



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Revisión de tema en Medicina Interna
Equipo de Trabajo Nasajpg of medicine

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que tiene predilección por el sexo femenino y puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las serosas, el tubo digestivo y el aparato cardiocirculatorio. Es, posiblemente, el paradigma de las enfermedades autoinmunes: los enfermos lúpicos desarrollan un sinnúmero de alteraciones inmunológicas, entre las que destacan los anticuerpos antinucleares (ANA). El curso es crónico y, aunque el pronóstico ha mejorado, no se dispone de tratamiento resolutorio.

NEFROPATIA LUPICA

INTRODUCCION

Desde hace más de medio siglo se reconoce el compromiso renal como una de las manifestaciones del LES. En las dos últimas décadas se ha elaborado un cuadro más completo de la génesis y conducta de las complicaciones renales.

Los criterios para la clasificación de pacientes con LES sobre la base de hallazgos clínicos y de laboratorio establecidos primero en 1971 por la American Rheumatism Association, fueron revisados en 1982. De acuerdo con los nuevos criterios, si se hallan 4 de las siguientes 11 manifestaciones, puede diagnosticarse LES:

- 1) Erupción malar
- 2) Erupción discoide
- 3) Fotosensibilidad
- 4) Úlceras orales
- 5) Artritis
- 6) Seroritis (pleuritis/pericarditis)
- 7) Trastorno renal (proteinúria de más de 500 mg/día o cilindros celulares)
- 8) Trastorno neurológico (convulsiones o psicosis)

- 9) Trastorno hematológico (anemia hemolítica, leucopenia, linfocitopenia o trombocitopenia)
- 10) Trastorno inmunológico (prueba positiva para células LE, anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-Sm o prueba serológica falso-positiva para sífilis)
- 11) Prueba positiva para anticuerpos antinucleares.

Debe tenerse en cuenta que estos criterios fueron diseñados para la clasificación y no con propósitos



Eritema en alas de mariposa

diagnósticos. Claramente el LES continúa siendo un diagnóstico clínico y algunos pacientes pueden



no cumplir con el número necesario de criterios para su clasificación.

La prevalencia del compromiso renal en casos bien documentados de LES varía de acuerdo con los criterios usados para definir la enfermedad renal. Usando una definición clínica, como proteinuria, sedimento urinario o función renal anormales, la prevalencia informada

de compromiso renal varía entre aproximadamente un 35 y 90%. Se ha referido que la nefritis es menos común o benigna en ciertos subgrupos específicos, con lesiones cutáneas no cicatrizales y pruebas negativas para anticuerpos antinucleares y con relaciones altas o bajas de células T ayudantes.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DIAGNOSTICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Criterio

1. Eritema malar:	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares, tendiendo a respetar los pliegues nasolabiales "en alas de mariposa".
2. Eritema discoide:	Parches eritematosos elevados, con descamación adherente queratósica y taponamiento folicular; en lesiones viejas hay cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad:	Erupción cutánea por reacción anómala a la luz solar, observada por el médico o relatada por el paciente.
4. Ulceras orales:	Ulceras orales o nasofaríngeas, generalmente indoloras, observadas por el médico.
5. Artritis:	Artritis no erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor, inflamación o derrame locales.
6. Serositis:	<p>a) Pleuritis: dolor pleural o frote escuchado por un médico o evidencias de derrame pleural.</p> <p>b) Pericarditis: Documentado por ECG, por frote, o por evidencias de derrame pericárdico.</p>
7. Nefropatía:	<p>a) Proteinuria persistente, mayor de 0.5 g/d o mayor de 3 + en prueba cualitativa, o</p> <p>b) Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulados, tubulares o mixtos.</p>
8. Trastornos neurológicos:	Convulsiones en ausencia de medicamentos predisponentes, o de trastornos metabólicos (uremia; cetoacidosis)

9 Trastornos hematológicos:

Desequilibrio hidroelectrolítico).

- a) Anemia hemolítica con reticulocitos o
- b) Leucopenia inferior a $4,000/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones o
- c) Linfopenia inferior-a $1,500/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones o
- d) Plaquetopenia inferior a $100,000/\text{mm}^3$, sin medicamentos.

10. Trastornos inmunológicos

a) Células LE positivas.

b) Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en concentración anormal.

c) Prueba serológica contra sífilis falsa + por 6 meses, confirmada por pruebas negativa de inmovilización fluorescente del T. Pallidum.

11. Anticuerpos:

Concentración anormal de anticuerpos antinucleares por inmuno fluorescencia o prueba equivalente, en cualquier tiempo y en ausencia de medicamentos asociados al síndrome de "lupus inducido por drogas".

En promedio se esperan ciertas evidencias clínicas manifiestas de compromiso renal en el momento del diagnóstico en aproximadamente dos tercios de los pacientes con LES bien documentado. Casi el 100% de los pacientes con LES; independientemente de la presencia o ausencia de evidencias clínicas de compromiso renal, puede tener alguna anomalía cuando se incluyen técnicas más complicadas en el examen de material de biopsia (inmunofluorescencia y microscopía electrónica).

Algunos pacientes pueden presentarse con manifestaciones predominantemente extrarrenales y signos clínicos sólo sutiles o nulos de compromiso renal. Otros

pacientes pueden presentarse con signos de enfermedad renal como síndrome nefrótico, acompañada de manifestaciones extrarrenales vagas o transitorias. Unos pocos pacientes pueden presentarse con complicaciones extrarrenales floridas potencialmente letales o una enfermedad renal explosivamente severa, los pacientes tienden a retener un patrón particular de expresión clínica, por ejemplo que exista dominancia de signos o síntomas.

FISIOPATOGENIA

El nucleosoma es la unidad básica en la estructura de la cromatina nuclear y está formada por un octámero de histonas centrales: H2A, H2B, H3 y H4. Alrededor de





este octámero giran 2 vueltas helicoidales de 145 pares de bases de DNA, unidas a una columna periférica de histona H1. Luego el DNA se prolonga en una cadena doble libre de histona, hasta alcanzar un nuevo octámero, cuyo aumento de volumen da a la cromatina en rayos X, el aspecto de "cuentas de un rosario". Las cargas electrostáticas de la superficie del octámero son fuertemente positivas, por lo que tienden a unirse a moléculas aniónicas como el sulfato de heparán de la membrana basal glomerular.

El mecanismo del LES ha sido vinculado a la muerte celular: ésta se puede producir por "necrosis" (proceso inflamatorio con ruptura de la membrana celular) o por "apoptosis" (muerte programada sin ruptura celular ni flogosis). Durante la apoptosis hay una ruptura de los nucleosomas de la cromatina, a los que se adhieren "espliceosomas", que son fragmentos de ribonucleoproteína y antígeno Sm, para formar "cuerpos apoptóticos" rodeados de membranas, que son rápidamente fagocitados y destruidos por los macrófagos.

Algunas investigaciones han demostrado que en la enfermedad lúpica hay diversas alteraciones de la apoptosis en los linfocitos: Nagata y cols. demostraron en casos de lupus, incremento de la apoptosis con aumento en la presentación del receptor del oncogene Fas en los linfocitos T (LT). Lo mismo ocurre con el aumento de expresión del oncogene bcl-2 que reduce la eliminación de los linfocitos B autoreactivos al inhibir su fagocitosis. Los mecanismos de ambos oncogenes

se han observado en pacientes lúpicos

En resumen, el aumento de nucleosomas en la circulación, por apoptosis y retraso en su fagocitosis, permite la formación de autoanticuerpos en los pacientes lúpicos. Esos anticuerpos están genéticamente determinados en relación con HLADR2 en los casos con NL. Los complejos inmunes de nucleosomas y autoanticuerpos se unen a la membrana basal glomerular mediante heparán sulfato y colágeno IV, debido a sus cargas aniónicas, ya que los nucleosomas son altamente positivos en sus cargas. La heparina, que es multianiónica, impide esta acumulación de complejos al unirse con ellos reduciendo la severidad de la glomerulonefritis y proteinuria resultantes. El resultado final de la acumulación glomerular de complejos inmunes es la producción de una glomerulonefritis con expresión patológica variable.

Entre los múltiples autoanticuerpos que se desarrollan en el LES sobresalen en la nefropatía lúpica los anticuerpos contra Clq, los anticuerpos antifosfolípidos y los derivados del tromboxano. Los primeros son autoanticuerpos dirigidos contra la región colágena de Clq Siebert y col. encontraron una correlación directa entre la concentración de estos anticuerpos y la presencia de glomerulonefritis proliferativa, con incremento mayor durante las crisis lúpicas. La mayor parte de estos anticuerpos pertenecen al subgrupo IgG.

Los anticuerpos circulantes antifosfolípidos están asociados con





eventos de trombosis, abortos recurrentes, trombocitopenia o invasión del sistema nervioso central y están dirigidos principalmente contra cardiolipina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina ácido fosfatídico y esfingomielina. Estos anticuerpos están aumentados en la glomerulonefritis proliferativa, con presencia de trombos intracapilares en los glomérulos.

El tromboxano es un metabolito del ácido araquidónico que se presenta durante el proceso inflamatorio glomerular y produce una vasoconstricción capilar sostenida, con aumento en la contracción mesangial y en la síntesis de proteínas de la matriz intracelular, favoreciendo la isquemia tisular. El incremento en la producción del tromboxano aumenta la excreción del metabolito TxB₂ en la orina durante el proceso agudo. El empleo de un antagonista específico contra el receptor del tromboxano (GR-32191) revirtió en ratones NZB/W estos desórdenes, mejorando las alteraciones histopatológicas. Se esperan los resultados de su aplicación clínica.

El curso clínico de la NL es impredecible, particularmente después del empleo de antiinflamatorios más eficaces que han modificado la historia natural de la enfermedad, por lo que se considera a la biopsia renal percutánea como el procedimiento más valioso para el diagnóstico, la definición del pronóstico, para la toma de decisiones terapéuticas valorando el resultado de los tratamientos y la evolución de la NL.

Las lesiones de clase I casi siempre muestran examen de orina normal. Las de tipo II pueden presentar proteinuria leve o moderada, con sedimento activo ocasional. Todas las de clase III muestran proteinuria en rango diverso y sedimento activo. Las del grupo IV muestran síndrome nefrótico y sedimento urinario activo (hematuria, proteinuria y cilindruuria) y generalmente se acompañan de lesiones túbulo intersticiales agudas severas. Las de clase V se asocian con proteinuria severa con o sin mesangiopatía. Finalmente, la clase VI es el estado final e irreversible de las alteraciones renales, con esclerosis glomerular y vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Frecuentemente se acompañan con signos de insuficiencia renal crónica.

Otra característica de la enfermedad es que evolucionan en forma de "crisis" con agravamientos histopatológicos de lesiones leves: de una clase II a la IV o inversamente, con un tratamiento intenso puede haber transformación histológica de una clase IV a III o II.

EPIDEMIOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA

La afección renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) se presenta en el 50-75% de los pacientes y alcanza el 90% cuando se recurre al examen histológico. La enfermedad predomina en las mujeres (7:1) y la mayoría de los casos se descubre entre los 15 y los 35 años. La glomerulonefritis (GN) lúpica se considera el prototipo de enfermedad humana mediada por inmunocomplejos circulantes, constituidos principalmente por



antígenos nucleares (DNA nativo), IgG y complemento. tales componentes pueden demostrarse a nivel renal mediante inmunofluorescencia. El LES es predominante una enfermedad de mujeres jóvenes, y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo. Los casos familiares son comunes. Puede traducirse transmisión de la enfermedad de varón a varón.

Siendo una enfermedad multisistémica están involucrados múltiples órganos, incluyendo membranas serosas de pleura y pericardio, articulaciones, corazón y sus válvulas, pulmones, tubo digestivo, sangre y órganos formadores de sangre, hígado y SNC.

Puede producirse una Insuficiencia Renal Aguda secundaria a una nefritis glomerular severa o tubointerstitial predominantemente aguda. Hay fenómeno de Raynaud en aproximadamente un 40% de los casos y a menudo ocurre en asociación con una enfermedad renal leve no progresiva.

El síndrome nefrótico es común, a menudo con insuficiencia renal asociada, y en la manifestación clínica predominante en

TABLA 7.19. Autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

Antígeno	Frecuencia (%)	Clínica
DNA bicatenario*	80	Nefropatía
DNA monocatenario	90	
Ro/SS-A	20-40	Síndrome de Sjögren Lupus neonatal Lupus cutáneo subagudo
La/SS-B	20	Síndrome de Sjögren
Sm *	20-30	
U1 RNP	30-40	
Histona	25	
Cardiolipina	(seudolupus: 95%) 30-50	Trombosis Abortos, muertes fetales Trombocitopenia
Hemáties	10-50	Anemia hemolítica
Plaquetas	< 10	Trombocitopenia
Linfocitos	> 50	-
Proteína P ribosómica	15	Psicosis
Neurona	40	Neuropatía
Factor reumatoide	40	-
PCNA	20	Nefropatía

*Específico; RNP: ribonucleoproteína; PCNA: *proliferating cell nuclear antigen*.

aproximadamente dos tercios de pacientes con compromiso renal, siendo el LES el responsable de aproximadamente de 6 a 10% de todos los casos de síndrome nefrótico. Y aproximadamente 1 de cada 6 pacientes con LES y compromiso renal puede tener un Índice de Filtrado Glomerular disminuido en el momento del diagnóstico. Tiende a producirse hipertensión pero puede ser independiente de otros signos de compromiso renal.

Se produce enfermedad coronaria aterosclerótica con mayor frecuencia en este tipo de pacientes con LES.

Los pacientes con LES tienen complicaciones trombóticas arteriales y venosas, a menudo asociadas con la presencia de un anticoagulante circulante, también se han detectado un subgrupo de pacientes con lupus, la mayoría de los cuales tiene glomerulonefritis proliferativa, que están dispuestos al desarrollo de trombosis capilar glomerular sin necrosis. Estos pacientes se caracterizaron por la presencia de anticoagulante circulante, nivel sérico normal de complemento y anticuerpos anti-ADNdc indetectables. La biopsia renal de estos pacientes tendió a mostrar menos depósitos glomerulares de complemento y más esclerosis y medias lunas segmentarias. Hubo una significativa correlación entre la presencia de trombosis glomerular en la biopsia renal y el posterior desarrollo de cicatrización glomerular.





EVALUACION DE LABORATORIO

Anticuerpos antinucleares

La presencia de anticuerpos antinucleares estudiados por inmunofluorescencia indirecta y sustrato que contiene núcleos de origen mamífero (p. Ej. Hígado de ratón, eritrocitos de pollo, leucocitos humanos) en el suero de pacientes tiene una sensibilidad de más del 90%, pero una especificidad de solo el 70%. Por ende, no es la presencia de anticuerpos antinucleares la que hace el diagnóstico de LES, sino más bien su presencia como parte de una constelación de signos y síntomas clínicos y datos de laboratorio. Pueden hallarse anticuerpos antinucleares, detectados por técnicas de inmunofluorescencia indirecta (FANA), en muchos pacientes con enfermedad activa, siempre y cuando no hayan sido tratados con esteroides o inmunosupresores. De estos pacientes FANA negativos, más de la mitad puede tener FANA positivos si se usan líneas celulares KB o Hep 2 en lugar de células epiteliales de ratón como sustrato nuclear. El título de FANA tiene relación con la presencia de severidad de la enfermedad renal. Algunos pacientes con una enfermedad muy activa tienen anticuerpos antinucleares detectables solo después de disociación in vitro de los complejos antígeno-anticuerpo circulantes. Los anticuerpos antinucleares de IgM, IgA e IgE. Ahora se dispone de sueros de referencia para estandarización de la prueba para FANA, así como para pruebas de otros anticuerpos asociados con LES.

Anticuerpos para ADN

La presencia de anticuerpos para ADN de doble cadena (ADNdc) nativo no desnaturalizado en el suero de los pacientes es más específica pero menos sensible que los FANA como ayuda para diagnosticar LES. Estos anticuerpos están presentes en aproximadamente un 70% de los pacientes con LES no tratados con enfermedad activa.

Se dice que los anticuerpos anti-ADN de clase IgG que fijan el complemento y tienen gran avidéz se correlacionan mejor con enfermedad renal. La relación de los anticuerpos anti-ADN de IgM e IgG puede ser alta en pacientes con enfermedad renal severa. La prevalencia de anticuerpos para ADN de cadena única (ADN-cu) desnaturalizado en pacientes con LES es alta, pero la especificidad es bastante baja.

Anticuerpos para antígenos nucleares no ADN y citosólicos

Con frecuencia se hallan anticuerpos para los cuatro antígenos ribonucleares (Sm, RNPn, Ro/SSA, La/SSB) en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Dos de estos antígenos, Sm, y RNPn, derivan de un antígeno nuclear extraíble (ANE) con solución salina y sensible a ribonucleasa de timo de ternero. Los anticuerpos para Sm (anti-Sm) son altamente específicos para LES, pero no altamente prevalentes, y se hallan en aproximadamente 25% de los pacientes con LES.



Algunos estadios clínicos han sugerido que en pacientes con anti-ANE, la presencia de anti-Sm, puede asociarse con mayor riesgo de enfermedad renal y del sistema nervioso central en comparación con pacientes que son anti-Sm negativos y anti-RNP positivos. En pacientes con LES definitivo, la presencia de anticuerpos anti-Sm se ha asociado con un mayor riesgo de vasculitis cutánea, manifestaciones cardiopulmonares y resultado letal.

Se hallan anti-RNPn en un 30 a 46% de pacientes con LES. Y se ha sugerido que la presencia de anti-RNP define un subgrupo de pacientes con síntomas de esclerodermia, LES y polimiositis, incluyendo fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, miositis, motilidad esofágica anormal, esclerodactilia, artralgias, artritis no deformante y calcinosis con piel tensionada en aproximadamente un 20% de estos pacientes en contraste con su mayor prevalencia con LES clásico. Además, habitualmente se asocia con glomerulonefritis membranosa cuando se produce compromiso renal y no es usual una enfermedad renal terminal.

Los anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son anticuerpos que ocasionalmente se hallan en el suero de pacientes con LES: Ocasionalmente se hallan estos anticuerpos en pacientes con LES "FANA negativos". Su importancia clínica se relaciona con los síndromes de LES asociados con ellos. Los anti-Ro/SSA se han vinculado con lupus neonatal, una enfermedad transitoria de neonatos asociada con anomalías de la conducción cardíaca, una erupción

característica y una alta mortalidad neonatal.

Rara vez hay anticuerpos anti-La/SSB en ausencia de anti-Ro/Ssa. La combinación de estos anticuerpos se asocia con una menor incidencia de glomerulonefritis. En contraste con los pacientes con anti-Ro/SSA solamente tienen una incidencia del 53% de compromiso glomerular. La elución ácida de complejos inmunes de tejido cortical renal de algunos pacientes estudiados con glomerulonefritis proliferativa difusa y suero positivo para anti-Ro/SSA puso en evidencia la presencia de anticuerpos para las histonas en el LES, si bien son más comunes en el LES inducido por drogas. También pueden verse anticuerpos para células endoteliales en el LES, que podrían explicar algunas de las lesiones vasculíticas.

Complemento

El C₅ y componentes del complemento (C_{1q}, C₄, C₂, C₃ y C₅) con frecuencia están disminuidas durante la enfermedad renal activa. Puede haber una concentración sérica aumentada de fragmentos de C₃. La hiposíntesis de C₃ puede contribuir con el bajo nivel de C₃ en una enfermedad renal avanzada y en asociación con un severo hipercatabolismo. El nivel sérico de C₄ a menudo es particularmente bajo en un LES activo y el nivel puede disminuir antes de una exacerbación clínica de la enfermedad. El factor B también está disminuido en la proteinuria masiva debido a pérdidas urinarias excesivas. Ocasionalmente C₃ está muy disminuido sin evidencias





significativas de enfermedad renal activa, especialmente en pacientes con lesiones cutáneas diseminadas y muy activas.

La densidad disminuida de receptores de C3b en estos pacientes puede ser hereditaria y se han identificado células epiteliales viscerales en la glomerulonefritis proliferativa difusa del LES.

Complejos inmunes circulantes (CIC)

Muy a menudo se hallan CIC, si bien la prevalencia depende del tipo de análisis empleado. Algunos análisis muestran una buena correlación con la presencia y severidad de enfermedad renal.

Estudios genéticos

La prevalencia de HLA B7 y B8 está aumentada en el LES y el antígeno HLA B8 puede estar asociado con una forma más severa de compromiso renal. El haplotipo ampliado más común asociado con LES en caucásicos es HLA-DR3, C4Q0, C4B1, C2', Bf5, HLA-B8, HLA-CW-, HLA-A1. Juntos, estos hallazgos sugieren que una deficiencia hereditaria subyacente de complemento o receptores de complemento puede estar patológicamente involucrada en la mayoría de los pacientes con LES.

Pruebas de bandas de lupus

Con frecuencia se hallan depósitos granulosos de IgG y componentes del complemento en la unión dermoepidérmica de la piel involucrada y clínicamente normal de pacientes con LES, pero sólo en la piel involucrada en pacientes con LES discoide.

Análisis de la orina

Un análisis de orina cuidadosamente efectuado con frecuencia, puede revelar algunas anormalidades en pacientes con compromiso renal histológicamente evidente. En casos severos, el sedimento urinario puede contener eritrocitos dismórficos, leucocitos y cilindros hialinos y anchos.

Las determinaciones de depuración proteica urinaria en pacientes con síndrome nefrótico habitualmente son pobremente selectivas. Durante la enfermedad activa, la concentración de cadenas livianas libres de orina habitualmente es más de 20 µg/ml. Los productos de degradación de fibrina en suero y orina también pueden estar aumentados, estos últimos particularmente durante enfermedad activa

Otros estudios

Puede haber factor reumatoide (FR) y crioglobulinas (criolg) policlonales mixtas de IgG/IgM en pacientes con enfermedad renal activa. Altos niveles de criolg pueden ser un indicio de un LES subyacente en pacientes que se presentan con una enfermedad glomerular por otra parte idiopática. El FR y criolg están inversamente correlacionados en pacientes con enfermedad renal. Las criolg se correlacionan mejor con una enfermedad proliferativa severa.

Se han descrito defectos de la actividad de las células supresoras y anormalidades en subgrupos de células T. Los patrones de defectos funcionales de subgrupos de linfocitos T se han relacionado con las especificidades de anti-células T circulantes.



Se ha observado también supresión dependiente de monocitos de la síntesis de inmunoglobulinas. Anticuerpos antilinfocíticos pueden tener reacción cruzada con antígenos del SNC y estar involucrados en manifestaciones del SNC.

El nivel de colesterol puede ser normal o más bajo que en otros pacientes con grados comparables de hipoalbuminemia. A diferencia de otras variedades del síndrome nefrótico, el nivel de colesterol sérico no se correlaciona con el nivel de albúmina sérica.

PATOLOGIA

Las lesiones renales observadas en el LES han sido clasificadas por la OMS en varios tipos:

CLASE I. GLOMERULOS NORMALES

Se define por la ausencia de lesiones al examen con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Los pacientes en esta clasificación de nefritis lúpica usualmente no tienen toma de biopsia, ya que estos no presentan evidencias clínicas de enfermedad renal. Esta categoría fue creada para considerar a aquellos pacientes con un grado mínimo de hallazgos clínicos, en quienes la biopsia puede mostrar anomalías mínimas o carecer de estas.

CLASE II. GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL (MESANGIOPATICA) (10-20%)

Se caracteriza por proliferación discreta de las células del mesangio y aumento de la matriz mesangial (fig. 6.40). La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento de localización exclusivamente mesangial, y el microscopio electrónico demuestra depósitos densos con idéntica localización. Puede no haber anomalías estructurales o celularidad aumentada con microscopio óptico, además es caracterizada por una ligera expansión mesangial de células (clase II a) o las lesiones pueden estar caracterizadas por una moderada hiperplasia

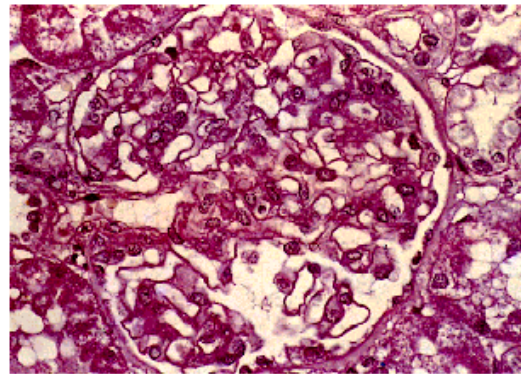


Fig. 6.40. Nefropatía lúpica mesangial (PAS). Proliferación discreta de las células mesangiales y aumento de la matriz mesangial.

mesangial (aumento uniforme de células mesangiales y/o monocitos en el mesangio), además de un depósito de inmunocomplejos dentro de las regiones mesangiales (clase II b). Con inmunofluorescencia se observan depósitos de Ig (IgG, menos comúnmente IgM e IgA) y C (C3, C4, Clq).

El examen ultraestructural habitualmente revela depósitos electrodensos relativamente pequeños en el mesangio, más notables en las regiones por debajo de las membranas basales "paramesangiales". Cuando son muy grandes, los depósitos pueden



detectarse con microscopio óptico con tinción tricrómica de Masson o tinciones relacionadas. La pared capilar está ampliamente indemne, siendo las únicas lesiones significativas el borramiento segmentario de procesos en pie de células epiteliales. Habitualmente no hay alteraciones tubulares, intersticiales y vasculares.

En general estos pacientes tienen proteinuria subnefrótica y/o hematuria microscópica sin una evidencia sustancial de insuficiencia renal. Algunos pacientes permanecen solo como anomalías mesangiales y tienen un buen pronóstico. En otros, la nefropatía mesangial representa un estadio en transición para formas más severas de nefropatía lúpica con el pronóstico que conlleva esta.

CLASE III. GLOMERULONEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA FOCAL Y SEGMENTARIA (15-30%)

La GN lúpica proliferativa focal muestra áreas localizadas de intensa proliferación celular, con lesiones de necrosis, cariorrexis, adherencias capsulares o esclerosis segmentaria (fig. 6.41). Los depósitos de inmunoglobulinas y complemento son más intensos y se hallan no sólo en el mesangio, sino también en algunos capilares del glomérulo.

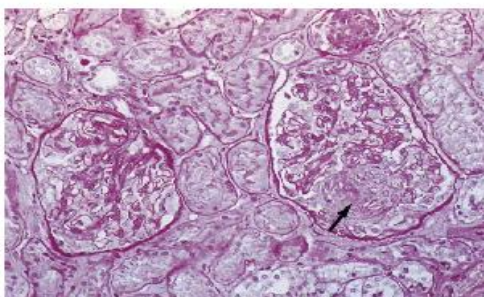


Fig. 6.41. Nefropatía lúpica focal (PAS). Área localizada de proliferación celular y necrosis (flecha) en uno de los glomérulos.

Se caracteriza por la presencia de IgG, IgM, IgA, Clq, C4, C3 y properdina en la pared capilar de casi todos los glomérulos, habitualmente en pequeña cantidad, además de los depósitos mesangiales uniformes, a menudo se observan acumulaciones densas más gruesas y corresponden a porciones de los glomérulos con

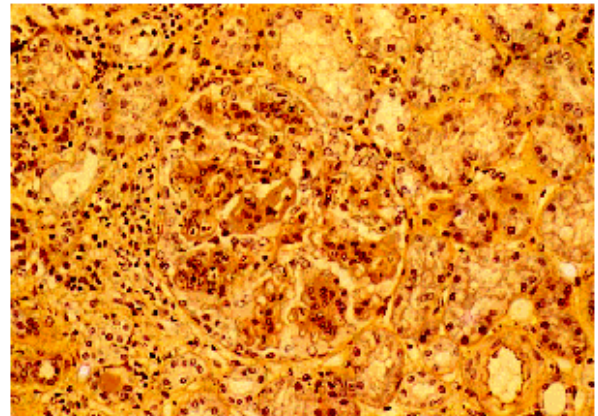


Fig. 6.42. Nefropatía lúpica proliferativa difusa (hematoxilina-eosina). Intensa proliferación endocapilar difusa junto con engrosamientos voluminosos de algunas asas capilares (wire-loop).

lesiones hipercelulares segmentarias observadas al microscopio óptico. En los cambios mesangiales hay áreas segmentarias de celularidad aumentada, esto debido a acumulación de polimorfonucleares y monocitos en la luz capilar, un aumento moderado del número de células endoteliales, un mayor aumento de células mesangiales y ocasionalmente medias lunas celulares segmentarias (mezcladas con fibrina) suprayacentes a las áreas afectadas.

La biopsia puede mostrar fases variables de lesiones proliferativas, necrotizantes o esclerosantes. Los glomérulos menos afectados muestran una expansión mesangial difusa. Las lesiones segmentarias proliferativas se asocian con infiltración leucitaria, cariorrexis





nuclear, necrosis fibrinoide, alteración en la membrana basal y una creciente formación celular. Esas lesiones tienden a resolverse por una formación de cicatrices con adhesiones capsulares o desarrollo de fibrosis evolutiva.

La muerte celular con cariorrexis y picnosis nucleares puede ser un acompañante común de estas anomalías.

Con microscopio electrónico, los depósitos se ven en sitios subendoteliales, además de depósitos mesangiales omnipresentes. Los depósitos capilares con frecuencia son pequeños o de tamaño mediano, pero pueden ser bastante grandes. También se ven depósitos intramembranosos y epimembranosos, pero con menor frecuencia. Las diversas anomalías proliferativas y celulares son obvias a nivel ultraestructural, además, los procesos en pie epiteliales están borrados en muchas paredes capilares.

CLASE IV. GLOMERULONEFRITIS LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA (25-30%)

Se caracteriza por una afección glomerular mucho más generalizada, con proliferación endocapilar difusa, engrosamiento acusado de las paredes capilares (wire-loop) (fig. 6.42), infiltración por polimorfonucleares, áreas de necrosis, cariorrexis, trombos capilares y cuerpos de hematoxilina. Algunos casos muestran además una proliferación extracapilar extensa, tipo glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), o lesiones propias de vasculitis. La

inmunofluorescencia y la microscopía electrónica demuestran la difusión de las lesiones y su localización tanto mesangial como capilar. Los hallazgos con inmunofluorescencia indican importantes depósitos granulosos de Ig (IgG, IgM, IgA y algunas veces IgE) y complemento (Clq, C4, C3, C5-C9) en todos los sitios especialmente en la superficie subendotelial de paredes capilares donde son grandes, globulares y más numerosos que en otros sitios. Se observa depósito de fibrina con mayor frecuencia, especialmente en el espacio urinario donde puede asociarse con formación de medias lunas. La microscopía óptica se caracteriza por cambios severos en todos o casi todos los glomérulos.

Hay una extensa hiperplasia, debido a un aumento de células mesangiales y endoteliales y la presencia de leucocitos numerosos en sitios lumbales y extralumbales. Muchas células muestran evidencia de degeneración y hay más núcleos picnóticos.

El único aspecto patognomónico de LES con microscopio óptico, se observan cuerpos de hematoxilina, aunque con poca frecuencia, en esta forma la lesión glomerular. Son estructuras amorfas, mal definidas y teñidas de color lila cuyo tamaño varía, pero en general son levemente más pequeños que los núcleos.

Habitualmente están arracimados y se observan en áreas de necrosis en el mesangio y ocasionalmente libres en la luz capilar. Las paredes están muy engrosadas y pueden tener un aspecto en "asa de alambre", que se debe a la





presencia de grandes depósitos llegan a un tamaño tan grande que protruyen hacia la luz de los capilares, donde toman la forma de trombos "hialinos". También se observan depósitos epimembranosos, de mucho menor tamaño y a menudo asociados con proyecciones de la membrana basal, en muchas paredes capilares.

Pueden verse pequeñas o grandes medialunas segmentarias o circunferenciales en algunos o todos los glomérulos. Cuando está afectada la gran mayoría de los glomérulos, estas estructuras parecen similares a la glomerulonefritis en medialuna.

En los hallazgos ultraestructurales se observan grandes depósitos electrodensos en todas las ubicaciones glomerulares, siendo especialmente importantes en sitios subendoteliales donde pueden llegar a un tamaño muy grande y encerrar totalmente la luz capilar. Los depósitos epimembranosos e intramembranosos también son muy comunes. La migración e interposición de células mesangiales son hallazgos muy comunes, tengan o no glomérulos un aspecto lobular.

Los trombos capilares glomerulares, compuestos primariamente de fibrina y diferentes de los "trombos hialinos" son predictivos de una esclerosis glomerular final.

CLASE V. GLOMERULONEFRITIS LUPICA MEMBRANOSA (5-10%)

Se caracteriza por lesiones análogas a las observadas en las formas idiopáticas, pero

acompañadas en general de malos depósitos glomerulares de la nefropatía lúpica contienen IgG y C3, así como IgM, IgA, fibrina, C1q, C4, C3PA y properdina. La presencia de C1q es muy frecuente y contribuye al diagnóstico diferencial de otras nefropatías glomerulares. Estas se encuentran a lo largo de todas las paredes capilares con un patrón muy similar al observado en la glomerulonefritis membranosa idiopática. < Pueden ser evidentes todas las clases de Ig y componentes del C: la IgG habitualmente es la más prominente. El microscopio electrónico muestra depósitos densos a los electrones, de localización mesangial, subendotelial, intramembranosa y/o subepitelial.

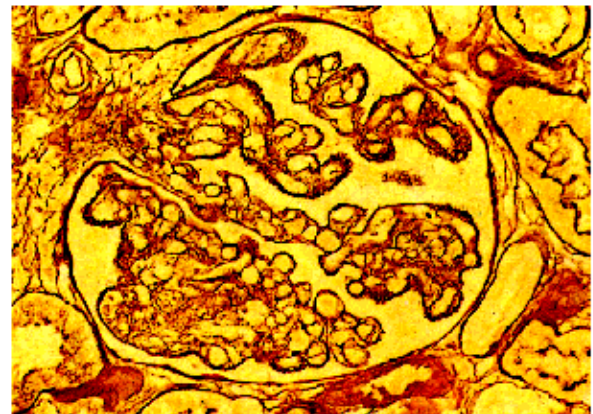


Fig. 6.43. Nefropatía lúpica membranosa (lúpica). Múltiples espículas en la vertiente externa de la membrana basal glomerular.

Se reconocen 4 variantes de glomerulonefritis membranosa en el LES. En una los hallazgos son virtualmente idénticos a los de la glomerulonefritis membranosa idiopática (clase Va). En otra, concomitante hay alteraciones mesangiales difusas (clase Vb). En otra, hay hiper celularidad o esclerosis segmentarias (clase Vc). Finalmente, los aspectos de una



glomerulonefritis membranosa pueden coexistir con lesiones de una glomerulonefritis proliferativa difusa (clase Vd). Otros aspectos, como estructuras tuborreticulares y depósitos extraglomerulares, también pueden ser indicio para el diagnóstico de lupus.

CLASE VI. ESCLEROSIS GLOMERULAR

En esta fase se pueden observar glomérulos totalmente escleróticos en la glomerulonefritis lúpica proliferativa focal o difusa, algunas veces una esclerosis glomerular puede ser la alteración predominante. Algunos investigadores no catalogan separadamente a estas lesiones renales, sino que las consideran anomalías terminales de una glomerulonefritis proliferativa difusa (cuando están involucrados varios glomérulos) o lesiones proliferativas focales detenidas o curadas (cuando están afectados sólo los glomérulos aislados).

Aunque esta clasificación ha tratado de ser secuencial, desde lesiones muy leves hasta las avanzadas, la

relación clinicopatológica no es totalmente progresiva; algunas lesiones del grupo IV son más avanzadas que las del V.

ANORMALIDADES VASCULARES

Las más comunes son los cambios arteriales y arteriolares típicos de hipertensión. Preferentemente están afectadas pequeñas arterias y arteriolas aferentes. Hay comunicación intramuros (habitualmente íntima) de proteínas plasmáticas, con tumefacción o destrucción de células endoteliales y estrechamiento luminal. Esto puede asociarse con precipitados lumbinales obstructivos, en forma de verdaderos trombos de fibrina o como inmunoglobulinas, complemento y fibrina agregados. En esta forma de lesión vascular habitualmente no hay inflamación acompañante. Una verdadera arteritis necrotizante, con inflamación leucocitaria y destrucción de la pared vascular, es claramente poco usual. Cuando está presente, habitualmente se asocia con una glomerulonefritis proliferativa difusa, si bien puede producirse un compromiso glomerular solo leve.

INDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD EN LAS BIOPSIAS RENALES DEL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

A) Índices de actividad:

1. Lesiones glomerulares:

Proliferación celular.

Necrosis fibrinosa y cariorrexis (índice doble).

Trombos hialinos y "asas de alambre".

Crecientes celulares (índice doble).

Infiltrado leucocitario.



2.Lesiones túbulointersticiales	Infiltrado de monocitos.
B) Índices de cronicidad;	
1.Lesiones glomerulares:	Crecientes fibrosas y Fib. periglomerulares. Esclerosis glomerular.
2.Lesiones túbulointersticiales	Atrofia tubular. Fibrosis intersticial.

INFLAMACION INTERSTICIAL

La infiltración celular es un hallazgo biópsico frecuente, especialmente en la glomerulonefritis proliferativa difusa, pero también en la variante proliferativa focal, menos a menudo en la membranosa y rara vez en la mesangial. Cuando es severa la inflamación puede asociarse con atrofia o necrosis tubulares, engrosamiento de la membrana basal tubular y fibrosis intersticial. La inmunofluorescencia puede revelar depósitos densos con microscopio electrónico.

ESTRUCTURAS TUBULORRETICULARES

Se han descrito estructuras tubulorreticular, es decir, microtubulos arracimados que tienen aproximadamente 250 A de diámetro, en el citoplasma de células endoteliales en casi el 100% de las biopsias. Su presencia es más compatible con una glomerulonefritis lúpica. Estas estructuras también se han descrito en linfocitos, y rara vez, pueden observarse en estas células halladas en capilares glomerulares.

ANORMALIDADES TUBULARES

Otro aspecto común a muchas biopsias, especialmente aquellas que muestran una glomerulonefritis

proliferativa difusa, es la presencia de depósitos electrodensos en la membrana basal tubular, el intersticio, la pared de capilares peritubulares y, ocasionalmente la membrana basal de la cápsula de Bowman. También puede verse una necrosis aguda de células tubulares especialmente en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada con el uso de AINE. Estos depósitos corresponden a las inmunoglobulinas y componentes del complemento renales extraglomerulares.

TRANSFORMACIONES

La progresión más común es de mesangial a proliferativa focal o difusa o de proliferativa focal a difusa. Las lesiones proliferativas difusas pueden transformarse en lesiones membranosas, casi siempre bajo la influencia del tratamiento. Transiciones menos comunes incluyen de membranosa proliferativa difusa y de proliferativa difusa a proliferativa focal. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las transformaciones no son fácilmente predecibles sobre la base de aspectos clínicos, de laboratorio o patológicos en el momento de la biopsia renal inicial, si bien pacientes más jóvenes tienden a





tener una enfermedad glomerular más estable.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía lúpica son muy variadas e incluyen proteinuria, sedimento patológico, edema, hipertensión, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Aunque las manifestaciones extrarrenales suelen dominar el cuadro clínico en el momento de descubrir la enfermedad, la afección renal puede ser la primera manifestación de un LES.

La ausencia de proteinuria y de alteraciones del sedimento urinario no excluye la existencia de nefropatía (nefritis lúpica silente) y ello es relativamente frecuente en la GN lúpica mesangial, pero también puede observarse en la GN lúpica focal e incluso en la GN lúpica proliferativa difusa. Los pacientes con GN lúpica mesangial o con GN lúpica focal pueden estar asintomáticos o cursar con anomalías menores, como ligera proteinuria y/o alteraciones del sedimento urinario. La prevalencia de síndrome nefrótico en la GN lúpica focal es inferior al 20% y en general no existe hipertensión o insuficiencia renal.

La GN lúpica proliferativa difusa cursa con proteinuria moderada o intensa (100%), síndrome nefrótico (60-90%), microhematuria (65-80%), hipertensión (30-60%) e insuficiencia renal (50-60%). Algunos pacientes de este grupo cursan con clínica de GNRP.

La GN lúpica membranosa se caracteriza por una proteinuria muy copiosa, acompañada en general de un síndrome nefrótico franco y de hematuria microscópica. La presión

arterial y el funcionamiento renal suelen afectarse en las fases avanzadas.

Dentro de las manifestaciones clínicas y de laboratorio tenemos una triada que se presenta en la gran mayoría de las patologías renales, y se consideran como alteraciones que pueden revelar el pronóstico y daño renal en el LES (proteinuria, hipertensión y dislipidemia)

La proteinuria se considera una de las anomalías más importantes, ya que se ha estudiado como un factor de predicción del daño renal en la nefropatía lúpica. Ya que se ha demostrado en diversos estudios que una reducción de la proteinuria tiene efectos beneficios sobre la progresión de la enfermedad renal, y a la inversa un aumento de esta, se traduciría en un aumento en las lesiones renales.

El mecanismo del incremento de las proteínas macromoleculares circulantes es debido a la pérdida de la permeabilidad selectiva, siendo esta una característica de los modelos de daño progresivo renal y también de los pacientes que cursan con nefropatía lúpica. Otros estudios han demostrado que un incremento en las proteínas macromoleculares circulantes dan como resultado un incremento en la matriz mesangial, células epiteliales estructurales, cambios funcionales y trastornos en la membrana basal, con un incremento circulatorio de proteínas a los tubulos proximales y los tubulos colectores, esto asociado con inflamación, además de pérdida progresiva de las funciones renales.





Otra de las manifestaciones clínicas importantes asociadas con el daño renal es la hipertensión, ya que estudios realizados por Mr. Fit con 323 544 hombres de 16 años en adelante, revelaron el grado consecutivo de la relación entre la presión sistólica y diastólica y que el daño renal progresivo es independiente de la edad, raza, el uso de medicamentos para la diabetes, el antecedente de infarto agudo al miocardio colesterol sérico y el tabaquismo. De esta manera la elevada presión sistólica y diastólica es un factor de riesgo independiente e importante para lo pacientes en estadios progresivos de falla renal, además este estudio indico que hay un incremento en el riesgo asociado con la hipertensión y que el pronostico y evolución se mejoran llevando las presiones a rangos óptimos de 120/80 e incluso un poco menores. Ya que un gran numero de reportes indica que un tratamiento rígido contra la hipertensión inhibe el daño renal progresivo.

Las personas con daño renal progresivo pueden desarrollar una elevación en los triglicéridos y colesterol, y a menudo demuestran una reducción del colesterol HDL asociado con una elevación del colesterol LDL. Aunque se han encontrado estos hallazgos actualmente no hay evidencias suficientes para apoyar que la dislipidemia es un factor de riesgo independiente en el daño renal progresivo en la nefropatía lúpica, aunque se han reportado algunos casos en los que la relación de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia han causado un incremento en la pérdida de la función renal; estos han sido muy

pocos y no se tiene una relación bien demostrada acerca de esto. Aunque ya se ha demostrado que en la Diabetes tipo I, la elevación del colesterol LDL ha mostrado una correlación con el daño renal progresivo. Se considera a la dislipidemia ya que en estudios experimentales con animales que los incrementos del colesterol aceleran el daño renal y que la terapia antilipídica lo disminuye.

Las anomalías serológicas son casi constantes en los pacientes con nefropatía lúpica, especialmente durante las exacerbaciones o precediendo las fases activas de la enfermedad renal. Estas anomalías, más frecuentes en los pacientes no tratados, consisten en anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, niveles séricos elevados de anti-DNA nativo (dsDNA) o desnaturalizado (ssDNA), detección de inmunocomplejos circulantes (DNA-anti-DNA) y presencia de crioinmunoglobulinas. De modo característico, la nefropatía lúpica activa se acompaña de disminución muy acusada de los componentes iniciales (C1q, C4 y C2) y tardíos (C3 y C5) del complemento sérico, así como de la actividad hemolítica total (C H50). También es frecuente observar una activación adicional de la vía alternativa, con descenso de los niveles de properdina y C3 proactivador (C3PA). A diferencia de otros tipos histológicos, la GN lúpica membranosa puede presentares sin los hallazgos serológicos característicos del LES. La presencia de depósitos de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica se correlaciona bastante bien con la actividad de la nefropatía lúpica.





CURSO Y PRONOSTICO

El pronóstico de pacientes con LES ha mejorado década a década. Esto se ha adjudicado variablemente al reconocimiento temprano de las formas más leves de la enfermedad, beneficios terapéuticos de esteroides y/o agentes citotóxicos y la posibilidad de que la enfermedad esté evolucionando hacia una forma más benigna. En pacientes que se presentan inicialmente con LES y evidencias clínicas sólo leves de enfermedad renal, en quienes la biopsia muestra alteraciones mesangiales difusas o mínimas o leves, escasos depósitos electrodensos mesangiales y depósitos difusos de IgG exclusivamente mesangiales, la progresión a insuficiencia renal no es común, a menos que ocurra una transformación histológica renal.

La mortalidad se debe a manifestaciones extrarrenales de la enfermedad (primariamente e el SNC) o a un tratamiento demasiado agresivo e infección.

Es difícil predecir qué pacientes en esta categoría van a permanecer estables y qué pacientes van a tener una enfermedad progresiva. Una proteinuria importante, evidencias de actividad serológica y compromisos más extensos de la pared capilar, especialmente medialunas y necrosis fibrinoide extensa, parecen indicar una mayor probabilidad de progresión. La presencia de lesiones bien desarrolladas de cronicidad también es predictiva de posterior desarrollo de insuficiencia renal. La atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis segmentaria indican un mal pronóstico e cuanto

al mantenimiento de la función renal.

La demostración con microscopio electrónico de depósitos subendoteliales sugiere una mayor probabilidad de enfermedad progresiva. La sobrevida en 5 años de pacientes con LES y lesiones proliferativas focales en series reunidas se aproxima al 70% a 80%, dependiendo del tratamiento empleado.

El curso clínico de la glomerulonefritis lúpica proliferativa membranosa en el LES es bastante similar al de la variedad idiopática. Si bien finalmente tiende a producirse insuficiencia renal, por lo general se desarrolla en forma gradual, siendo la sobrevida en 5 años promedio de estos pacientes de aproximadamente un 85%.

El pronóstico de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa con extensos depósitos subendoteliales, especialmente si el trastorno se asocia con azoemia en un comienzo, es considerablemente peor que el de todos los otros grupos.

La mortalidad de estos pacientes parece estar relacionada con cerebritis, infecciones y enfermedad aterosclerótica. Pacientes que se presentan con insuficiencia renal bien avanzada y evidencias de extensos cambios crónicos en la biopsia en general no responden al tratamiento.

TRATAMIENTO

Todavía se discute el efecto a largo plazo del tratamiento con esteroides sobre la sobrevida en el LES. Con





una enfermedad extrarrenal leve, problemas molestos como fiebre, lesiones cutáneas y artralgias pueden controlarse satisfactoriamente con antipalúdicos, ácido acetilsalicílico o anti-inflamatorios no esteroideos. Asociándose el uso de estos últimos con una disminución funcional transitoria en el índice de filtración glomerular o el desarrollo de una nefritis intersticial aguda o necrosis aguda de células tubulares.

En ausencia de evidencias clínicas de enfermedad renal (o si la biopsia, sólo muestra normalidad o cambios mínimos), el tratamiento sintomático con dosis bajas de esteroides, o sin ellas, en forma diaria o en días alternados es bastante satisfactorio. En pacientes que requieren altas dosis de esteroides para controlar las manifestaciones extrarrenales, el agregado de una droga citotóxica (como azatriopina) como agente "ahorrador de esteroides" puede obviar algunas desafortunadas consecuencias del tratamiento a largo plazo con altas dosis de esteroides. Se deben tener en cuenta los riesgos a largo plazo de estas drogas citotóxicas.

En pacientes con una enfermedad renal definitiva pero leve o moderada, acompañada por lesiones glomerulares focales con microscopio óptico, un curso prudente sería manejar la enfermedad con la dosis más baja de esteroides posible y seguir al paciente cuidadosamente por signos de exacerbación o desarrollo de una enfermedad renal más difusa. El monitoreo serológico (es decir anti-ADN, C₃, C₄, Clq) puede tener valor en estos casos. No se ha determinado el valor del

tratamiento a largo plazo con drogas citotóxicas en este tipo de pacientes, si bien este tratamiento adyuvante puede tener un efecto "ahorrador de esteroides": Son necesarios más datos para obtener efectos beneficiosos a largo plazo de un enfoque profiláctico usando una combinación de esteroides y drogas citotóxicas en estos pacientes y por el momento un régimen conservador de que involucre la dosis más baja de medicamentos compatible con una ausencia relativa de síntomas y cuidadoso seguimiento del análisis de orina y hallazgos serológicos.

La glomerunefritis membranosa puede tratarse en una forma similar a la descrita por lesiones glomerulares focales. Se ha observado una remisión completa, incluyendo desaparición de depósitos electrodensos subepiteliales, en algunos pacientes tratados en forma no controlada con una combinación de altas dosis de esteroides (es decir, 40 mg de prednisona/día durante 6 meses o más) y una droga citotóxica (azatriopina o ciclofosfamida, 1 a 2.5 mg/Kg/día). Sin embargo globalmente no hay evidencias convincentes de que un programa terapéutico agresivo incluyendo dosis altas prolongadas de esteroides o combinaciones de dosis más bajas diariamente o en días alternados de esteroides y agentes citotóxicos altere mucho la historia natural de esta enfermedad.

De hecho, un tratamiento demasiado agresivo de pacientes con glomerulonefritis lúpica membranosa comúnmente se asocia con serios efectos colaterales como infecciones





oportunistas, necrosis aséptica de cadera y psicosis. La transformación de glomerulonefritis proliferativa difusa puede requerir un manejo más agresivo. Una trombosis venosa renal puede requerir el agregado de anticoagulantes a largo plazo.

El serio pronóstico de la nefritis lúpica proliferativa difusa a menudo amerita un enfoque terapéutico agresivo. Estudios recientes también han cuestionado la sabiduría de usar glucocorticoides orales diarios a largo plazo en el manejo de las complicaciones renales del LES, especialmente si una biopsia renal muestra cambios sustanciales de cronicidad y pocos aspectos de actividad. De hecho, el estudio más reciente al azar prospectivo más reciente de los National Institutes of Health no ha demostrado beneficios estadísticamente significativos para pacientes con formas severas de nefritis lúpica tratados con esteroides y pulsos de ciclofosfamida (1g por vía endovenosa cada 3 meses) en comparación con pacientes similares tratados con esteroides solos. Por ende parece razonable llegar a la conclusión de que los esteroides orales diarios solos, incluso si se dan crónicamente con altas dosis, no son totalmente satisfactorios para el manejo de la variedad proliferativa difusa de nefritis del LES, particularmente en presencia de un índice de filtración glomerular disminuido y cambios de cronicidad en la biopsia renal. Puede producirse mejoría de las manifestaciones renales sistémicas, pero desafortunadamente las complicaciones de este tratamiento en general limitan su utilidad a largo

plazo. Se ha afirmado en pequeños estudios controlados que y no controlados que grandes bolos repetidos de metilprednisolona ("tratamiento en pulsos") son beneficios en lesiones proliferativas difusas severas, particularmente cuando el deterioro renal ha sido de corta duración. Aun falta comprobar en forma definitiva si los efectos a corto plazo pueden mantenerse con el tratamiento en bolos intermitentes. La dosis habitualmente es de 7 a 15 mg/Kg/día de metilprednisolona durante 3 a 5 días seguida por prednisona oral, 60 mg/día, durante 1 a 2 meses con una reducción gradual. También pueden utilizarse "pulsos" repetidos administrados con intervalos regulares con la dosis más baja de prednisona oral entre los pulsos como un régimen útil.

Se han empleado también diversas drogas citotóxicas para en tratamiento de la nefritis lúpica, habitualmente la azatriopina o ciclofosfamida con dosis de 2 a 3 mg/Kg/día, en combinación con bajas dosis de esteroides (habitualmente prednisona, 5 a 30 mg/día, o dosis equivalentes de prednisona, en días alternados) en cierto número de estudios terapéuticos se comprobó la eficacia de este tipo de tratamiento.

Se ha sugerido que usando el tratamiento adyuvante a corto plazo con agentes citotóxicos estabilizan el curso clínico, posibilitando el uso de dosis más bajas de esteroides. Además, datos recientes también sugieren que el tratamiento con agentes citotóxicos combinados con prednisona puede ser más beneficioso que la prednisona sola como protección de cambios





fibróticos irreversibles crónicos en el riñón. Complicaciones de prednisona con azatioprina más ciclofosfamida o prednisona con ciclofosfamida intermitente pueden dar los mejores resultados. Las complicaciones infecciosas no renales del tratamiento citotóxico parecen anular hasta cierto punto la protección de exacerbaciones del LES o la progresiva alteración de la función renal proporcionada por estas drogas.

En conclusión los pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa y LES ha sugerido que el tratamiento agregado de drogas citotóxicas a un régimen con dosis bajas o intermitentes de prednisona puede ser beneficioso en este grupo de pacientes. Esta prueba está particularmente indicada en pacientes en quienes los efectos colaterales de los esteroides han sido incapacitantes, no hay una insuficiencia renal crónica avanzada y la biopsia renal no muestra una fibrosis extensa pero sí aspectos de enfermedad glomerular activa. Es de esperar que el tratamiento lleve una estabilización a largo plazo de la función renal. Sin embargo, debido a los riesgos involucrados en el uso de estos agentes tóxicos, debe advertirse al paciente sobre la posibilidad de que su administración dé como resultado una mayor morbilidad y mortalidad.

Aun se sigue buscando la combinación más eficiente para el tratamiento de la nefritis lúpica, por el momento no se sabe si la azatioprina, clorambucilo, o ciclofosfamida o combinaciones de estos agentes son los agentes preferidos. Se ha demostrado que la ciclofosfamida endovenosa

administrada cada 3 meses es significativamente beneficiosa. Los resultados de estudios controlados a corto plazo han sugerido cierta superioridad de la ciclofosfamida oral y han cuestionado el valor de combinaciones de azatioprina y prednisona. Parece que las combinaciones de azatioprina más ciclofosfamida pueden ser mejores que cualquier agente administrado solo en combinación con glucocorticoides.

Desafortunadamente la ciclofosfamida tiene un efecto deletéreo y a menudo irreversible sobre las gónadas, que limitan su aplicabilidad. Puede ser necesario aceptar una esterilidad permanente si se usa ciclofosfamida en el LES debido a la larga duración del tratamiento necesario. Además de que el potencial oncogénico de los agentes anquilantes es preocupante.

Quizás un compromiso sería usar ciclofosfamida o clorambucilo como tratamiento inicial (3 a 6 meses), pasando a azatioprina para tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Debiéndose tener en cuenta que la brusca suspensión del tratamiento con drogas citotóxicas ocasionalmente puede asociarse con ciertas recaídas de la enfermedad y si es necesario suspender el tratamiento debe hacerse lentamente con cuidadosa observación de parámetros serológicos y de función renal.

Vazques, Garcia y cols. reportan un paciente con LES y glomerulonefritis lúpica el cual tuvo conjuntamente con una crisis lúpica un deterioro muy avanzado de la función renal el cual fue tratado con



Ig intravenosa el cual tuvo una mejoría de los datos del lupus sistémico tanto como clínicos, de laboratorio y serológicos; pero no hubo una mejoría de la función renal lo cual no coincide con los resultados de otros autores en donde si hubo una mejoría de la función renal, probablemente por que el paciente tuvo una agudización de una insuficiencia renal crónica secundaria a hipovolemia, este tratamiento permitio tener el tratamiento con los glucocorticoides en dosis mas bajas.

Otros fármacos utilizados para el tratamiento de nefritis lúpica pueden ser:

OTROS INMUNOSUPRESORES

En los últimos 3 años han aparecido numerosos medicamentos con efecto inmunosupresor y han comenzado a ser utilizados en ensayos clínicos de trasplantes de órganos. Algunos de ellos parecen prometedores en NL pero los resultados aún no son concluyentes:

FK 506 o TACROLIMUS: Bloquea genes de crecimiento celular (Il-2) por un mecanismo diferente al de la ciclosporina, cierra el canal de flujo del calcio en linfocitos T (LT), suprime las transcripciones de interferon gamma, TNF alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos. También reduce la producción de inmunoglobulinas y disminuye el efecto de los LT citotóxicos (CD8).

RAPAMICINA o SIROLIMUS: Reduce los mecanismos de autoinmunidad por bloqueo en la respuesta de los coestimuladores

CD28-CTLA 4. Muestra efecto antagónico con FK506, por lo que no debe administrarse junto con él.

DEOXYSPERGUALINA O

GUSPERIMUS: Disminuye la diferenciación y maduración de linfocitos T y B, bloqueando las respuestas inmunes celular y humoral.

OTROS PROCEDIMIENTOS TERAPEUTICOS POCO UTILIZADOS

PLASMAFERESIS: procedimiento delicado que requiere extracción y eliminación periódica de un litro de plasma, después de su separación de las células sanguíneas, reemplazando el volumen con igual cantidad de seroalbúmina humana al 5%. Ha sido utilizado en niños con glomerulonefritis rápidamente progresiva que no respondan al tratamiento habitual de corticoesteroides e inmunosupresores. Los resultados han sido contradictorios y su uso ha decaído a la fecha.

FOTOFERESIS O

FOTOQUIMIOTERAPIA

EXTRACORPOREA: Es un procedimiento derivado de la plasmaféresis, que requiere un tratamiento previo del plasma circulante con una substancia llamada 8-MOP (8-metoxipsoraleno), que es un fotoactivador, que se concentra en los linfocitos circulantes: se separan 300 ml de plasma y 250 ml de la capa amortiguadora de la sangre, agregando 200 Ug de 8-MOP, que se exponen a luz ultravioleta a razón de 2 Joules/cm² durante 90 minutos, regresando el contenido





irradiado a la sangre. El procedimiento se repite cada semana el primer mes, 2 veces por mes el segundo y tercer mes y una vez al mes por 3 meses más. El resultado final es una linfopenia, con reducción en las respuestas inmunes celulares y humorales hasta un año después de terminar la serie de procedimientos.

RADIACION TOTAL. En casos resistentes al tratamiento habitual, se utiliza una dosis de radiación total de 2,000 rads en el curso de 4-6 semanas. Puede lograr la interrupción de los medicamentos citotóxicos y corticoesteroides hasta por un año. Es necesario vigilar que no haya focos de infección para evitar bacteremias y virosis, sobre todo por herpes zoster. El riesgo del tratamiento explica lo poco frecuente de su empleo.

ACIDOS GRASOS OMEGA-3 (ACEITE DE PESCADO): Los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta se dividen en 2 clases: ácido linoleico (omega-6) y ac. Alfa-linoleico (omega-3). Este último es un ac. graso esencial derivado de la grasa de pescado y de pollo: reduce la agregación de plaquetas, contrarresta la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina, disminuye la síntesis de compuestos que favorecen la quimiotaxis, reduce la inflamación, el crecimiento mesangial y la proteinuria.

También inhibe la proliferación de LT y mejora la dislipidemia del síndrome nefrótico reduciendo la síntesis del tromboxano. Todos estos efectos mejoran el cuadro de

la glomerulonefritis lúpica y de otras nefropatías.

Otro producto rico en ac. Alfa-linoleico son las semillas de lino, que se han utilizado recientemente en forma de harina mezclada con cereal o jugos de frutas en dosis de 30g/día . En dosis mayores tiene efecto laxante. Mejora la función renal en NL por sus efectos anti-inflamatorios y anti-aterogénicos.

ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ANTAGONISTAS DE LAS CITOCINAS: Su empleo está basado en que los LT requieren para su activación inmunológica, de la presencia de 2 señales: La primera es el reconocimiento de antígenos a través del receptor de las células T (TC-R) y la segunda por la unión de CD28 de las células T con B7 en las células presentadoras de antígeno, más la unión simultánea de CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). También con B7. Si se bloquea esta última unión con una proteína recombinante de CTLA-4 unida a IgG humana, se suprime en el LES la respuesta inmune al bloquear la señal coestimuladora del receptor de CD28.

Otra posibilidad de bloqueo, es el empleo de péptidos sintéticos con secuencias lineales afines al HLA-I y HLA-II interrumpiendo la interacción entre LT y el HLA de las células presentadoras de antígeno .

CICLOSPORINA. Que ha demostrado ser efectiva en la reducción clínica de la actividad histológica en la nefropatía lúpica proliferativa. La formación de anticuerpos no mejoro uniformemente y la ocurrencia





frecuente de hipertensión y nefrotoxicidad limita la utilidad de esta terapia. MICLOFENOLATO DE MOFETIL. Este es un inhibidor reversible de la enzima inosin-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), su función antimetabólica es relativamente selectiva. In vitro la proliferación conjunta de células B y T, inhiben la formación de anticuerpos y la generación de células T citotóxicas, y disminuye la adhesión de moléculas a los linfocitos. La alteración en su efectividad une las células endoteliales

DIALISIS

Se considera una buena alternativa en el manejo de los pacientes con nefropatía renal, ya que aumenta el nivel de supervivencia de este tipo de pacientes, siendo una alternativa menos costosa, comparada con un trasplante, además de evitar el riesgo quirúrgico (que en la actualidad es mínimo, pero siempre está presente), los grandes periodos de espera para conseguir un trasplante de cadáver e incluso de un donante voluntario (ya que pueden durar hasta años), además de que el trasplante puede traer como consecuencia el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos; el cual se ha relacionado con una comorbilidad muy alta.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal pueden ser el tratamiento más apropiado como terapia de remplazo renal. Ya que diversos estudios han evaluado la supervivencia de pacientes con LES en diálisis, demostrando que la supervivencia de estos pacientes es excelente, con tasas de supervivencia a 5 años aproximadamente de 90%.

Adecuándose esta cifra tanto a hemodiálisis como a diálisis peritoneal.

TRASPLANTE RENAL

Es otra de las alternativas de tratamiento en la nefritis lúpica. Aunque se sigue discutiendo cuando se debe comenzar con esta alternativa de tratamiento. Diversos artículos han recomendado un intervalo promedio de 3 a 6 meses, aunque otros afirman que debería ser de un año de espera para los pacientes que están siendo tratados con diálisis, ya que un alto índice de pacientes llega a recuperar la función renal, aunque no al 100%, si tiene un valor significativo en el tiempo de supervivencia del paciente con nefritis lúpica. Los primeros reportes indicaron que alrededor de 28% de los pacientes sufrían una recuperación en la función renal, dentro de una media de 4.3 meses después de alcanzar la enfermedad terminal renal (ESRD).

La gran mayoría de los centros de trasplante, demuestran que una latencia serológica es un importante (pero no absoluto) criterio de trasplante, pero también se conoce que muchas veces fallan estos parámetros serológicos (títulos anti-DNA y niveles del complemento). Así que las decisiones acerca de cuando deben transplantarse los pacientes con nefritis lúpica debe ser hecha sobre bases individuales, considerando tanto los datos clínicos como los serológicos. Por esta razón aunque los parámetros serológicos son importantes no existe una regla escrita que precise cual es el momento adecuado para el trasplante, quedando a criterio



del equipo medico que este tratando al paciente, cuando es el momento adecuado.

En diversos estudios a largo plazo realizados por la Universidad de California y San Francisco, realizados con el propósito de demostrar la sobrevivencia después del trasplante, de pacientes con nefritis lúpica y un grupo control. Obtuvieron como resultado porcentajes muy similares de sobrevivencia en los dos primeros años, y a los 5 y 10 años una sobrevivencia menor en los pacientes con LES, corroborando así los resultados obtenidos por otros 10 estudios similares, Además se comprobó que la edad fue uno de los factores más importantes. Ya que los pacientes jóvenes obtuvieron niveles de sobrevivencia mucho mayores, incluso que los grupos control. Revisando estos estudios, podríamos plantear que los pacientes jóvenes que son sometidos a trasplante renal tienen una mayor sobrevivencia a largo plazo, que los pacientes con edades avanzadas, aunque la sobrevida a corto plazo es muy parecida en ambas edades.

Los estudios de seguimiento prolongado después del trasplante renal principalmente de donador cadavérico, por el grupo de Nossent han mostrado que la aceptación del

injerto es adecuada en lo general, y que la sobrevida del injerto y del paciente es semejante a la observada en los trasplantados por otros problemas renales, en periodo hasta de 15 años de seguimiento.

La recurrencia de la enfermedad original en el injerto es relativamente rara, alrededor del 1.9%. Es notable esta casi total desaparición de la sintomatología lúpica en el trasplantado y la buena respuesta al tratamiento con inmunosupresores que no dieron resultado durante la evolución de la NL.

Podríamos concluir que el trasplante es una buena opción en el tratamiento, ya que aunque se han demostrado reincidencias en los pacientes con LES estas han sido muy pocas (menores de 1%) aumentan un poco mas la sobrevida y la sobrevivencia de este tipo de pacientes, comparando con la diálisis. Ya que en esta se corren muchos riesgos de infecciones. Podríamos decir que cada una de estas opciones de tratamiento tiene sus pros y contras y que es decisión de cada equipo médico cual es la mejor y conveniente para los pacientes que cursan con este tipo de patología.



BIBLIOGRAFIA

1. Grande JP, Balow JE. Renal Biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 9 (7), 1998. 611-617
2. Clark WF, Jevnikar AM. Renal Transplantation for End-Stage Renal Disease Caused by Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Sem in Neph* 19 (1) Jan, 1999. 77-55
3. Clark WF, Moist LM. Management of chronic renal insufficiency in lupus nephritis: Role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. *Lupus* 9 (7), 1998. 649-653
4. Howard AA, Balow JE. Natural History and Treatment of Lupus Nephritis. *Sem in Neph* 19 (1) Jan 1999. 2-11
5. Stone HJ. End-stage renal disease in lupus: Disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus* 9 (7), 1998. 654-659.
6. Dooley MA, Falk RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 9 (7), 1998. 630-634
7. Whitworth, L. Enfermedades renales. Manual moderno. 1990 México D.F. 689pp.
8. R. Stitsp, D. Inmunología básica y clínica. Manual moderno. 1988. México 6ª ed. 756pp.
9. Parry M, B. El riñón. Panamericana. 1989. Buenos Aires 3ª 2111pp.

