs 8.1%, $p = 0.029$). Esto sugiere que probablemente el sexo y la etnicidad son factores de riesgo importantes en el desarrollo de actividad de LEG en los pacientes con ERCT, aunque es necesario realizar más estudios para apoyar esta hipótesis. Una probable explicación a este fenómeno podría estar en relación a que los hombres con ERCT en diálisis presentan una disminución en los niveles de testosterona y un incremento en las concentraciones de LH y FSH, debido a una alteración en la liberación pulsátil de GnRH [48, 49]. Los niveles bajos de testosterona se han correlacionado con un incremento en las concentraciones de IL-6 [48], que a su vez promueve la activación de macrófagos, linfocitos B y la activación de células plasmáticas y células T efectoras y por tanto a un mayor riesgo de reactivación de LEG [50]. Por otro lado, IL-6 también suprime la transcripción de FOXP3, lo que resulta en una disminución de las células T reguladoras, lo cual también constituye uno de los mecanismos implicados en la fisiopatología del LEG [50].

En cuanto al tipo de actividad, únicamente el antecedente de actividad hematológica resultó ser un factor de riesgo en nuestra serie, para presentar exacerbaciones del LEG después de haber iniciado diálisis. Esto difiere de lo reportado en el estudio de Szeto et al [35], quienes encontraron un mayor riesgo de presentar actividad lúpica en aquellos pacientes con historia de crisis convulsivas, y solamente una tendencia con historia de serositis y vasculitis. Sin embargo ellos no utilizaron las escalas establecidas para evaluar actividad por LEG (ej SLEDAI), ni tampoco la medición de estudios inmunológicos. Esto puede introducir un sesgo al identificar a aquellos pacientes con actividad, debido a que algunas de las manifestaciones presentadas en los pacientes con LEG pueden ser secundarias a la ERCT *per se* (por ejemplo, serositis, anemia) y pueden atribuirse de forma errónea a actividad por LEG. También,

en el caso de la presencia de fiebre se puede pasar por alto que se trate de un proceso infeccioso.

En un estudio prospectivo realizado en población alemana se identificó que la linfopenia ($p=0.007$) y la anemia ($p=0.007$) eran los principales predictores de exacerbaciones de LEG a un año [51]. Sin embargo, no existe evidencia acerca del papel que juegan estos factores en pacientes con ERCT. En nuestro estudio en el análisis univariado tanto el antecedente de linfopenia persistente como el uso de azatioprina fueron factores de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones. Sin embargo, en el análisis multivariado perdieron significancia estadística, y probablemente la linfopenia puede estar más asociada a toxicidad por azatioprina que a la actividad de LEG.

Otro posible factor de riesgo para actividad extrarrenal en pacientes con ERCT es el tipo de diálisis. Goo et al [40], analizaron el curso clínico de los pacientes con LEG y ERCT, demostrando que la incidencia de actividad fue mayor en el grupo de diálisis peritoneal comparado con los pacientes en hemodiálisis (36% vs 19%, $p=0.57$). Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo y no ha sido corroborado por otros autores. Nossent et al [25] en un estudio realizado en 55 pacientes en el que compararon el grado de actividad de LEG antes y después de iniciar terapia de reemplazo renal, no encontraron diferencias con respecto al uso de hemodiálisis ni diálisis peritoneal ($p=0.41$). Por otro lado, Seok et al [43] realizaron un estudio retrospectivo, multicéntrico en Corea en el que evaluaron el curso clínico y supervivencia de los pacientes con LEG en terapia renal sustitutiva. Incluyeron 59 pacientes de 4 centros hospitalarios de tercer nivel que estaban en diálisis peritoneal, hemodiálisis y aquellos con trasplante renal. Observaron que los episodios de actividad fueron más frecuentes en el grupo de hemodiálisis a comparación del grupo de diálisis peritoneal (32.1% vs 28.5%; 0.52 episodios/paciente/año vs 0.22 episodios/paciente/año) y que en el grupo de trasplante renal (6%; 0.01 episodios/paciente/año; $p=0.012$) [43]. En nuestro análisis también encontramos una mayor proporción de pacientes en hemodiálisis en el grupo con actividad de LEG comparado con los que se mantuvieron inactivos después de haber iniciado terapia renal sustitutiva (76.4 % vs 34.6%). Esto es importante porque en caso de que estudios adicionales corroboraran dicho hallazgo sería un factor a considerar al momento de decidir qué tipo de terapia renal sustitutiva iniciar. En estudios previos se ha demostrado que los pacientes en hemodiálisis pueden presentar mayor apoptosis de polimorfonucleares (dependiendo del tipo de membranas utilizadas), la cual está

mediada por activación del complemento [52, 53]. Estos cuerpos apoptóticos al no ser eliminados de forma eficaz en los pacientes con LEG, favorecen la acumulación y posterior liberación de un complejo formado por nucleosomas y la proteína HMGB1; éste a su vez induce la expresión de citocinas pro-inflamatorias, así como activación y maduración de células dendríticas (CD) [15].

Otros factores de riesgo que nosotros encontramos en esta serie y no han sido reportados en estudios previos fueron la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgM y anticoagulante lúpico positivos. Esto probablemente se encuentra relacionado a la asociación de estos anticuerpos con el desarrollo de actividad hematológica, sobre todo con anemia hemolítica autoinmune.

Se conoce que los títulos altos de anticuerpos antinucleosomas en pacientes con LEG inactivo sin ERCT se correlacionan de forma significativa con el desarrollo de exacerbaciones de la enfermedad en los siguientes 5 años ($r=0.57$, $p=0.007$), incluso pudieran ser mejores predictores de actividad que los anticuerpos anti-DNAc ($r=0.13$, $p=0.007$) [54, 55]. Sin embargo en este estudio no fue posible analizar esto debido a que eran pocos los pacientes que contaban con la determinación de dichos anticuerpos.

Naranjo et al [39] sugieren que los niveles séricos bajos de C3 al momento de iniciar diálisis son un factor de riesgo para el desarrollo de actividad posterior. A diferencia de ellos, nosotros encontramos que los niveles de C3 en los 3 meses previos a la exacerbación se encontraban significativamente más bajos con respecto al grupo control, pero en el análisis multivariado no resultó ser un factor de riesgo, ni tampoco los títulos altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Sin embargo los niveles bajos de C4 sí resultaron un factor de riesgo en nuestra serie (OR 19.62; IC 3.72-103.3; $p<0.001$). El complemento tiene un papel muy importante en la eliminación de cuerpos apoptóticos y/o inmunocomplejos; una falla en este mecanismo conduce a una remoción inapropiada de los mismos, lo que a su vez desencadena una producción patógena de autoanticuerpos y reactivación del LEG [53, 56]. Esto ha sido corroborado en modelos animales con deficiencia de C4 en los que se han inyectado timocitos apoptóticos [57]. Otra hipótesis propuesta es que la deficiencia de C4 pudiera condicionar una pérdida de la selección negativa de los linfocitos B autorreactivos, y por tanto produciría su activación periférica ante la exposición de autoantígenos del lupus [57]. Estudios realizados en ratones han demostrado que tanto la deficiencia de C1q como de C4 se han asociado a títulos altos de

autoanticuerpos y mayor gravedad de la enfermedad cuando se comparan con los controles; lo cual no ocurre cuando existe deficiencia de C3 [53, 56, 57]. De esta manera se ha establecido que la deficiencia de C3 no es crítica para el desarrollo de LEG y que probablemente se requieran otros factores ambientales para poder inducir el desarrollo de la enfermedad. Probablemente esta sea la explicación de por qué solamente los niveles bajos de C4 resultaron ser un factor predisponente para el desarrollo de exacerbaciones de LEG en los pacientes con ERCT.

En nuestra serie las exacerbaciones fueron más frecuentes en el primer año de haber iniciado diálisis. El 49% de los episodios ocurrieron en este lapso de tiempo, aunque el 9.8% de las exacerbaciones se presentaron después del quinto año de diálisis. Estos resultados contrastan con lo encontrado por Cheig et al [26] quienes estudiaron a 19 pacientes con ERCT secundaria a nefritis lúpica. Se corroboró que el porcentaje de pacientes con actividad clínica y serológica va en decremento a mayor tiempo de diálisis, siendo del 55.4% y 78.6% respectivamente en el primer año de seguimiento y del 0% y 22.2% respectivamente a los 5 años de seguimiento. Después del quinto año de diálisis los pacientes perdieron la actividad clínica y mantuvieron únicamente la actividad serológica. Por otro lado Goo et al [40], encontraron que el 65% (33/45) de los pacientes con actividad la desarrollaron en el primer año y ninguno mostró actividad después del tercer año de seguimiento. Al igual que en el estudio de Cheig se encontró que la inactividad clínica precedió a la serológica.

Una de las fortalezas de este estudio fue el tamaño de la muestra, que es mayor al reportado en otras series.

La principal limitación de este estudio radica en su carácter retrospectivo, lo que puede generar diferentes sesgos al momento de recabar los datos. Además, se debe considerar que algunas manifestaciones como anemia, derrame pleural y pericárdico pueden ser secundarias a la misma enfermedad renal crónica de base, sin tener relación con la actividad de LEG. Sin embargo tratamos de eliminar estos sesgos al incluir únicamente los episodios en los que se documentó que existía un adecuado esquema de diálisis y que además presentaron una respuesta clínica después del ajuste del tratamiento inmunosupresor.

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que los pacientes con LEG y ERCT que han iniciado diálisis a una edad temprana, con historia de actividad hematológica y fiebre secundaria a actividad, que tienen niveles persistentemente

bajos de C4; y que además tengan serología positiva para SAF (específicamente anticuerpos anticardiolipina IgM y anticoagulante lúpico positivo) son el grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar exacerbaciones del LEG. Por lo anterior, este constituye el grupo de pacientes en quienes es importante mantener un seguimiento mucho más estrecho con estudios inmunológicos y probablemente en quienes el descenso de los inmunosupresores deba ser mucho más cauteloso.

X. ANEXOS.

Anexo 1. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

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

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Agmon-Levin, N., et al., *Systemic lupus erythematosus one disease or many?* Autoimmun Rev, 2012. **11**(8): p. 593-5.
2. Bertias, G., R. Cervera, and D.T. Boumpas, *Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features.*, in *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. p. 476-505.
3. Manson, J.J. and A. Rahman, *Systemic lupus erythematosus*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 6.
4. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. J Clin Pathol, 2003. **56**(7): p. 481-90.
5. Lim, S.S., et al., *The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(2): p. 357-68.
6. Somers, E.C., et al., *Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(2): p. 369-78.
7. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(4): p. 257-68.
8. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1168-74.
9. Gonzalez, L.A., et al., *Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes*. Lupus, 2013. **22**(12): p. 1214-24.
10. Krishnan, E. and H.B. Hubert, *Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(11): p. 1500-5.
11. Ippolito, A. and M. Petri, *An update on mortality in systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(5 Suppl 51): p. S72-9.
12. Bernatsky, S., et al., *Mortality in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2550-7.
13. Koopman, W.J., D.W. Boulware, and G.R. Heudebert, *Clinical Primer of Rheumatology*. 2003.
14. Molina, J.F., et al., *Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients*. Medicine (Baltimore), 1996. **75**(3): p. 124-30.
15. Crispin, J.C., et al., *Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances*. Trends Mol Med, 2010. **16**(2): p. 47-57.
16. Al Arfaj, A.S. and N. Khalil, *Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia*. Lupus, 2009. **18**(5): p. 465-73.
17. Alarcon, G.S., et al., *Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE*. Lupus, 2002. **11**(2): p. 95-101.
18. Wang, F., et al., *Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups*. Lupus, 1997. **6**(3): p. 248-53.
19. Costenbader, K.H., et al., *Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(6): p. 1681-8.

20. Adler, M., et al., *An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(9): p. 1144-7.
21. Cervera, R., et al., *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(5): p. 299-308.
22. Mok, C.C., R.C. Kwok, and P.S. Yip, *Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(8): p. 2154-60.
23. Cheigh, J.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity*. Am J Kidney Dis, 1990. **16**(3): p. 189-95.
24. Cheigh, J.S. and K.H. Stenzel, *End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus*. Am J Kidney Dis, 1993. **21**(1): p. 2-8.
25. Nossent, H.C., T.J. Swaak, and J.H. Berden, *Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Dutch Working Party on SLE. Am J Med, 1990. **89**(2): p. 169-74.
26. Coplon, N.S., et al., *The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease*. N Engl J Med, 1983. **308**(4): p. 186-90.
27. Jarrett, M.P., S. Santhanam, and F. Del Greco, *The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus*. Arch Intern Med, 1983. **143**(7): p. 1353-6.
28. Girndt, M., et al., *Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(12): p. 2807-10.
29. Vaziri, N.D., et al., *Effect of uremia on structure and function of immune system*. J Ren Nutr, 2012. **22**(1): p. 149-56.
30. Pahl, M.V., et al., *Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(1): p. 205-12.
31. Davidson, A., *The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(4): p. 295-302.
32. Lim, W.H., et al., *Uremia impairs blood dendritic cell function in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2007. **71**(11): p. 1122-31.
33. Okano, K., et al., *Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis*. Intern Med, 2001. **40**(7): p. 598-602.
34. Kang, S.H., et al., *Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis*. Korean J Intern Med, 2011. **26**(1): p. 60-7.
35. Szeto, C.C., et al., *Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease*. J Rheumatol, 1998. **25**(8): p. 1520-5.
36. Siu, Y.P., et al., *Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(12): p. 2797-802.
37. Bruce, I.N., et al., *Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy*. J Rheumatol, 1999. **26**(7): p. 1490-4.

38. Ribeiro, F.M., et al., *Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort*. Am J Nephrol, 2005. **25**(6): p. 596-603.
39. González-Naranjo, L.A., L.M. Rodríguez-Padilla, and L.A. Ramírez-Gómez, *Factores asociados con actividad del lupus eritematoso sistémico en insuficiencia renal terminal*. Rev Colomb Reumatol, 2009. **16**(3): p. 265-275.
40. Goo, Y.S., et al., *The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis*. Yonsei Med J, 2004. **45**(2): p. 199-206.
41. Urowitz, M.B. and D.D. Gladman, *How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(3): p. 238-44.
42. Broder, A., et al., *Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with endstage renal failure is associated with increased all-cause mortality*. J Rheumatol, 2011. **38**(11): p. 2382-9.
43. Seok, S.J., et al., *Comparison of patients starting hemodialysis with those underwent hemodialysis 15 years ago at the same dialysis center in Korea*. Korean J Intern Med, 2010. **25**(2): p. 188-94.
44. Lu, L.J., et al., *Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease*. Lupus, 2010. **19**(2): p. 119-29.
45. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2000. **9**(4): p. 252-7.
46. Krane, N.K., et al., *Persistent lupus activity in end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(5): p. 872-9.
47. Rodby, R.A., S.M. Korbet, and E.J. Lewis, *Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis*. Am J Med, 1987. **83**(4): p. 613-8.
48. Carrero, J.J., et al., *Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 613-20.
49. Schmidt, A., A. Luger, and W.H. Horl, *Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(3): p. 368-71.
50. Davis, L.S., J. Hutcheson, and C. Mohan, *The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus*. J Interferon Cytokine Res, 2011. **31**(10): p. 781-9.
51. Mirzayan, M.J., R.E. Schmidt, and T. Witte, *Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(12): p. 1316-9.
52. Koller, H., et al., *Apoptosis of human polymorphonuclear neutrophils accelerated by dialysis membranes via the activation of the complement system*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(12): p. 3104-11.
53. Walport, M.J., *Complement and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res, 2002. **4 Suppl 3**: p. S279-93.
54. Ng, K.P., et al., *Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(6): p. 900-4.
55. Bizzaro, N., et al., *Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis*. Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 97-106.

56. Manderson, A.P., M. Botto, and M.J. Walport, *The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus*. *Annu Rev Immunol*, 2004. **22**: p. 431-56.
57. Einav, S., et al., *Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3*. *J Immunol*, 2002. **168**(3): p. 1036-41.