



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA
ESPECIALIDAD EN BIOQUÍMICA - CLÍNICA

**MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR
OCULTO DE NEFROPATIA LUPICA**

TESINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

DE LA ESPECIALIDAD EN BIQUÍMICA CLÍNICA

PRESENTA

Norma Gloria Patricia Herrera Pérez

PROPIEDAD DE LA FACULTAD
DE QUÍMICA DE LA U. A. Q.

FACULTAD DE
QUÍMICA



BIBLOTECA

Mayo/1995

PROPIEDAD DE LA FACULTAD
DE QUIMICA DE LA U. A. Q.

No. Adq. _____

No. Título _____

Glas. _____

No. Adq. J50458

No. Título 207 QFB

Glas. TS 616.61

H 565m

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO
FACULTAD DE QUIMICA
ESPECIALIDAD EN BIOQUIMICA CLINICA

" MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR OCULTO
DE NEFROPATIA LUPICA"

ESPECIALIDAD EN BIOQUIMICA CLINICA

NORMA GLORIA PATRICIA HERRERA PEREZ

M.C LETICIA DE LA ISLA HERRERA
PRESIDENTE
DRA. IRMA DELEON RODRIGUEZ
SECRETARIO
M.C SERGIO ALVA ESTRADA
VOCAL
DRA. ELVIRA GONZALEZ DE MEJIA
SUPLENTE
DR. FRANCISCO ROSAS LOPEZ
SUPLENTE

Leticia de la Isla Herrera
Irma de Leon Rodriguez
Sergio Alva Estrada
Elvira Gonzalez de Mejia
Francisco Rosas Lopez

NOMBRE Y FIRMA DEL DIRECTOR
DE LA FACULTAD CORRESPONDIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL DIRECTOR DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

M.C. J. MERCED ESPARZA G.

M.C. CARLOS ISAAC SILVA B

AGRADECIMIENTOS

**"IGNORO LA VERDAD ABSOLUTA
SOY HUMILDE ANTE MI IGNORANCIA
EN ELLO RESIDEN MI HONOR Y RECOMPENSA"
A LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO
POR EL INTERES QUE HA PUESTO EN LA EDUCACION**

**A LOS PROFESORES DE LA FACULTAD DE QUIMICA
QUE ESTRUCTURARON LA ESPECIALIDAD
EN BIOQUIMICA CLINICA**

A LOS SINODALES DE ESTE TRABAJO

M.C LETICIA DE LA ISLA HERRERA

DRA. IRMA DELEON RODRIGUEZ

M.C SERGIO ALVA ESTRADA

DRA. ELVIRA GONZALEZ DE MEJIA

DR. FRANCISCO ROSAS LOPEZ

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

... ENTONCES DECIDÍ BUSCAR LA LUZ Y LA LUZ ME ENCONTRO A MI.

A MIS PADRES

...ENFRENTAR OBSTACULOS Y CONTRATIEMPOS ES MAS NOBLE QUE RETIRARSE DEL MUNDO. GRACIAS POR ESTAR PESE A TODO JUNTO A NOSOTROS. POR LUCHAR POR SU VIDA.

A MIS HERMANOS

... LA MARIPOSA QUE VUELA ALREDEDOR DE LA LUZ HASTA MORIR ES MAS ADMIRABLE QUE EL TOPO VIVIENDO EN EL TUNEL OSCURO, GRACIAS MIL POR LO QUE CADA UNO DE USTEDES ME HA BRINDADO

A SILVIA NORA

...CUANDO ME ENCONTRE EN MOMENTOS MENOS BUENOS SIEMPRE ME DECIAS...
UN POCO MAS. GRACIAS POR ESTAR EN TODO MOMENTO JUNTO A MI.

A MIS TIAS:

...SU AMOR HA SIDO EL ECO DULCE QUE ME HA MANTENIDO A FLOTE

A. ORIS Y AMIGOS

...LA AMISTAD QUE NO SE RENUEVA CADA DIA, SE VUELVE PRIMERO HABITO Y LUEGO ESCLAVITUD.

A.QFB. MARIA EUGENIA CADENA I

QFB. PATRICIA RODRIGUEZ M

QFB.OLGA E. LARRAGA L

SRA. ATANACIA COLIN

...DE LA GRAN QUIETUD DEL ALMA SURGEN LAS ACCIONES PERDURABLES,
GRACIAS POR SU APOYO Y COMPRESION.

A LAS PACIENTES CON LES

... MARISELA. AUN CUANDO FISICAMENTE YA NO ESTES AQUI. FORMARAS PARTE TOTAL DE ESTE TRABAJO

... GRACIAS, POR SU PARTICIPACION EN ESTE TRABAJO ... EL UNICO OBSTACULO PARA SALIR ADELANTE ES UNO MISMO... SIEMPRE HAY QUE DAR **UN POCO MAS**

Microalbumin like a hidden mark in Lupus Nephritis

In this work 28 female patients were studied with Lupus Erythematosus (LES), that are attended in public institutions, with evolution periods of 2 months to 19 years, their age from 12 to 47 years old, with different activities.

The patients chosen for the microalbumin test were those the laboratory reported with normal urine test. These patients are controlled with the next medicines: Prednisona, Azatioprina, Ciclofosfamida, Cloroquina and Acid. Acetil Salicilico.

The 100% of the patients went to private laboratory, where the Micro albumine test was made by ELISA. The test was made three times with the first urine of the morning, obtaining the next results:

64.29 % Positive X= 35.1 mg/L

35.71 % Negative X= 8.6 mg/L

A negative control group was formed by 28 female, with similar ages to LES patients, obtaining the next results:

53.57 % Positive X= 11.3 mg/L

46.42 % Negative X= 0.0 mg/L

According with the results obtained of patients with LES, it can be seen that patients with less or equal value of 11,3 mg/L don't present renal affection, at the time of the evaluation

I suggest include the microalbumin test to LES patients that present normal urine test. The results suggest that the microalbumin test must be performed to LES patient even though the urine test is normal.

MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR OCULTO DE NEFRITIS LUPICA

En este trabajo se eligieron 28 pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), las cuales son atendidas en instituciones del sector público, las pacientes tienen un período de evolución de 2 meses a 19 años y sus rangos de edades van de 12 a 47.

Se eligieron aquellas pacientes a las cuales se les ha reportado normal el examen general de orina, éstas pacientes son controladas con los siguientes medicamentos: prednisona, azatiprina, ciclofosfamida y ácido acetil salicílico.

El total de la población se presentó a un laboratorio privado en donde se realizó la prueba de microalbuminuria por ELISA en tres ocasiones con la primera orina de la mañana; obteniéndose los siguientes resultados:

64.29	%	positivos	X=35.1 mg/L
35.71	%	negativos	X=8.6 mg/L

Para el grupo control se tomaron 28 personas del sexo femenino, en rangos similares de edad a las de las pacientes con LES. Obteniéndose los siguientes resultados:

53.57	%	positivos	X=11.3 mg/L
46.42	%	negativos	X=0.0 mg/L

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que las pacientes con LES que dieron un valor menor o igual a 11.3 mg/L en este momento no presentan afección renal.

Por lo tanto, se sugiere incluir la prueba de microalbuminuria a los pacientes con LES, que presenten normal el examen general de orina.

INDICE GENERAL

		pág
	INDICE DE ABREVIATURAS	I
	INDICE DE FIGURAS	II
	INDICE DE GRAFICAS	III
	INDICE DE CUADROS	IV
	INDICE DE TABLAS	V
I	RESUMEN	1
II	INTRODUCCION	4
III	ANTECEDENTES	6
III.I	ETIOLOGIA DEL LES	6
III.II	MANIFESTACIONES CLINICAS	10
III.II.I	APARATO MUSCULOESQUELETICO	11
III.II.II	PIEL	11
III.II.III	FIEBRE	11
III.II.IV	SISTEMA NERVIOSO	12
III.II.V	VASOS SANGUINEOS	12
III.II.VI	ANORMALIDADES HEMATOLOGICAS	14
III.II.VII	CORAZON	15
III.II.VIII	PULMONES	15
III.II.IX	APARATO GASTROINTESTINAL	16
III.II.X	INFECCIONES	16
III.II.XI	OJOS	17
III.II.XII	MANIFESTACIONES RENALES	17
III.III	EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO, SEGUIMIENTO EVALUACION Y CONTROL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	20
III.IV	TRATAMIENTO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO	22
III.IV.I	MECANISMOS DE ACCION DE PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA, AZATIOPRINA Y CLOROQUINA	23
III.IV.I	PREDNISONA	23
III.IV.I.II	CICLOFOSFAMIDA	24
III.IV.I.III	AZATIOPRINA	26
III.IV.I.IV	CLOROQUINA	28
III.V	ANATOMIA RENAL	29
III.V.I	ANATOMIA EXTERIOR	29

III.V.II	ANATOMIA INTERIOR	30
III.V.III	FISIOLOGIA RENAL	33
III.V.III.I	FILTRACION GLOMERULAR	34
III.V.III.II	REABSORCION TUBULAR	35
III.V.III.III	SECRECION TUBULAR	35
III.VI	CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA NEFROPATIA	36
.	LUPICA DE LA OMS	
IV	JUSTIFICACION DEL TRABAJO	41
V	OBJETIVOS	43
VI	MATERIAL Y METODOLOGIA	44
VII	RESULTADOS Y DISCUSION	48
VIII.	CONCLUSIONES	76
IX.	SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES	77
X.	BIBLIOGRAFIA	79

INDICE DE ABREVIATURAS

LES	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
AINE	AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES
AZT	AZATIOPRINA
CFM	CICLOFOSFAMIDA
MTX	METROTEXATE
PDN	PREDNISONA
CLQ	CLOROQUINA
AAS	ACIDO ACETIL SALICILICO
MCH	COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD
C4	COMPLEMENTO FRACCION 4
HLA	ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD
DR	MARCADORES
CD	MARCADORES
ADN	ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
CR1	FRACCION DEL COMPLEMENTO
DDS	DAPSONE
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
IgG	INMUNOGLOBULINA G
IgM	INMUNOGLOBULINA M
SAFP	SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO
PS	PROTEINA S
PC	PROTEINA C
SPE	SINDROME DE PULMON ENCOGIDO
FR	FACTORES REUMATODEOS
OMS	ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
RNA _m	ACIDO RIBONUCLEICO MENZAJERO
r.p.m	REVOLUCIONES POR MINUTO

INDICE DE FIGURAS

	pág
FIGURA 1. COMPLEJO HLA HUMANO	8
FIGURA 2. MARCADORES CD4, CD8	9
FIGURA 3. MARCADORES DE SUPERFICIE EN LAS CELULAS B	9
FIGURA 4. DEPOSITOS DE INMUNOCOMPLEJOS EN EL RIÑON	18
FIGURA 5. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PREDNISONA	24
FIGURA 6. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CICLOFOSFAMIDA	26
FIGURA 7. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA AZATIOPRINA	27
FIGURA 8. MODELO ESQUEMATICO DE LA INMUNOSUPRESION PRODUCIDA POR ESTEROIDES Y AZATIOPRINA	28
FIGURA 9. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CLOROQUINA	29
FIGURA 10. SECCION LONGITUDINAL A TRAVES DEL RIÑON DERECHO QUE ILUSTRA LA ANATOMIA INTERIOR	30
FIGURA 11. NEFRON, APARIENCIA MICROSCOPICA DE UN NEFRON AISLADO , POSICION DE UN NEFRON EN RELACION CON LA CORTEZA Y MEDULA	33
FIGURA 12. GLOMERULO NORMAL	38
FIGURA 13. GLOMERUOS CON LESIONES POR DEPOSITOS DE INMUNOCOMPLEJOS EN PACIENTES CON LES (A) TIPO III, (B) TIPO VI	39
FIGURA 14. GLOMERULO DAÑADO TIPO V	40
FIGURA 15. ESQUEMATIZACION DE LA PRUEBA DE MICROALBUMINURIA	47

INDICE DE GRAFICAS

	pág
GRAFICA 1. MICROALBUMINURIA EN LA POBLACION SANA PASTEL	51
GRAFICA 2. MICROALBUMINURIA, EN LA POBLACION SANA. COLUMNA	52
GRAFICA 3. MICROALBUMINURIA, EN PACIENTES CON LES PASTEL	53
GRAFICA 4. MEDIA DE MICROALBUMINURIA, PACIENTES CON LES BARRAS	54
GRAFICA 5. GRUPOS ETARIOS, MICROALBUMINURIA, CONTOLES NEGATIVOS. BARRAS.	55
GRAFICA 6. GRUPOS ETARIOS, MICROALBUMINURIA (LES). BARRAS	56
GRAFICA 7. FRECUENCIA DE EDADES EN PACIENTES CON LES. POLIGONO DE FRECUENCIAS	57
GRAFICA 8. AÑOS DE EVOLUCION, LES, BARRAS	58
GRAFICA 9. OCUPACIONES DE LAS PACIENTES CON LES PASTEL	59

INDICE DE CUADROS

CUADRO 1. ANALISIS DE LA DIFERENCIAS QUIMICAS ENTRE PLASMA, FILTRADO Y ORINA	34
CUADRO 2. DATOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LES	60
CUADRO 3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS POBLACIONES ESTUDIADAS	61
CUADRO 4. MICROALBUMINURIA, EN PACIENTES CON LES	62
CUADRO 5. SEDIMENTO URINARIO EN LA POBLACION SANA	63
CUADRO 6. SEDIMENTO URINARIO EN PACIENTES CON LES	64
CUADRO 7. MICROALBUMINURIA, PERIODO DE GESTACION	65
CUADRO 8. FARMACOS ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES CON LES	66
CUADRO 9. MICROALBUMINURIA, NEGATIVOS/LES	67
CUADRO 10. MICROALBUMINURIA, POSITIVOS/LES	68
CUADRO 11. MICROALBUMINURIA, POSITIVO/LES	69
CUADRO 12. MICROALBUMINURIA, POSITIVO/LES	66
CUADRO 13. MICROALBUMINURIA, POSITIVO/LES	71
CUADRO 14. MICROALBUMINURIA, OCUPACIONES/LES	72
CUADRO 15. FARMACOS, OCUPACIONES/ LES	73
CUADRO 16. MICROALBUMINURIA, GESTAS/LES	74
CUADRO 17. ABORTOS, LES/MICROALBUMINURIA	75

INDICE DE TABLAS

	pág
TABLA 1. CRITERIOS DE DIAGNOSTICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	5
TABLA 2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE CONTROL PARA EL LES	20
TABLA 3. RESULTADOS. AMAS DE CASA, PROFESIONALES, ESTUDIANTES	50

I. RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune crónico, de causa desconocida, que afecta a diversos aparatos y sistemas del organismo humano. Puede ser exacerbado por exposición a la luz ultravioleta, estrés y ciertos fármacos.

Los síntomas comunes incluyen fiebre, debilidad, fatiga, alopecia, artritis, artralgias, eritema característico en mejillas y nariz, vasculitis, fenómeno de Raynaud, osteonecrosis, pericarditis, pleuritis, y lesiones oftálmicas.

Sus manifestaciones más graves son la alteración de aparatos **urinario**, circulatorio, respiratorio, digestivo y al sistema nervioso central.

El tratamiento medicamentoso consiste en administración de agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) para los casos leves; hidroxicloroquina y cloroquina para los episodios en que la enfermedad es más activa y corticosteroides para los casos graves. La terapéutica inmunosupresora experimental ha tenido resultados promisorios. En estudios recientes se han establecido beneficios de la terapéutica inmunosupresora con AZATIOPRINA (AZT), CICLOFOSFAMIDA (CFM), CLORAMBUCIL Y METROTEXATE (MTX). El beneficio que producen estos agentes consiste en permitir la administración de dosis mas **BAJAS** de esteroides. No se sabe si hacen que la enfermedad entre en remisión o simplemente suprime su actividad. La aparición de lesiones **RENALES** impone un tratamiento más agresivo.

La mitad de los pacientes con LES muestran signos clínicos de **enfermedad renal**, descubiertas en el uroanálisis en que se encuentra **albúmina** y alteraciones en el sedimento (hematíes, leucocitos, cilindros). Sin embargo en un alto porcentaje de la población con LES la alteración renal es asintomática, se sabe que uno de los principales órganos blanco que ataca el LES es el **RIÑON**, por lo que en forma periódica se deberá de evaluar la química urinaria y realizar la prueba de microalbuminuria, aun cuando se reporte **normal** la prueba fisicoquímica del examen general de orina. ya que la presencia de albúmina en orina es indicativa de que existe compromiso renal. En todo momento se considerará como signo de alarma la presencia de

albúmina en orina en pacientes con LES. La evaluación de los parámetros anteriores y la severidad con que se presentan permiten conceptualizar el pronóstico y evolución de la nefritis lúpica. Por ello, **es posible considerar a la microalbuminuria como un marcador oculto de la actividad de nefropatía lúpica y, por lo tanto, es la prueba de elección en el presente trabajo.**

En este trabajo se estudió una población (problema) de 28 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LES, las cuales son atendidas en instituciones del sector público, con períodos de evolución de 2 meses a 19 años, en edades comprendidas entre 12 y 47 años, con una media de 25.6 años, dedicadas a diversas actividades (estudiantes, amas de casa, profesionales) y de diferente nivel socioeconómico y cultural. Se eligieron aquellas pacientes a las cuales se les han reportado datos de laboratorio normales y que el uroanálisis no mostrara alteraciones ni en el sedimento ni en las pruebas fisicoquímicas (**prueba de macroalbuminuria negativa**). El tratamiento de la enfermedad de la población en estudio se lleva a cabo con diversos medicamentos, la dosis administrada se establece de acuerdo a la alteración de cada paciente, los medicamentos usados para este grupo de pacientes son: prednisona (PDN), azatioprina (AZT), ciclofosfamida (CFM), cloroquina (CLQ) y ácido acetil salicílico (AAS).

El total de la población elegida (LES) y el grupo control negativo se presentaron a un laboratorio del sector privado, en donde se llevó a cabo la prueba de microalbuminuria por ELISA en fase sólida.

El estudio se realizó con la primer micción matutina, analizada por triplicado; tanto de pacientes con LES (problema) como la población sana, la población sana incluyó 28 personas del sexo femenino, en edades comprendidas a las del grupo con LES (controles negativos), arrojando los siguientes resultados.

Población con LES:

64.29 % prueba positiva	media de 35.1 mg/L
35.71 % prueba negativa	media de 8.6 mg/L
Media total poblacional	25.64 mg/L.

Población sana:

53.57 % prueba positiva	media de 11.3 mg/L
46.42 % prueba negativa	0.0 mg/L
Media total poblacional	6.07 mg/L

De acuerdo a los resultados obtenidos de la población con LES estudiada se puede concluir que las pacientes que dieron un valor menor o igual a 11.3 mg/L en este momento no tienen afección renal.

En este trabajo se observó que para el grupo de pacientes estudiadas el LES no ha sido motivo de invalidez temporal o permanente. Durante el período de estudio de este trabajo 5 pacientes estuvieron en período de gestación, en este grupo no se observaron variaciones significativas en el estudio del sedimento urinario ni en la prueba de microalbuminuria, la media de este grupo arrojó un resultado de 40 mg/L. 5 pacientes expresaron haber tenido abortos 3 de los cuales bajo el diagnóstico de LES.

El período de evolución con LES y la edad no tienen relación significativa en cuanto al resultado de microalbuminuria y tratamiento dado .

Se sugiere incluir dentro de los estudios de laboratorio la prueba de microalbuminuria a todos aquellos pacientes con LES que se les haya reportado la prueba de macroalbuminuria negativa, ya que es una prueba de mayor sensibilidad, de gran utilidad en cuanto a la valoración de excreción de albúmina y, como consecuencia, permite realizar un mejor control del tratamiento a seguir.

II. INTRODUCCION

II.1 GENERALIDADES DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Las manifestaciones generales del LES fueron descritas por primera vez por Osler en el año de 1895. Antes de ese tiempo, el lupus era considerado como una enfermedad cutánea desfigurante, pero no mortal. En la actualidad se sabe que es una enfermedad crónica generalizada que sigue un curso de exacerbaciones y remisiones alternadas (1).

El lupus eritematoso sistémico (LES), *del latín lupus "lobo"* recibe su nombre, supuestamente, por el aspecto de la cara de la persona que lo padece, como si hubiera sido mordida por un lobo. Es una enfermedad grave, de causa incierta, que afecta a diversos aparatos y sistemas. Las recaídas frecuentes pueden dar lugar a trastornos crónicos. El LES es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido, caracterizada por la presencia de múltiples autoanticuerpos secundarios, que dan lugar a importantes desórdenes de la inmunidad celular y humoral, y por la afección de un gran número de órganos y tejidos. Los signos clínicos varían según la intensidad de la enfermedad, puede comenzar bruscamente con fiebre, simulando una infección aguda o presentarse en forma incidiosa durante meses o años, con escasos episodios de fiebre o malestar. Alrededor del 90% de los pacientes presentan síntomas articulares, que comprenden desde artralgias hasta poliartritis aguda, en los casos de larga evolución pueden presentarse contracturas de tendones y deformidades articulares secundarias (2).

El eritema malar "en alas de mariposa" característico del LES, es una de las diversas lesiones cutáneas que pueden aparecer, otros daños incluyen lesiones discoides, eritematosas, maculopapilares en la cara, áreas expuestas del cuello, zona superior del pecho y codos. Las ampollas y las úlceras son raras, aunque estas últimas son frecuentes en las mucosas. Durante las fases activas de la enfermedad es frecuente la alopecia generalizada, eritema moteado de los lados de las palmas de las manos que se extiende hacia los

dedos con presencia de vasculitis, también es común la pericarditis, en algunos pacientes se presenta la hipertensión pulmonar, adenopatía generalizada y esplenomegalia. Las afecciones del sistema nervioso central pueden ocasionar cefaleas, alteraciones de personalidad, epilepsia, psicosis; la trombosis cerebral, aunque rara, se sabe que está asociada a anticuerpos anticardiolipina. **La afección renal puede ser benigna o asintomática o implacablemente progresiva y fatal. La manifestación más frecuente de la afección renal es la proteinuria. La histopatología de la lesión renal varía desde una glomerulonefritis focal, generalmente benigna, hasta una glomerulonefritis membranoproliferativa (3).**

La frecuencia del LES es de alrededor de 75 por un millón. Como muchas enfermedades reumáticas, tiene mayor prevalencia en mujeres que en varones; al momento no existe un estudio de la población mexicana con LES que permita establecer la frecuencia con que se presentó entre uno y otro sexo. Los síntomas comienzan típicamente alrededor de la edad de 20 años, en ciertas pacientes el proceso se desencadena al inicio de la adolescencia, sin descartar que el LES afecta también a neonatos (lupus neonatal), niños y ancianos.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo pretende contribuir al conocimiento del lupus eritematoso sistémico, que aunque es sabido que no es una enfermedad órgano específica; el presente trabajo centra la atención en lo que es la afección renal (2, 4, 13).

III. ANTECEDENTES

Las manifestaciones clínicas a las que da lugar el lúpus eritematoso sistémico generalmente son múltiples y diversas, afectando simultáneamente varios sistemas y aparatos. El LES no tiene un patrón clínico característico, su inicio puede ser agudo o incidioso y habitualmente hay síntomas generales que acompañan a las manifestaciones clínicas más comunes. Numerosos cuadros clínicos y de laboratorio al ser contemplados colectivamente, son criterios sensibles para el diagnóstico del LES.

En los siguientes puntos se citan los principales criterios que ha establecido la American Rheumatism Association, para el diagnóstico del LES (tabla 1) y que son las manifestaciones que predominan en un paciente con esta enfermedad (2).

III.1 ETIOLOGIA DEL LES

La etiología del lupus eritematoso sistémico incluye:

Factores genéticos.

Factores ambientales.

Hormonas sexuales.

Respuestas humoral y celular anormales.

Desaparición insuficiente de anticuerpos y complejos inmunitarios.

Virus.

Fármacos (hidralacina, procoinaamida, D-penilamina, Isoniacida, estrogénos).

Implantes de silicón.

En estudios genéticos se ha demostrado una alta frecuencia de la enfermedad en gemelos monocigóticos; los estudios de grupos familiares sugieren que el LES puede presentarse en 10 a 12 % de los parientes del enfermo. Los estudios del antígeno de histocompatibilidad han demostrado que existen ciertos modelos en familias en las cuales hay más de un caso de LES. El sistema que se relaciona con el desarrollo de la capacidad de reacción inmunitaria, está determinado genéticamente en la rama corta del

TABLA 1. CRITERIOS DE DIAGNOSTICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

CRITERIO	DEFINICION
1.-Exantema malar:	Eritema fijo, plano o sobreelevado, sobre regiones malares con tendencia a respetar surcos nasogenianos
2.-Lesiones discoides:	Placas eritematosas sobreelevadas con hiperqueratosis y tapones foliculares, cicatrices atróficas en lesiones antiguas.
3.-Fotosensibilidad:	Exantema cutáneo como consecuencia de reacción inusual a la luz solar, referido por el paciente u observado por el medico.
4.-Ulceras orales:	Ulceraciones orales o nasofaringeas, habitualmente indoloras.
5.-Artritis:	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la presión, tumefacción o derrame.
6.-Serositis:	<p>a) Pleuritis: historia evidente de dolor pleurítico o rocepleural auscultado o signos de derrame pleural.</p> <p>b) Pericarditis: confirmada por electrocardiograma o roce o signos de derrame pericárdico.</p>
7.-Afectación renal:	<p>a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g/dl.</p> <p>b) Cilindruria: de hematíes, hemoglobina, tubular o mixta.</p>
8.-Afectacion neurológica:	<p>a) Convulsiones: sin fármacos desencadenantes o alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis o desequilibrio eletrolítico.</p> <p>b) Psicosis: sin fármacos desencadenantes o alteraciones metabólicas conocida como uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.</p>
9.-Afectación hematológica:	<p>a) Anemia hemolítica con reticulocitos.</p> <p>b) Leucopenia inferior a 4000/mm³</p> <p>c) Linfopenia inferior a 1500/mm³</p> <p>d) Trombocitopenia inferior a 100,000/ mm³</p>
10.-Afectación inmunológica:	<p>a) Fenómeno LE positivo.</p> <p>b) Anticuerpos anti -DNA nativo.</p> <p>c) Anticuerpos anti-Sm.</p> <p>d) Serología luética falsamente positiva persistente durante seis meses y confirmada mediante pruebas de TPI o FTA-ABS.</p>
11.-Anticuerpos antinucleares.	Títulos anormales, por inmunofluorescencia o prueba equivalente en cualquier momento de la evolución y sin fármacos que den un síndrome similar al lupus (63).

sexto cromosoma. El componente del complemento C4 se encuentra localizado en el complejo mayor de histocompatibilidad (MCH), en el sexto cromosoma; por estudios inmunogenéticos se ha demostrado que la deficiencia del CA4 está asociada directamente con la presencia del LES. En pacientes con LES existe una frecuencia notablemente aumentada de dos marcadores genéticos HLA-DR2 y HLA-DR3; y no se ha encontrado esta enfermedad con HLA-DR4 y HLA-DR5 (figura 1). En familias donde existe una deficiencia heredada de la fracción C2 del complemento hay una mayor frecuencia de esta enfermedad. El 6% de los pacientes con LES muestran esta deficiencia. Se ha demostrado que los niveles de los marcadores sCD4 y sCD8 (figura 2) son indicativos de deterioro de la función renal. (2,5,6,7,35,40,59).

En algunos pacientes, la exposición a la luz ultravioleta causa exacerbaciones de la enfermedad, quizá al alterar la antigenicidad del DNA o la composición de las uniones dermoepidérmicas. Las hormonas sexuales influyen en la patogenia del lupus. En términos generales, los estrógenos intensifican y la testosterona disminuye la respuesta. Varones y mujeres lúpicas tienen una mayor hidroxilación de estrógeno y estrona, a 16-alfa-hidroxiestrona, con lo cual surge una estimulación estrogénica prolongada. En el instituto St Thomas de Londres se realizó un estudio en el cual se observó que la presencia de hormonas al inicio de la pubertad y al final de la edad reproductora facilitaba la presencia del LES, con más incidencia en mujeres que en hombres y se observó que en las primeras presentaban diferentes cuadros clínicos que los segundos; en hombres predominó la serositis, mientras que en las mujeres predominaron la trombocitopenia y nefritis (5,8,9).

FIGURA 1. COMPLEJO HLA HUMANO

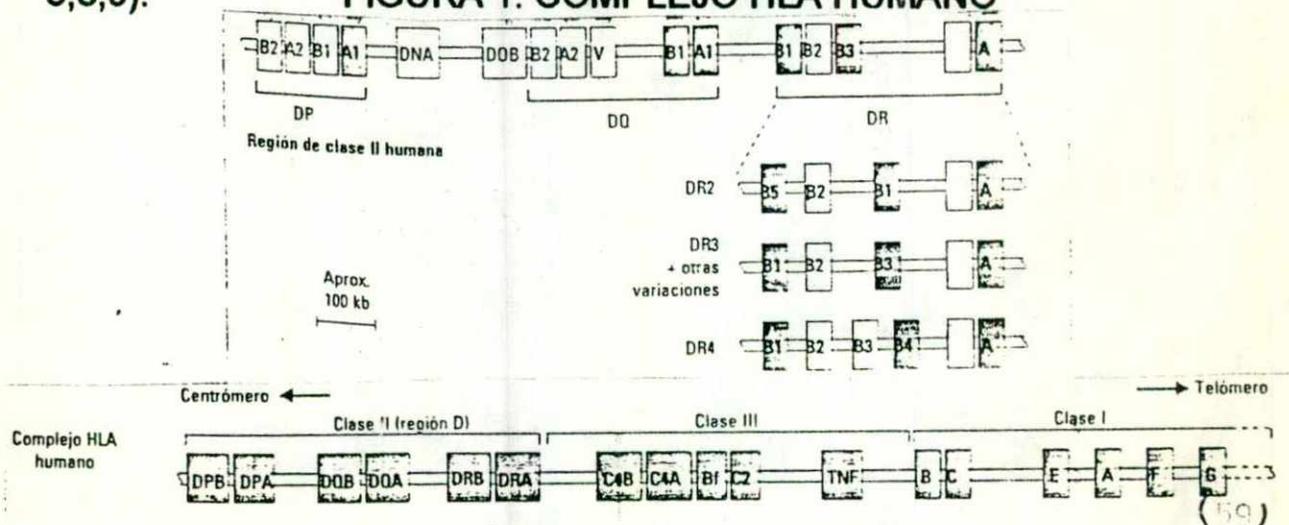
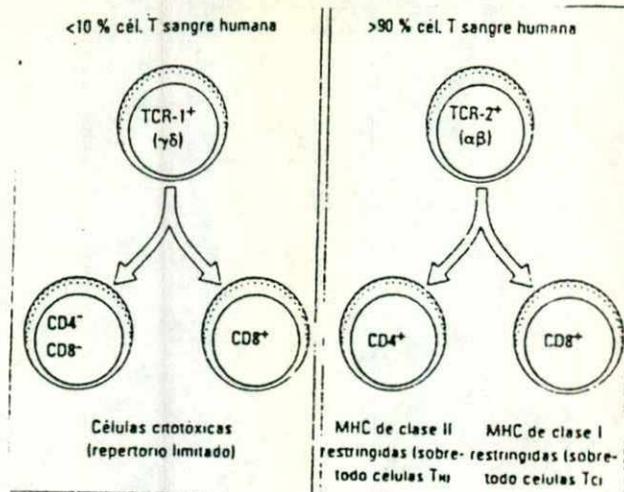
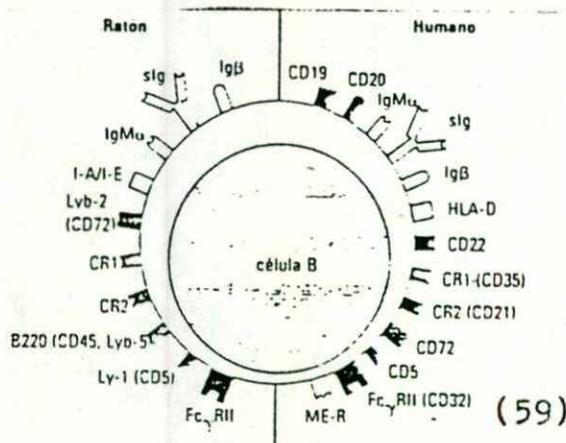


FIGURA 2. MARCADORES CD4, CD8.



La acción final de estos factores, es la hiperactividad de las células B que se acompaña de múltiples anomalías en la inmunorregulación, por ejemplo, cuando la enfermedad muestra actividad disminuye el número de linfocitos auxiliares T y supresores/citotóxicos T, la actividad de las células B a menudo está aumentada, y muchas funciones son anormales, incluida su capacidad para suprimir la síntesis de anti-DNA o de participar en la citotoxicidad directa y mediada por anticuerpos. La capacidad de los linfocitos T para secretar interleucinas queda suprimida, y los macrófagos producen formas anormales de interferón. La imposibilidad de suprimir los anticuerpos también es consecuencia de anomalías en la red idiotipo-antiidiotipo humoral, además los complejos inmunitarios son eliminados más lentamente de lo normal, en parte por deficiencia hereditaria adquirida de receptores de complemento CR1, (figura 3) en las superficies celulares (1,5,47,59).

FIGURA 3. MARCADORES DE SUPERFICIE EN LAS CELULAS B



Una amplia variedad de agentes terapéuticos ha sido relacionada con el síndrome de lupus inducido por medicamentos; sin embargo, no se ha establecido con claridad una relación causal para todos ellos. La propensión para padecer el síndrome de LES por la administración de medicamentos, tales como, hidralacina, procoinaida, D-penilamina, isoniacida, estrógenos está relacionada con el fenotipo del acetilador que tenga el paciente y con la predisposición genética que exista. Los medicamentos como la hidralacina y procoinaida son metabolizados por medio del sistema hepático de N-acetiltransferasa. Los pacientes que genéticamente tienen deficiencia de esta enzima metabolizan los medicamentos más lentamente y desarrollarán positividad para anticuerpos antinucleares de manera temprana apareciendo así el LES con mayor frecuencia (35).

La posibilidad de un agente transmisible (virus) en relación a la aparición de la enfermedad encuentra apoyo en la presencia de anticuerpos antilinfocito tanto en familiares no consanguíneos de pacientes con LES como en el personal que trabaja con sueros de pacientes con LES (64).

El Silicio, debido a sus propiedades plásticas para formar elementos ramificados en forma similar a la química del carbono, ha sido utilizado en Medicina en forma de polímeros líquidos o sólidos, llamados silicones. Aunque se consideran biológicamente inertes, pueden generar autoanticuerpos, enfermedad por adyuvante y enfermedad del tejido conectivo en modelos experimentales y esporádicamente en humanos (47).

III.II MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Cuando el LES inicia puede afectar sólo un órgano o sistema; más tarde aparecen manifestaciones adicionales, de daño a múltiples órganos. La intensidad del cuadro varía del mínimo intermitente, hasta persistente y mortal. Muchos pacientes lúpicos sufren exacerbaciones intercaladas con períodos de quiescencia relativa (5).

III.II.I APARATO MUSCULOESQUELETICO.

Casi todos los pacientes lúpicos sufren artralgias y mialgias, y en muchos se observa artritis. El dolor no guarda proporción con los signos físicos que incluyen hinchazón simétrica de las articulaciones de manos, muñecas y rodillas, hinchazón difusa de manos y pies y tenosinovitis. Las deformidades articulares son muy poco frecuentes, aunque 10 % de los pacientes terminan por mostrar deformidad en cuello de cisne y desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas (5).

III.II.II PIEL

El eritema malar en alas de mariposa es un eritema fijo, aplanado o elevado, sobre la región malar y puente de la nariz, que a veces abarca la barba y los oídos, suele ser exacerbado por la luz ultravioleta. No hay cicatrices, pero pueden aparecer telangiectasias. Es común una erupción maculopapular difusa, que predomina en zonas expuestas a la luz, cuya presencia suele denotar exacerbaciones del trastorno; para las lesiones dérmicas se han usado medidas terapéuticas, las cuales se mencionan en el tema de tratamiento (10,30,46).

Las lesiones cutáneas vasculíticas incluyen nódulos subcutáneos; úlceras, por lo común en piernas, púrpura e infartos de piel y dedos. En algunos sujetos con LES aparecen lesiones de forma discoide desfigurantes, con taponamientos de folículos y telangiectasia (5).

III.II.III FIEBRE

La fiebre se presenta en la mayoría de los pacientes con LES, puede ser moderada o muy elevada en la denominada crisis lúpica. Con frecuencia, durante tal crisis ocurren manifestaciones de afección multisistémica (35).

III.II.IV SISTEMA NERVIOSO

El lupus eritematoso sistémico, puede afectar cualquier región del cerebro, meninges, médula espinal, nervios craneales y periféricos. Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) pueden ser aislados, únicos o múltiples, pero a menudo aparecen junto con manifestaciones de actividad patológica en otros órganos. La manifestación más frecuente es la disfunción psíquica mínima. Son comunes la depresión y la angustia. Las funciones mentales más frecuentemente afectadas son los procesos intelectuales, y el lenguaje receptivo (5, 51).

Las anomalías del SNC se tienen en una frecuencia del 50 % de los casos de LES, probablemente por la presencia de anticuerpos contra la membrana neural y contra la proteína P ribosomal. La mielina del SNC consiste en 70% de lípidos (fosfolípidos 30.3% , glicoesfingolípidos 19.3 % y colesterol 19.4%) y 30% de proteínas; cada día se ha incrementado la evidencia de que la causa de los trastornos neurológicos es la presencia de anticuerpos contra glicoesfingolípidos (11).

III.II.V VASOS SANGUINEOS

La mayoría de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan el fenómeno de Raynaud, el cual aparece como consecuencia de crisis vasoespásticas de las arterias provocadas por el frío o las emociones, en su forma clásica comienza con una fase de palidez intensa que corresponde a la isquemia inicial, sigue un período de cianosis debido a la desoxigenación de la sangre que queda estancada en el lecho venoso, para terminar con una fase eritematosa, por vasodilatación reactiva; cuando se restablece la circulación, en este fenómeno se encuentran involucrados factores como: el factor de necrosis tumoral, el factor de crecimiento beta, el factor de crecimiento trombocítico, los cuales favorecen la proliferación de fibroblastos y células musculares lisas y la producción de matriz extracelular, con la inhibición de la proliferación de células endoteliales. Como consecuencia, se produce alteración estructural de la pared vascular (12).

Un problema importante lo constituyen las trombosis de los capilares, vasos finos, venas y arterias de calibre mediano. La vasculitis interviene en la enfermedad, pero se ha visto que los anticuerpos contra fosfolípidos

(ANTICARDIOLIPINA), pueden desencadenar problemas de coagulación (ANTICOAGULANTE LUPICO). Los cambios degenerativos en vasos que aparecen después de años de depósito de complejos en sus paredes, pueden predisponer a arteriopatía coronaria sintomática, en personas relativamente jóvenes (5,45).

La mayoría de los anticuerpos anticardiolipina tienen reactividad cruzada con otros fosfolípidos aniónicos y algunos con los fosfolípidos zwitteriónicos. Dicha reactividad se puede correlacionar con el isotipo del anticuerpo. Así, los anticuerpos contra fosfolípidos aniónicos pueden ser IgG o IgM, mientras que los anticuerpos contra fosfolípidos zwitteriónicos son con mayor frecuencia de isotipo IgM. Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de autoanticuerpos que tienen implicaciones patológicas importantes. Se asocian con hemocitopenias, así como alteraciones vaso-oclusivas, esta asociación puede radicar en mecanismos de coagulación/anticoagulación y fibrinólisis. Recientemente, se ha descrito un síndrome que se asocia con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con LES, pero que se puede encontrar como entidad patológica primaria, este síndrome se ha llamado síndrome de antifosfolípido primario (SAFP), y puede constituir el único ejemplo de enfermedad autoinmune generalizada causada por una sola familia de autoanticuerpos. Algunas de las variantes pueden representar la primera evidencia directa de una patología humana causada por autoanticuerpos naturales. En un estudio que se realizó en el Instituto de **Cardiología de México D.F.**, se encontró que los pacientes que presentan este síndrome, tienen episodios repetidos de trombosis, pérdida fetal y últimamente se ha encontrado que los pacientes con LES con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos presentan lesiones en las válvulas cardiacas. De 55 pacientes que manifestaron el SAFP el 38 % presentó este daño, y se observó además que es más frecuente de los 40 años de edad en adelante. Se ha encontrado que la cloroquina y el ácido acetil salicílico poseen una acción anti-trombótica, por lo que se ha usado en pacientes con LES que tienen anticuerpos anti-cardiolipina positivos (13,8, 42).

En estudios recientes se ha observado que algunos pacientes con LES tienen deficiencia adquirida de proteínas C y S de coagulación (PS y PC), asociadas con anticuerpos antifosfolípido, se cree que los anticuerpos anti-trombomodulina son los responsables de la deficiencia funcional de PC, también presentan deficiencia adquirida de antitrombina III. Estos datos indican que la trombofilia lúpica es multifactorial y que el mal funcionamiento de algunos de los mecanismos antitrombóticos naturales juega un papel en la misma (14).

III.II.VI ANORMALIDADES HEMATOLOGICAS

El LES afecta a un gran número de órganos y tejidos, de los cuales el sistema hematopoyético no constituye una excepción. Suele ser habitual el hallazgo de una o varias anomalías hematológicas durante los brotes de actividad, sin embargo la presencia de pancitopenia en el LES, es extremadamente rara y puede considerarse excepcional cuando constituye su primera manifestación, lo cual origina en ciertos casos confusión diagnóstica.

La pancitopenia lúpica tiene una etiología múltiple y los diagnósticos sucesivos no difieren de los empleados en otras situaciones clínicas similares, por orden de frecuencia se debe pensar en la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra hematíes, leucocitos y trombocitos o con mayor frecuencia contra los precursores hematopoyéticos y en un origen farmacológico si el paciente recibe fármacos citotóxicos. En menos ocasiones, la causa reside en una infección bacteriana o viral y excepcionalmente en un fenómeno de fagocitosis reactiva, por lo tanto en toda pancitopenia febril debe realizarse sistemáticamente un estudio serológico autoinmune, que permita descartar la presencia de un LES (4).

El anticoagulante lúpico suele unirse a fosfolípidos en el complejo activador de protrombina. Prolonga el tiempo de tromboplastina parcial, anomalía que no es corregida por la adición de plasma normal. La alteración mencionada puede acompañarse de tres secuelas clínicas. En primer lugar, algunos sujetos presentan crisis repetidas de coagulación venosa o arterial, a menudo de gran gravedad, en especial si se acompaña de émbolos pulmonares, accidentes cerebrovasculares u obstrucción de grandes arterias. En segundo lugar, si el anticoagulante aparece junto con trombocitopenia o hipoprotrombinemia, puede presentarse hemorragia copiosa. En tercer lugar, en ausencia de trastornos de la coagulación o hemorrágicos, podría ser una anomalía benigna de laboratorio; se pueden hacer biopsias y operaciones sin un mayor riesgo de hemorragia. Los anticuerpos contra algunos factores de coagulación (VIII, IX), también se acompañan de hemorragia. Los síndromes de este tipo suelen mejorar con glucocorticoides.

En casi todos los pacientes lúpicos durante los períodos de actividad , se advierte anemia propia de enfermedad crónica. Sólo en una pequeña proporción de los que tienen positividad en las pruebas de Coombs, aparece hemólisis franca (anemia hemolítica autoinmune), este síndrome suele mejorar con dosis elevadas de glucocorticoides.

La leucopenia es común y suele traducir linfopenia. En términos generales, no se acompaña de infecciones recurrentes y no necesita tratamiento.

La trombocitopenia de poca intensidad es común, y la forma grave con hemorragia y púrpura se observa en 5 % de los lúpicos, y en ellos, hay que usar grandes dosis de glucocorticoides. Si el número de plaquetas no ha aumentado a límites seguros e inocuos en 5 a 14 días, habrá que considerar la esplenectomía (5).

III.II.VII CORAZON

El dolor pericárdico es el síntoma más frecuente de la afectación cardiaca en el lupus, a veces tambien hay derrames pericárdicos. La aparición de taponamiento y pericarditis constrictiva, son raras. La miocarditis causa arritmias, insuficiencia cardiaca o ambos problemas. La endocarditis, por lo regular no tiene importancia clínica; sin embargo, causa regurgitación aórtica o mitral. En raras ocasiones los infartos del miocardio son consecuencia de vasculitis de arterias coronarias y con mayor frecuencia se acompañan de arteriopatía degenerativa (Endocarditis de Liebman Sacks). El diagnóstico se realiza por ecocardiograma y generalmente con tratamiento se corrige (44).

III.II.VIII PULMONES

Entre las manifestaciones comunes del lupus eritematoso están la pleuritis y derrames pleurales. La neumonitis por lupus ocasiona episodios repetitivos de fiebre, disnea y tos; en las radiografías se advierten infiltrados que aparecen y desaparecen en cuestión de días o semanas, junto con atelectasia en placas, o todo el cuadro en conjunto, síndrome que mejora con glucocorticoides y ciclofosfamida. Sin embargo, la causa más común de

infiltrados pulmonares en el lupus sistémico, es la infección. En una proporción pequeña de pacientes surge neumonitis intersticial, que ocasiona fibrosis. La fase inflamatoria puede mejorar con el tratamiento, pero no la fibrosis. A veces los pacientes muestran hipertensión pulmonar. Las manifestaciones de este cuadro, que es poco frecuente pero a menudo mortal, incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y hemorragia intraalveolar masiva (5,38).

Se ha observado en un grupo de pacientes con LES el síndrome de pulmón encogido (SPE), su prevalencia es baja en relación a la población total que sufre LES, el SPE se caracteriza por disnea, elevación diafragmática y campos pulmonares reducidos en la radiografía de tórax y alteraciones de la capacidad vital pulmonar, hasta la fecha no se ha estudiado la prevalencia de los anticuerpos cardiolipina en SPE (15).

III.II.IX APARATO GASTROINTESTINAL

Son comunes los síntomas gastrointestinales inespecíficos, pero la manifestación más peligrosa es la vasculitis de intestino. Ocasiona dolor cólico agudo o subagudo, vómitos o diarrea, produce perforación intestinal y muerte prácticamente en 50% de los sujetos afectados. En forma simultánea con otros órganos, suele haber vasculitis. Otra manifestación gastrointestinal de lupus sistémico es un cuadro de seudooclusión en el que los pacientes muestran dolor cólico agudo en el abdomen y en los estudios radiográficos se advierten asas de intestino dilatadas, que pueden estar edematosas. No hay que intervenir quirúrgicamente, salvo que haya obstrucción verdadera. El cuadro suele mejorar con los glucocorticoides. No es rara la pancreatitis aguda, de gran intensidad, y puede ser consecuencia de la administración de glucocorticoides y de la actividad del lupus. En la fase activa del trastorno es común que haya mayores niveles séricos de enzimas hepáticas, en especial transaminasas, pero no se acompañan de lesión hepática significativa; al tratar la enfermedad hay normalización de dichos niveles (5).

III.II.X INFECCIONES

Una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con LES no diagnosticado es la complicación infecciosa por depresión inmunológica,

cuya incidencia es mayor que en la población general. La bacteremia debida a ***Salmonella sp*** y el estado de portador crónico es más frecuente en pacientes con LES que en pacientes con otras enfermedades crónicas, siendo los factores predisponentes, la actividad de la enfermedad, depresión de la respuesta inmune humoral y celular, deficiente capacidad de opsonización y el uso de tratamientos inmunosupresores (16).

III.II.XI OJOS

La manifestación ocular más importante del lupus sistémico es la vasculitis retiniana con infartos, y en un lapso de días, a veces el individuo termina ciego. El estudio de la retina señala zonas de arteriolas angostas con una vaina y cuerpos citoides (exudados blancos) junto a los vasos. Otras anomalías incluyen conjuntivitis, episcleritis y neuritis óptica. Es frecuente el síndrome seco (5).

III.II.XII MANIFESTACIONES RENALES

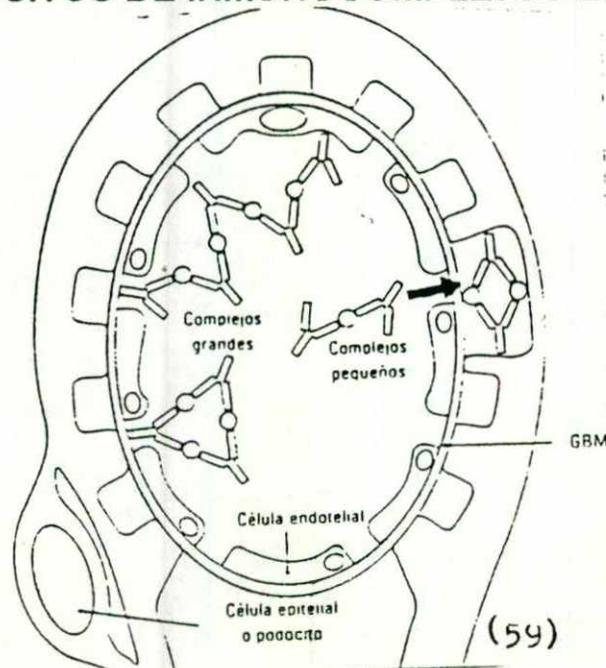
Casi todos los enfermos de lupus eritematoso sistémico tienen depósitos de inmunoglobulina en glomérulos, sólo el 50% presentan nefritis clínica definida por **proteinuria persistente**. **Al inicio, casi todos los individuos son asintomáticos**, excepto los que presentan edema del síndrome nefrótico. Los análisis de orina muestran hematuria, cilindruria, y **proteinuria**. Los sujetos con glomerulonefritis mesagial o focal mínima no presentan deterioro de la función renal. Entre quienes sufren lesiones más graves, activas o crónicas, una causa importante de muerte es la insuficiencia renal. Las personas con deterioro de la función renal y sedimento urinario alterado (presencia de cilindros, hematias) necesitarán medidas terapéuticas rápidas e intensivas, y no se requiere **BIOPSIA**, salvo que no haya mejoría con el tratamiento. Los pacientes con LES que arrojan resultados persistentes anormales, junto con títulos elevados de anticuerpos contra DNA de doble cadena están en peligro de sufrir nefritis grave. La nefritis lúpica esta asociada desde hace tiempo con la positividad de anticuerpos anti-DNA; se ha encontrado que otros anticuerpos están asociados directamente con la patogenia estos son: anti Ro-/SSA, anti-RNP , anti SM y p-ANCA (5,17,49).

Estudios recientes han aclarado dos puntos sobre los **factores reumatoides** (FR) en pacientes lúpicos, llegando a las siguientes

conclusiones: primera, aparecen positivos en períodos de actividad de la enfermedad y segunda, su **gran** influencia en el desarrollo de la **nefritis lúpica**. La primera parece llevarse a cabo mediante la participación de los factores reumatoides en la formación de inmunocomplejos, que guarda relación con la actividad de la enfermedad. El papel que juegan estos factores en la **afectación renal lúpica** es, sin embargo, origen de una gran polémica, pero se ha demostrado que los pacientes con LES que presentan daño renal muestran depósitos reactivos de IgG, aún sin ser detectados estos factores por la prueba de látex. Por lo tanto, se puede concluir que en enfermedades sistémicas que afectan al glomérulo, cuando existe FR en la circulación también se le encuentra en la lesión glomerular, pero su papel, ya sea como patógeno, protector o simplemente localizado en este punto por su capacidad de ligar complejos preformados sigue sin estar aclarada en la actualidad.

Casi todas las lesiones en los riñones dependen de la formación "in situ" de complejos, o por depósito de los circulantes (figura 4). En la nefritis de poca intensidad, el cuadro histopatológico no incluye cambios, o la proliferación está limitada al mesangio. Los depósitos de inmunoglobulina aparecen únicamente en dicha zona y en este marco, el pronóstico es satisfactorio y rara vez se produce insuficiencia renal. Si la inmunoglobulina y el complejo se extienden fuera del mesangio y abarcan las asas capilares, el pronóstico empeora. Los cambios concomitantes en el glomérulo, en orden ascendente de gravedad son: Proliferativos locales, Membranoproliferativos Proliferativos difusos (18,5).

FIGURA 4. DEPOSITOS DE INMUNOCOMPLEJOS EN EL RIÑÓN



Por estar concientes de que en el LES la nefropatía es una de las frecuentes causas de morbilidad y mortalidad, se deben unificar criterios para el seguimiento de esta alteración. El estudio histopatológico puede ser útil no sólo para establecer el pronóstico, sino también para dilucidar el mecanismo del daño renal, para sentar bases racionales de tratamiento y valorar los resultados del mismo.

Utilizando criterios clínicos como la disminución de la función renal, la presencia de proteinuria y la alteración en el sedimento urinario; el daño renal existe entre el 40 y el 75 % de los casos, mas aún, se puede asegurar que el 50% de los pacientes con LES tiene o desarrollarán clínicamente alteraciones renales, en cambio, las alteraciones histopatológicas están presentes en más del 90 % de los casos, lo que demuestra que la nefropatía en LES no es apreciada correctamente cuando se aplica sólo el criterio clínico. por ello es indispensable unificar criterios del daño renal de acuerdo a lo ya establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5,18,19).

En las lesiones vasculares renales que se presentan en el LES, sobresale la fibrosis por su frecuencia y asociación con la hipertensión y la microangiopatía trombótica. En estos casos pronóstico a corto plazo es malo.

Se ha observado que durante el embarazo las manifestaciones renales se agravan, sobre todo se observa un incremento en la **proteinuria**, en la creatinina sérica y alteraciones en el sedimento urinario, con la presencia de cilindros, además de observarse episodios de hipertensión.

En las pacientes embarazadas, a las cuales se les ha tratado durante su período de gestación con dosis bajas de **PDN y AZT**, se ha observado menor incidencia en la pérdida fetal y el daño renal **no** aumenta. En los productos de las madres con LES, se han encontrado en la mayoría de los casos anticuerpos circulantes de la madre como son Anti-Ro y anti-La, los cuales van desapareciendo de la circulación del producto con el tiempo, sin causar daño, sin embargo, en la minoría de los casos algunos productos presentan daño cardiaco, dermatológico y hepático como principales manifestaciones clínicas, lo que se conoce en la actualidad como lupus neonatal, son productos de madres lúpicas que han presentado síndrome de antifosfolípido primario y secundario. Y los productos "neonatos lúpicos", que presentan

nefritis lúpica, disminuye la esperanza de vida y la calidad de la misma es mala (20,21,22,50.).

La fibronectina es una glicoproteína sérica, componente de la matriz extracelular; esta molécula y sus fragmentos metabólicos parecen estar implicados en la inflamación y en especial en la patogenia de las **glomerulonefritis**: sus efectos en la inducción o en el control de la respuesta inflamatoria están determinados por el momento evolutivo en que se producen. La fibronectina se encuentra en gran parte de los fluidos corporales como: plasma, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, saliva y orina, la concentración normal de ésta es de 30 microg/ml y estos niveles se encuentran elevados en: preeclampsia, vasculitis y SÍNDROME NEFROTICO. La interacción de la fibronectina con células y otras moléculas es fundamental para una serie de procesos biológicos que incluyen la respuesta inmune, la inflamación (tanto la fibronectina plasmática, como la tisular se acumulan en los focos inflamatorios), los leucocitos secretan y degradan fibronectina, ésta y sus fragmentos tienen propiedades quimiotácticas, participan en la activación celular, facilitan la fagocitosis, modifican la secreción de mediadores de la inflamación y la expresión de sus receptores, modulan la inmunidad celular, fibrosis tisular, desarrollo embrionario, diferenciación hematopoyética, linfocitaria, coagulación sanguínea, cicatrización de heridas, carcinogénesis y metástasis). El avance en el conocimiento de los balances de estas acciones de la fibronectina puede producir el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas (23).

III.III EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO, SEGUIMIENTO, EVALUACION Y CONTROL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Debido a que el LES es una enfermedad sistémica generalizada, existe dentro del laboratorio de análisis clínicos una extensa gama de estudios que se pueden realizar a un paciente con LES, que son positivos en determinados episodios de la enfermedad, sobre todo cuando esta activa. Anteriormente se mencionó que no todos los pacientes con LES presentan los mismos síntomas, por lo mismo no todos los pacientes dan positivas las mismas pruebas. Sin embargo, existen criterios para el diagnóstico del LES (tabla 1, tabla 2) y control del mismo. En las tablas se mencionan las pruebas diagnósticas y las de control, así como la prevalencia de algunas de ellas.

TABLA 2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE CONTROL PARA EL LES

PRUEBA	INCIDENCIA	UTILIDAD
Prueba de Coombs directa	60 %	Diagnóstica
Anemia hemolítica	60 %	Diagnóstica
Linfopenia	70 %	Diagnóstica
Leucopenia	70 %	Diagnóstica
Eritrosedimentación	95 %	Control
Hipoalbuminemia	70 %	Control
Hiperglobulinemia	70 %	Control
Proteína C Reactiva	60 %	Control
VDRL	50 %	Diagnóstica
Prueba de fijación de látex	80 %	Control
Anticoagulante lúpico (LA)	50 %	Diagnóstica
Ac. antinucleares	95 %	Diagnóstica
Ac- anticardiolipina IgM e IgG	50 %	Diagnóstica
Ac- anti Sm	90 %	Diagnóstica
Ac- anti La(SSB)	10 %	Diagnóstica
Ac- anti Ro(SSA)	30 %	Diagnóstica
Ac. anti snRNP	40 %	Diagnóstica
Ac- anti DNA	70 %	Diagnóstica
Aa. anti p-anca y c-anca	80 %	Diagnóstica
Complemento C3, C4	90 %	Control
Tiempo parcial de tromboplastina	50 %	Control
Tiempo de protrombina	50 %	Control
Recuento plaquetario	50 %	Control
Creatinina sérica	90 %	Control
Química urinaria	95 %	Control (5)

III.IV TRATAMIENTO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El tratamiento del LES es controversial. Debido a que la enfermedad tiene una evolución muy variable y los patrones sintomáticos difieren mucho entre distintos pacientes, es difícil valorar la respuesta al tratamiento; a la fecha se ha modificado la terapia; el uso de PDN combinada con otros medicamentos como CFM, AZT, CLQ ha beneficiado notablemente el control de la enfermedad (35).

El uso de pulsos de ciclofosfamida (CFM) en el tratamiento de la nefritis lúpica, ha demostrado que los pacientes tratados con este tipo de inmunosupresores presentan con menos frecuencia **daño renal progresivo** a largo plazo, pudiéndose llegar en ocasiones a la remisión, que aquellos pacientes que sólo han sido tratados con prednisona, al usar la CFM se da la oportunidad de utilizar menos dosis de PDN, este tipo de tratamiento ha tenido una gran respuesta en pacientes con glomerulonefritis lúpica clase III y IV. Además el uso combinado de estos medicamentos ha logrado disminuir los efectos colaterales de la PDN, los cuales se presentan cuando se administra en altas dosis y durante tiempos prolongados (24,41,48).

Los efectos colaterales que más frecuentemente se presentan al usar la PDN por tiempos prolongados y en altas dosis son: hipertensión, hiperglicemia, infecciones recurrentes, osteonecrosis, osteoporosis, arritmias, sobrepeso, estos efectos se han logrado abolir con el uso combinado de PDN, CFA, AZT (25).

Se han hecho estudios en el hospital de Slade de Oxford sobre el efecto de la vitamina E, aprovechando las propiedades del alfa-tocoferol o vitamina E como antioxidante y estabilizador de los radicales libres; se ha sugerido que éste último tiene la propiedad de inhibir la inflamación. A los pacientes con LES, se les han administrado dosis de 12 UI diarias de vitamina E combinada con ciclofosfamida, teniendo como resultado mejoría en la función renal y ausencia de lesiones dérmicas (26).

Se han hecho estudios, los cuales apoyan el uso de azatioprina sobre el metrotexate, ciclofosfamida y clorambucil sobre todo cuando las manifestaciones dérmicas son importantes, también han hecho hincapié en el uso de interferón alfa 2a en dosis de 18-45 millones de unidades por semana, durante 4 a 8 semanas. Para aquellos pacientes que presentan resistencia al

tratamiento con cloroquina, se ha usado un tratamiento alternativo, el Dapsona (DDS) que es una sulfona, combinado con hidroxiclороquina en dosis de 100 mg/día (10,30,46).

Los pacientes con LES que han sido tratados durante largos períodos con prednisona, presentan alteraciones en su metabolismo de lípidos, en 1993 se encontró que la hidroxiclороquina contrarresta este efecto (44).

III.IV.I MECANISMO DE ACCION DE PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA AZATIOPRINA Y CLOROQUINA

III.IV.I.I PREDNISONA

Es una hormona esteroide, se cree que actúa controlando la velocidad de síntesis de proteínas. Lo mismo que los estrógenos, los corticosteroides reaccionan con proteínas receptoras en el citoplasma de las células sensibles formando un complejo esteroide-receptor, este complejo sufre un cambio de conformación como lo demuestra el aumento constante de sedimentación; después de esto el complejo se traslada al núcleo donde se une a la cromatina. La información transportada por el esteroide, o más probablemente por la proteína receptora dirige el aparato genético hacia la transcripción de RNAm específicos, a ADN (30).

El factor más importante de la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides probablemente consista en su capacidad de inhibir el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos-monocitos en el área afectada. El tratamiento disminuye la tendencia de adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales capilares en áreas de inflamación, además tienen la capacidad de bloquear el efecto del factor de inhibición de la migración de macrófagos, es decir el movimiento de éstas ya no se encuentra anulado y no muestran acumulación local (30).

Algunos de los efectos colaterales de este farmaco son los siguientes:

Insuficiencia hipofisiaria y suprarrenal

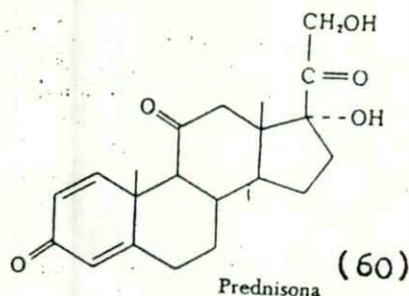
Toxicidad

Intolerancia

Trastorno de balance hídrico y electrolitos

Hiperglucemia y glucosuria
Osteoporosis
Lesiones gastroduodenales
Acné
Hirsutismo
Síndrome de Cushing
Pérdida fetal
Trastornos de la conducta
Alteraciones tiroideas
Detención del crecimiento (30,17,27,34,52)

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PREDNISONA



III.IV.I.II CICLOFOSFAMIDA

Los agentes alquilantes comprenden un grupo de diferentes sustancias químicas, que tienen en común la capacidad de ceder, en condiciones fisiológicas, grupos alquil a macromoléculas biológicamente fundamentales como el ADN. Casi siempre los parámetros físicos y químicos como la lipofilia, la capacidad para atravesar membranas biológicas, las constantes de disociación ácida y la estabilidad en solución acuosa, más que la semejanza a los constituyentes celulares, han sido los elementos indispensables para la actividad biológica de los fármacos.

Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que perturban los mecanismos fundamentales del crecimiento celular, la actividad mitótica, la diferenciación y la función de las células. La capacidad de estas drogas para interferir en la mitosis y la división

celular normales en todos los tejidos de proliferación rápida sirve de base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas (30).

La ciclofosfamida (CFM) es un agente **alquilante**, tiene la propiedad de intervenir en reacciones químicas fuertemente electrofílicas mediante la formación de intermediarios del ión carbonilo o de complejos de transición con las moléculas blanco. Estas reacciones llevan a la formación de enlaces covalentes (alquilación) con diversas sustancias nucleofílicas, incluyendo restos de gran importancia biológica como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Los efectos citotóxicos y otros de los agentes alquilantes tienen relación directa con la alquilación de los componentes del ADN. El átomo de nitrógeno 7 de la guanina es particularmente susceptible a la formación de una unión covalente con alquiladores monofuncionales y bifuncionales **y bien podrían representar el efector clave que determina los efectos biológicos de estos agentes**, otros átomos de las bases de purina y pirimidina del ADN, como los nitrógenos 1 o 3 de la adenina, el nitrógeno 3 de la citosina y el oxígeno 6 de la guanina, también pueden alquilarse pero en menor grado, lo mismo que los átomos de fosfato de las cadenas de ADN y las proteínas asociadas con el ADN. La alquilación del nitrógeno 7 de los residuos de guanina del ADN, es una reacción altamente favorecida, puede ejercer varios efectos de considerable importancia biológica, cuando este nitrógeno se alquila (convirtiéndose en un nitrógeno de amonio cuaternario), el residuo de la guanina es más ácido y el enol tautómero es favorecido. La guanina en esta forma puede formar pares básicos con residuos de timina, llevando así una posible codificación errónea y a la eventual sustitución de un par básico guanina-citosina por otro par básico adenina-timina. Un segundo punto importante de la alquilación del nitrógeno 7 es que labiliza el anillo de imidazol, haciendo posible su apertura o depuración por escisión de residuos de guanina, todo lo cual puede producir serios daños a la molécula de ADN. Cualquiera de estos efectos podría explicar adecuadamente los efectos mutagénicos y citotóxicos de los agentes alquilantes (30).

En el caso de la CICLOFOSFAMIDA, los restos alquilantes activos se generan "in vivo" después de complejas reacciones degradantes, algunas de ellas enzimáticas. Muchos de estos factores fisicoquímicos y muchas de estas reacciones de activación aún no están aclarados y casi todos los agentes alquilantes que hoy se emplean se descubrieron en forma empírica más que racional. La ciclofosfamida se absorbe por vía oral, es activada metabólicamente en el hígado por el sistema de oxidasa de función mixta del retículo endoplasmático liso (30).

Se ha comprobado que agentes citotóxicos, en particular la CICLOFOSFAMIDA en dosis muy elevadas, tienen acción muy intensa sobre prácticamente todos los aspectos de la respuesta inmune mediada por células y humorales. Suprimen todos los parámetros de reactividad inmunitaria, inhiben en forma selectiva una o más ramas de la respuesta inmunitaria. Así la ciclofosfamida tiene un efecto selectivo contra los linfocitos B que, en general tienen semidesintegrantes más breves que los linfocitos T, y se da una disminución relativamente selectiva en la capacidad funcional de las células B. Estos efectos varían con el antígeno inmunizante, la dosis del medicamento administrada y la relación temporal entre la administración de éste y la inmunización (31).

Algunos de los efectos colaterales de la ciclofosfamida son los siguientes:

Intolerancia (náusea, vómitos)

Alopecia

Alteración de la función hepática

Cistitis hemorrágica

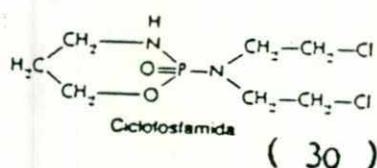
Trombocitopenia

Pigmentación cutánea

Pérdida fetal

Insuficiencia ovárica temprana (24,28,30)

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CICLOFOSFAMIDA



III.IV.I.III AZATIOPRINA

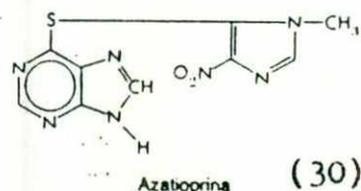
Es un derivado de la purina, se creó para disminuir el índice de inactivación de la mercaptopurina por S-metilación enzimática, oxidación no

enzimática o conversión en tiourato por xantinaoxidasa. La azatioprina puede reaccionar con compuestos de sulfhidrilo como el glutatión (aparentemente en forma no enzimática) y por ende sirve de prodroga que permite la liberación lenta de mercaptopurina en los tejidos, la cual logra una actividad inmunosupresora. La azatioprina es un derivado tioéster de la 6-mercaptopurina, con una porción imidazol, el compuesto activo MERCAPTOPURINA, es liberado por ruptura metabólica después de la absorción y actúa como una antipurina inhibiendo la síntesis de ADN. La mercaptopurina se absorbe fácilmente después de su ingestión oral, su vida media en plasma es de cerca de 50 minutos, debido a su captación por las células, a su excreción renal y a su rápida degradación metabólica (30,32).

Efectos colaterales de la azatioprina:

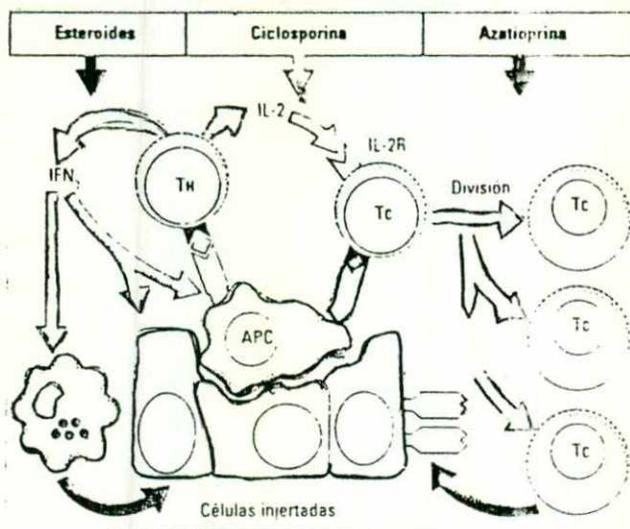
Lesiones gastroduodenales
Daño cromosómico fetal
Depresión de la médula ósea
Hepatitis tóxica
Dermatitis
Fiebre
Alopecia (36,37,43)

FIGURA 7. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA AZATIOPRINA



Tanto la azatioprina como los esteroides son agentes inmunosupresores inespecíficos. Los esteroides tienen propiedades antiinflamatorias y suprimen los macrófagos activados, interfieren en la función de célula presentadora del antígeno (APC) y reducen la expresión de los antígenos MHC (figura 8). La azatioprina es un fármaco antiproliferativo. Como se muestra en la figura 8, su incorporación en el ADN de las células en división impide la ulterior proliferación (59).

FIGURA 8. MODELO ESQUEMATICO DE LA INMUNOSUPRESION PRODUCIDA POR ESTEROIDES Y AZATIOPRINA



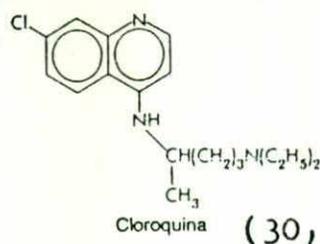
III.IV.I.IV CLOROQUINA.

La Cloroquina es un principio activo que hasta antes de 1951 no había sido usado para enfermedades autoinmunes. Es una 4-aminoquinolina; contiene la misma cadena lateral alquímica que la quinacrina, difiere de esta última porque tiene un núcleo de quinolina y no de acridina y porque le falta el radical metoxilo. Aunque la cloroquina se desarrolló principalmente como agente antimalárico, posee otras propiedades farmacológicas; se le conocen propiedades antiinflamatorias y la droga se usa en el tratamiento de artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico y discoide. Su mecanismo de acción no está bien aclarado, se cree que interacciona con el ADN, se ha demostrado que inhibe la incorporación del fosfato al ARN Y ADN y que se combina fuertemente con el ADN, pero sólo si tiene doble cadena, inhibe marcadamente la ADN polimerasa y con menor intensidad la polimerasa de RNA. Se ha encontrado que la cloroquina pudiera intervenir en el procesamiento del antígeno y su posible interacción con las células T y CD4 (30,53,57).

Efectos colaterales de la cloroquina

- Pérdida de peso
- Daño ocular
- Daño cromosómico fetal
- Dermatitis (28,30,54).

FIGURA 9. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CLOROQUINA



III.V ANATOMIA RENAL

El sistema urinario comprende dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra. Los riñones se encuentran ubicados en la parte estrecha de la región dorsal a ambos lados de la columna vertebral entre los niveles de la última vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar, los riñones controlan la cantidad y el volumen de la sangre y remueven los desechos de ésta, produciendo la orina en el proceso. La orina sale de cada riñón a través del uréter y se almacena en la vejiga urinaria hasta que es expelida del cuerpo a través de la uretra. (58)

Las funciones principales del sistema urinario son: Mantenimiento de la homeostasis, comprendiendo la regulación de los líquidos corporales, del equilibrio ácido-base, del equilibrio electrolítico y la excreción de los productos de desecho, mantenimiento de la presión arterial y eritropoyesis (58).

III.V.I ANATOMIA EXTERIOR

El riñón adulto promedio mide aproximadamente 11.25 cm de longitud, de 5.0 a 7.5 cm de ancho y 2.5 cm de espesor, su borde medial es cóncavo, en el centro de este borde existe una incisura denominada HILIO a través del cual el uréter sale del riñón, los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios también

entran y salen a través de éste. El riñón está rodeado por tres capas de tejido.

1.- **CAPSULA RENAL.** Es una membrana fibrosa, transparente, que se adhiere al riñón y se continúa en la capa exterior del uréter en el hilio, sirve como barrera contra el trauma y contra la diseminación de infecciones hacia el riñón(58).

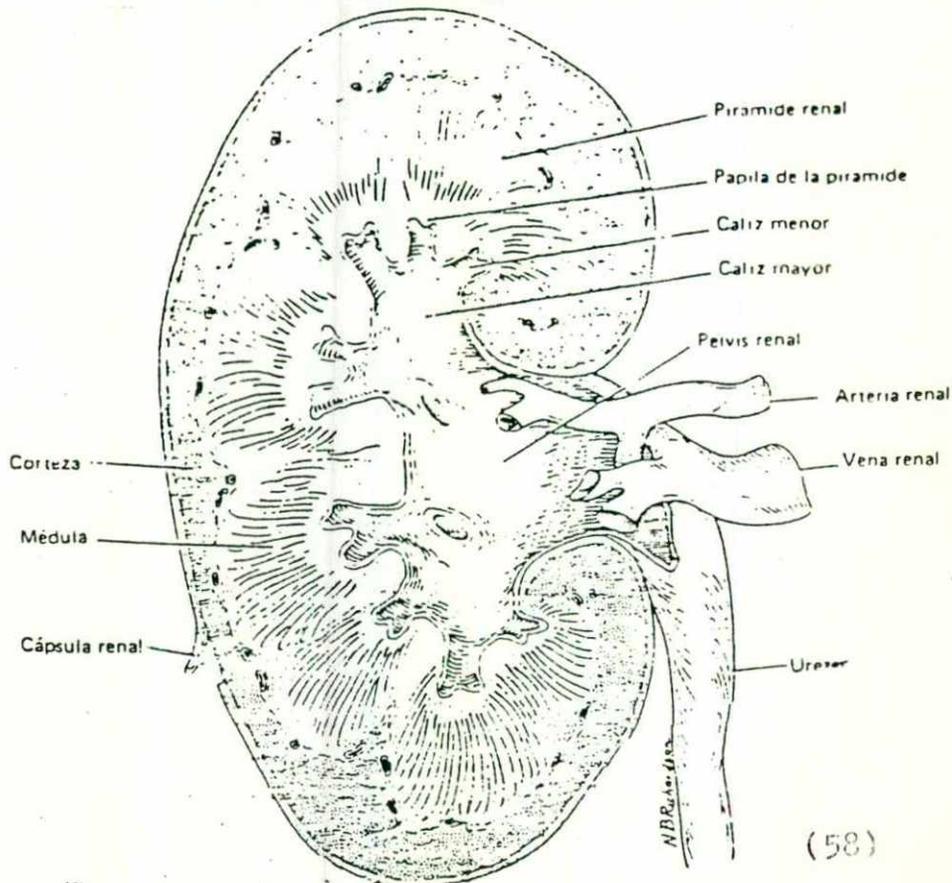
2.-**CAPSULA ADIPOSITA.** Es una masa de tejido adiposo que rodea la cápsula renal, protege el riñón contra el trauma y lo sostiene firmemente en su lugar en la cavidad abdominal (58).

3.-**FASCIA RENAL.** Es una capa delgada de tejido conjuntivo fibroso, que ancla a los riñones a sus estructuras circundantes y a la pared abdominal (58).

III.V.II ANATOMIA INTERIOR

Al realizar un corte longitudinal de un riñón se observa un área exterior rojiza, llamada **CORTEZA**, y una región interior café oscuro denominada **MEDULA**. Dentro de la médula hay entre 8 Y 10 estructuras triangulares, estriadas llamadas **PIRAMIDES RENALES O MEDULARES**. La corteza y las pirámides renales juntas contituyen **EL PARENQUIMA DEL RIÑÓN** (figura10)

FIGURA 10. SECCION LONGITUDINAL A TRAVES DEL RIÑÓN DERECHO QUE ILUSTR LA ANATOMIA INTERIOR



El parénquima de cada riñón consta de aproximadamente un millón de unidades microscópicas denominadas NEFRONES, conductos colectores y su aporte correspondiente. Los NEFRONES son la unidad funcional del riñón, forman la orina y regulan la composición de la sangre. Esencialmente, cada nefrón es un tubo renal más su aporte sanguíneo correspondiente, debido a que los nefrones son responsables de la remoción de desechos de la sangre y la regulación de su contenido líquido y electrolítico están abundantemente abastecidos por vasos sanguíneos.

Las dos arterias renales transportan a los riñones alrededor de la cuarta parte de la sangre total que sale del corazón, en esta forma aproximadamente 1,200 mililitros de sangre pasan a través de los riñones cada minuto. Antes o inmediatamente después de su entrada a través del hilio, la arteria renal se divide en varias ramas que penetran al parénquima y pasan entre las pirámides renales, las divisiones posteriores de las ramas producen una serie de arterias intratubulares, éstas entran a la corteza y se dividen en arteriolas aferentes. Una arteriola aferente se divide y distribuye en cada cápsula glomerular denominada el glomérulo, los capilares glomerulares se reúnen luego para formar una arteriola eferente, **esta situación es única porque la sangre generalmente fluye de los capilares por vénulas y no por arteriolas**. Cada arteriola aferente se divide para formar una segunda red de capilares, denominadas peritubulares; estos surten a los túbulos renales y finalmente se reúnen para formar venas intralobulares. La sangre luego drena a través de las venas, corriendo entre las pirámides y abandonando el riñón por una vena renal que se encuentra en el hilio.

La provisión nerviosa de los riñones se deriva del plexo renal del sistema vegetativo. Los nervios del plexo acompañan a las arterias renales y sus ramas se distribuyen en los vasos. Debido a que los nervios son vasomotores, regulan la circulación de la sangre en el riñón, regulando los diámetros de los vasos sanguíneos. Las partes del nefrón son:

CAPSULA GLOMERULAR (DE BOWMAN)

Se localiza en la corteza del riñón, su parte interior consta de un epitelio escamoso simple que rodea una red capilar denominada GLOMERULO, un espacio separa la pared interior de la exterior, la cual está compuesta de epitelio escamoso simple (este tipo de epitelio ofrece mínima resistencia para

el paso de las moléculas) así pues la cápsula glomerular junto con el glomérulo se denomina **CORPUSCULO RENAL**. El agua y los solutos se filtran fácilmente a través de la pared interna de la cápsula glomerular y pasan al espacio entre las paredes interior y exterior. De aquí el líquido drena hacia el tubo renal que está subdividido en las siguientes secciones (58).

TUBO CONTORNEADO PROXIMAL

Es la primera sección del tubo renal, se localiza en la corteza y se encuentra muy cerca de su origen en la cápsula glomerular. La pared de este tubo consta de un epitelio cuboidal con microvellosidades lo cual aumenta la superficie para reabsorción y secreción (58).

RAMA DESCENDENTE DE HENLE

Es la segunda sección del tubo renal, penetra en la médula y consta de epitelio escamoso (58).

ASA DE HENLE

Es la continuación de la rama descendente de Henle, tiene forma de U.

RAMA ASCENDENTE DE HENLE

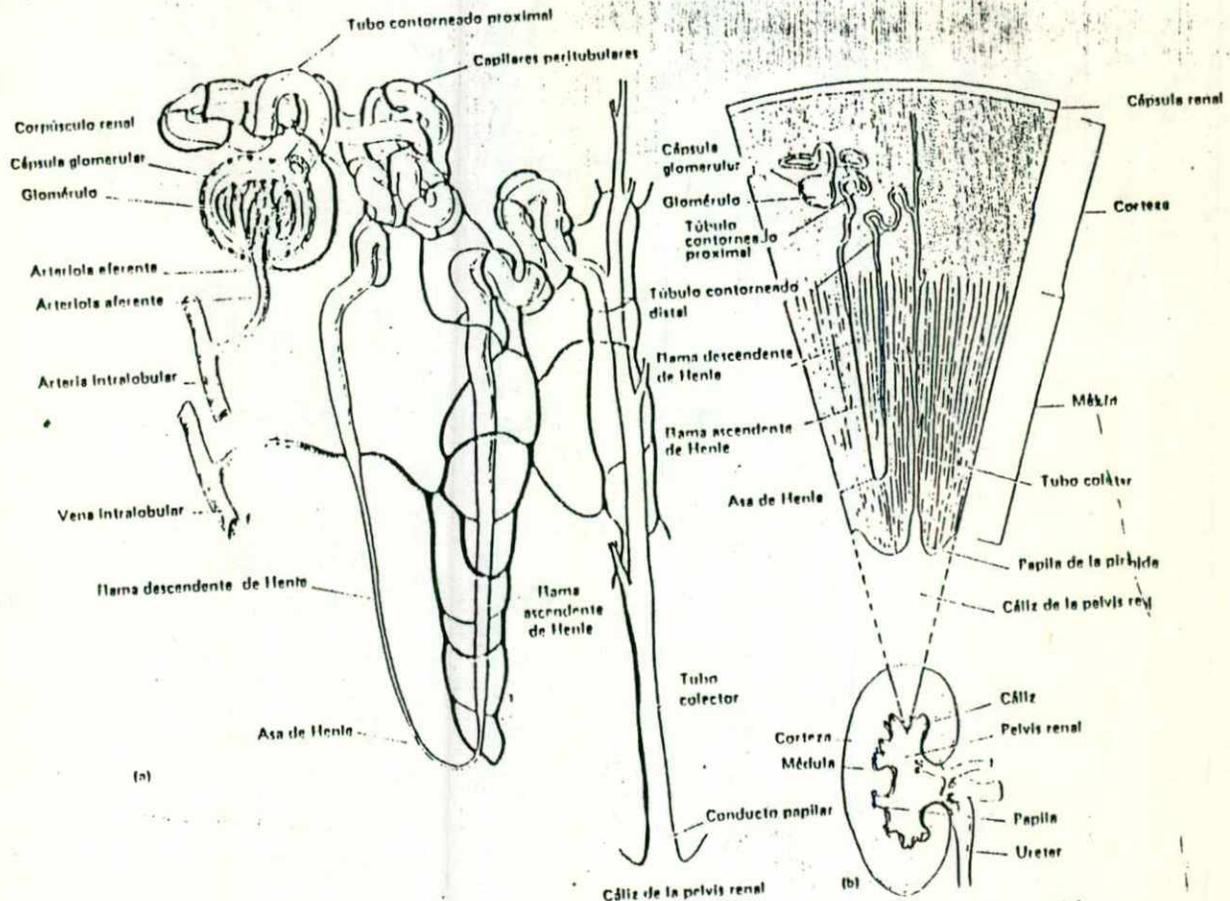
Se forma a partir de el asa de Henle. A medida que el tubo se endereza aumenta de diámetro y asciende hacia la corteza. Consta de epitelio cuboidal y columnar (58).

TUBO CONTORNEADO DISTAL

En la corteza de nuevo el tubo se vuelve a contornear. En razón de su distancia del punto de origen en la cápsula glomerular a esta sección se le da el nombre de distal. Al igual que el túbulo proximal, las células de esta sección son cuboidales con microvellosidades. El tubo distal termina desembocando en un tubo colector recto. En la médula los tubos colectores reciben los tubos distales de varios nefrones. Pasan a través de las pirámides renales y se abren en los cálices de la pelvis a través de series de conductos papilares (58).

En el interior del riñón hay una cavidad grande denominada **PELVIS RENAL** cuyo borde está dividido en forma de cáliz formando las denominadas **CALICES MAYORES** y **MENORES**. Cada cáliz mayor recibe la orina de los conductos colectores. De cada cáliz la orina drena en el cuerpo de la pelvis y a través del uréter.(58).

FIGURA 11. NEFRON (A) APARIENCIA MICROSCOPICA DE UN NEFRON AISLADO. (b) POSICION DE UN NEFRON EN RELACION CON LA CORTEZA Y LA MEDULA



III.V.III FISILOGIA RENAL

La labor más importante del sistema urinario la realizan los nefrones, las otras partes del sistema son generalmente vías de paso o depósitos. Los nefrones llevan a cabo tres funciones importantes:

- 1.- Controlan la concentración y el volumen de la sangre removiendo cantidades seleccionadas de agua y solutos.
- 2.- Contribuyen a regular el pH de la sangre.
- 3.- Remueven algunos tipos de desechos tóxicos de ella.

A medida que los **nefrones desempeñan estas actividades, remueven** muchos materiales de la sangre, regresan aquellos que el cuerpo requiere y eliminan los restantes. Los materiales eliminados en conjunto se denominan orina. Un buen sistema para entender como los nefrones llevan a cabo las funciones es seguir la formación de la orina a partir del corpúsculo renal hasta los conductos colectores, aunque los conductos o tubos colectores no son parte del nefrón, toman parte en la formación de la orina. La formación de la orina requiere tres procesos principales:

- 1.- Filtración glomerular
- 2.- Reabsorción tubular
- 3.- Secreción tubular

III.V.III.I FILTRACION GLOMERULAR

Es el primer paso en la formación de la orina, entendiéndose por filtración el paso forzado por una presión exterior de líquidos y sustancias disueltas a través de una membrana, este fenómeno se presenta en el corpúsculo renal. Cuando la sangre entra al glomérulo la presión sanguínea obliga el paso del agua y los componentes disueltos de la sangre, a través de las paredes capilares y de la pared interna de la cápsula glomerular. A este líquido resultante se denomina filtrado. En una persona sana el líquido consta de todos los materiales presentes en la sangre, excepto las células, los elementos figurados y las **proteínas**, que son demasiado grandes para pasar a través de las paredes capilares(58).

(CUADRO 1) COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES DE SOLUTOS PLASMA, FILTRADO Y ORINA

SUBSTANCIA	PLASMA	FILTRADO	ORINA
Sodio (mmol/l)	0.3	0.3	0.35
Potasio (mmol/l)	0.02	0.02	0.15
Cloro (mmol/l)	0.37	0.37	0.60
Sulfato (mmol/l)	0.002	0.002	0.18
Glucosa (mg/dl)	0.01	0.01	0.0
Amoniaco (mg/dl)	0.001	0.001	0.04
Urea (mg/dl)	0.03	0.03	2.0
Creatinina (mg/dl)	0.001	0.001	0.075
Proteína (mg/dl)	8000	15	0.0

(58).....

III.V.III.II REABSORCION TUBULAR

La cantidad del filtrado que fluye en todos los corpúsculos renales en ambos riñones en cada minuto, se denomina tasa de filtración glomerular. En un adulto sano es de 125 ml por minuto. Pero a medida que el filtrado pasa a través de los túbulos renales es reabsorbido hacia la sangre a una tasa de 124 ml por minuto y por ello sólo alrededor de 1 a 3 % del filtrado sale del cuerpo. El regreso del filtrado hacia la sangre se denomina reabsorción tubular, la cual se realiza por las células epiteliales a lo largo del túbulo renal, es un proceso muy selectivo. Sólo cantidades específicas de sustancias determinadas se reabsorben, dependiendo de las necesidades corporales en un momento dado. Los materiales que son reabsorbidos son agua, glucosa, aminoácidos, proteínas (que hayan pasado en el filtrado), iones como: sodio, potasio, calcio, cloro, bicarbonato y ácido úrico (58).

III.V.III.III SECRECION TUBULAR

Es el tercer proceso que toma parte en la formación de la orina, el cual agrega materiales al filtrado como son potasio, iones hidrógeno, amoníaco, creatinina. Además de eliminar sustancias tóxicas del organismo controla el pH sanguíneo. **La albúmina, que es un constituyente normal del plasma no aparece en la orina porque las partículas son demasiado grandes para pasar a través de los poros de las paredes capilares.** La presencia de albúmina en la orina se llama ALBUMINURIA, indica aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular, las condiciones que producen albuminuria son la lesión de la membrana glomerular como resultado de alguna enfermedad, el aumento de la presión sanguínea, la irritación de las células renales, por sustancias bacterianas, éter y metales pesados (58).

III.VI CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA NEFROPATIA LUPICA DE LA OMS

I RIÑON NORMAL

Con el microscopio óptico, electrónico e inmunofluorescencia, no se observa hiper celularidad mesangial, no existen depósitos de antígeno-anticuerpo, no se observa engrosamiento de la membrana basal capilar y membrana epitelial, no se observa formación de medias lunas fibroepiteliales en el espacio de Bowman (figura 12)(39,65).

II GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL O MESANGIOPATICA

SUBGRUPO 1A: No se demuestran alteraciones histológicas en microscopía de luz, pero la inmunofluorescencia revela depósitos de inmunoglobulinas y complemento de localización puramente mesangial.

SUBGRUPO 1B: Muestra hiper celularidad moderada e irregular segmentaria, focal o difusa en el mesangio y depósitos de inmunorreectores en estas áreas. La frecuencia de este tipo es del 20 al 40 %, con ausencia de cuadro clínico, es rara la hipertensión arterial, las pruebas de función renal son normales, si están presentes la hematuria, leucocituria y proteinuria, son mínimas, la evolución de la nefropatía mesangial es por lo general estable (19,56).

III GLOMERULONEFRITIS FOCAL O SEGMENTARIA

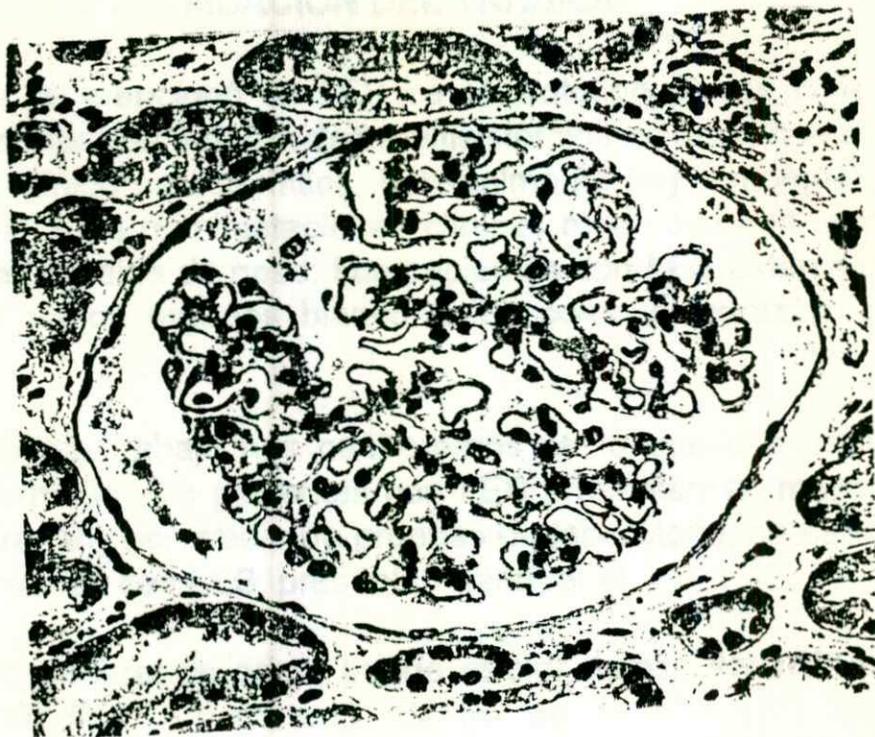
En esta variedad, además de los cambios mesangiales, menos del 50 % de los glomérulos presentan lesiones segmentarias con proliferación intra y extracapilar, necrosis, depósitos subendoteliales y mesangiales, además de cambios extraglomerulares habitualmente moderados. La inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales difusos y subendoteliales segmentarios (figura 13)(19,56,61).

Las alteraciones del sedimento urinario existen desde el inicio en más de la mitad de los casos y la proteinuria es aún más frecuente, sin embargo, sólo un pequeño grupo presenta síndrome nefrótico o disminución ligera de la función renal. En la evolución a largo plazo la mayoría de los pacientes persisten con proteinuria mínima (19).

FIGURA 12. GLOMERURO NORMAL



FIGURA14. GLOMERULO DAÑADO TIPO V



Se habla de microalbuminuria cuando la excreción de albúmina en la primer micción matutina es igual o menor a 200 mg/L.

A la fecha, la NEFROPATIA LUPICA se ha tratado con la combinación de los siguientes fármacos: PDN,CFM, AZT,CLQ, teniendo éxito tanto en la clínica como en el laboratorio, además la ventaja que ofrece el uso combinado de los fármacos anteriores, es el utilizar menos dosis de PDN, los tratamientos son por menos períodos de tiempo y se evaden los efectos colaterales tan temidos; la calidad de vida de pacientes con LES que presentan daño renal con la terapia antes mencionada se mejora en un 100%, siempre y cuando se lleve el tratamiento adecuadamente y se vigile de manera constante la excreción de albúmina en orina, ya que no se debe de perder de vista que la presencia de albúmina, aún en pequeñas cantidades (MICROALBUMINURIA), cabe recordar que la prueba de microalbuminuria por su alta sensibilidad puede ayudar a evaluar a los pacientes con LES en la evolución del daño renal y control del tratamiento y en todo momento se deberá de considerar la microalbuminuria como un marcador oculto de NEFROPATIA LUPICA. (2)

V. OBJETIVOS

V.I OBJETIVO GENERAL

Realizar la prueba de microalbuminuria a pacientes con LES, tratados con prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y cloroquina; cuyas pruebas fisicoquímicas urinarias son negativas.

V.II OBJETIVOS PARTICULARES

V.II.I Observar el sedimento urinario de las muestras de los pacientes con LES; tratando de cotejar la lectura del mismo con el valor dado de microalbuminuria.

V.II.II Determinar si en el presente trabajo, la edad de la población estudiada con LES tiene alguna relación con el valor de microalbuminuria.

V.II.III Determinar si el período de evolución con LES tiene alguna relación con la presencia de microalbuminuria.

V.II.IV Observar si hubo alguna variación significativa en los datos de microalbuminuria en la población que, durante la etapa de estudio se presentaron en período de gestación.

V.II.V Determinar si existe relación significativa entre la combinación de los tratamientos administrados y el valor obtenido de microalbuminuria.

V.II.VI Determinar en la población estudiada (LES) con daño renal manifestado por la excreción de albúmina, si esto ha sido motivo de invalidez temporal o permanente.

VI. MATERIAL Y METODOLOGIA

VI.I SELECCION DE LA POBLACION

******* En el grupo problema se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES, de acuerdo a los criterios de la American Rheumatism Association, del sexo femenino, en edades comprendidas entre 12 y 47 años tratadas con PDN, AZT, CFM Y CLQ , que presentan la prueba de físicoquímica urinaria normal.

******* En el grupo control se incluyeron pacientes sanas, sin diagnóstico previo de alguna enfermedad (daño renal, hipertensión, diabetes) del sexo femenino, en edades comprendidas entre 12 y 47 años de edad.

VI.II TIPO DE MUESTRA

******* Del grupo problema se obtuvo la primer micción matutina (chorro medio), en tres ocasiones y en ausencia de período menstrual.

******* Del grupo control se obtuvo la primer micción matutina (chorro medio), y en ausencia de período menstrual.

******* Controles negativos: Agua destilada.

Controles positivos: solución de albúmina de: 10 mg/L, 20 mg/L, 40 mg/L,
50 mg/L, 100 mg/L.

VI.III. MATERIAL

*******Tiras reactivas para análisis inmunosorbente ligado a enzimas en fase sólida (ELISA) para la determinación de microalbuminuria (Micral-Test).

Boehringer Mannheim.

Catálogo 1215906. Lote 28367533.

Significado del acrónimo ELISA

E=Enzima

L=Linked

I=Inmuno

S=Sorbente

A=Assay

VI.IV EQUIPO

- *** Cronómetro.
- *** Centrífuga.
- *** Microscopio de campo claro, portaobjetos, cubreobjetos, perillas.
- *** Tubos de ensayo 13x100.
- *** Gradillas

VI.V PREPARACION DE LA MUESTRA.

Se coloca la muestra en 2 tubos de ensayo de 13 X 100, uno de los cuales se centrifugará durante 5 minutos a 2500 r.p.m. Después de este tiempo de centrifugación se decanta y el sedimento sera leído en microscopio de campo claro, con objetivo de 40 x. La lectura se realiza colocando una gota del sedimento urinario sobre una laminilla y cubriendolo posteriormente con portaobjetos.

La muestra contenida en el tubo restante se utilizará para realizar directamente la prueba de microalbuminuria.

VI.VI METODOLOGIA

El enzimoimmunoanálisis para la determinación de microalbuminuria emplea anticuerpos y antígenos marcados con enzimas, es una metodología sencilla y económica, lo cual ha llevado al desarrollo reciente de numerosos enzimoimmunoanálisis, muchos de los cuales son especialmente adecuados para su utilización en laboratorios pequeños y en países en desarrollo (33).

La metodología se basa en un principio inmunoquímico (enzimoimmunoanálisis heterogéneo en fase sólida). En esta metodología la reacción depende del hecho de que los anticuerpos o el antígeno se pueden ligar a una enzima, reteniendo el complejo formado tanto la actividad inmunológica como la enzimática.

En este tipo de ensayo, el antígeno o anticuerpo se adosa usualmente a un soporte de FASE SOLIDA para facilitar la separación de los reactivos libres y combinados, en el caso de este ensayo la albumina esta adosada a la fase solida, la cual dará la reacción cromógena.

Se ha hallado que antígenos y anticuerpos se pueden unir covalentemente al material particulado, tal como la celulosa y poliacrilamida; una parte esencial de este ensayo es la enzima-anticuerpo que se conjuga con el antígeno (albúmina de los pacientes con LES), la enzima usada fué la beta galactosidasa. Es necesario que la enzima tenga actividad elevada, sea económica y obtenible en forma pura, y que posea una reacción con el sustrato fácilmente medible. Las enzimas consideradas hasta ahora más satisfactorias son la peroxidasa de rábano picante, glucosa oxidasa, beta galactosidasa y fosfatasa alcalina. (33).

En este trabajo las muestras estudiadas (población con LES y población sana), se pasan por una zona de la columna , que contiene un complejo anticuerpo-enzima (anti-albumina -beta-galactosidasa), la albúmina presente en las muestras (antígeno) se fija específicamente a este complejo, el exeso del complejo se detiene por una zona interceptora que contiene albúmina humana inmovilizada. De manera que sólo el conjugado cargado con albúmina de los pacientes con LES alcanza la zona reactiva. Ahí la enzima del conjugado reacciona con el sustrato (albúmina inmovilizada) formando un colorante rojo (para la enzima usada, se emplea como cromógeno el o-nitrofenil-b-D-galactopiranósido), la reacción se ve finalizada al cabo de 5 minutos dando una coloración, la cual es directamente proporcional a la cantidad de albúmina presente. La lectura final de la reacción se realiza visualmente , haciendo la comparación contra una carta de colores que marca el fabricante (62).

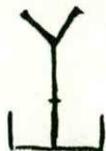
FIGURA 15
ESQUEMATIZACION DE LA PRUEBA DE MICROALBUMINURIA



BETA-GALACTOSIDASA
ENZIMA



ANTICUERPO
ANTI-ALBUMINA



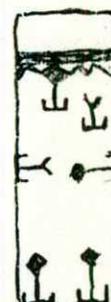
COMPLEJO
ENZIMA ANTICUERPO



ALBUMINA DE PACIENTES
ANTIGENO



ALBUMINA INMOVILIZADA
(SUSTRATO-CROMOGENO)



REACCION

VII. RESULTADOS Y DISCUSION

Para el estudio que avala este trabajo (MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR OCULTO DE NEFROPATIA LUPICA), se eligió una población de 28 pacientes del sexo femenino, de diferentes edades, con diferente período de evolución, sometidas a diferentes terapias farmacológicas y con tres actividades (amas de casa, profesionales y estudiantes) con diagnóstico de LES establecido bajo los criterios de la American Rheumatism Association. Se eligió un grupo de personas sanas semejante en todas las características anteriores, considerándose a este grupo como control negativo y punto de referencia para dar un resultado como positivo o negativo.

** Para la población elegida N=28 como controles negativos (población sana), se obtuvieron los siguientes resultados:

N=15 positivo, con una media de 11.3 mg/L microalbuminuria (53.57 %)

N=13 negativo, con una media de 0.0 mg/L microalbuminuria (46.42 %)

Media poblacional = 6.07 mg/l (ver gráfica 1,2; cuadro 2,3).

Comparativamente en el grupo de pacientes N=28 con diagnóstico de LES se obtuvieron los siguientes resultados:

N=18 positivo, con una media de 35.1 mg/L microalbuminuria (64.29 %)

N=10 negativo, con una media de 8.6 mg/L microalbuminuria (35.71 %)

Media poblacional= 25.64 mg/L (ver gráfica 3,4; cuadro2,3,4)

De los pacientes con LES, se tomaron como negativos los valores obtenidos de microalbuminuria menores o iguales a 11.3 mg/L, tomando como base que la población sana presentó valores de 0 a 11.3 mg/L; por lo que se puede considerar que en este momento de su evolución, los pacientes que están dentro de este intervalo se encuentran bajo control de la afección renal. En los pacientes con LES no se encontró alguna característica distintiva entre el grupo negativo y positivo, de manera que se pudiera agrupar por algún dato específico a la población entre uno y otro grupo. Es decir, lo único que agrupa a los pacientes como negativos o positivos son los valores obtenidos de microalbuminuria (ver cuadro2).

** Se analizó el sedimento urinario del total de las dos poblaciones estudiadas (sana y LES), tratando de encontrar alguna alteración significativa entre una y otra población, se buscó intencionadamente en la población con LES la presencia de hematíes, leucocitos, cilindros y células renales no encontrando ninguna variación significativa en el estudio del sedimento urinario entre la población problema (LES) y control (ver cuadro 5,6).

** Las edades del grupo de estudio oscilaron entre 12 y 47 años, con una media de 25.64 años; como se pudo observar en la gráficas anteriores se analizó si la edad pudiera ser un factor que afectara los resultados, como podría suponerse; sin embargo, se encontró que la edad en el presente trabajo no es un factor que altere el resultado de microalbuminuria, es decir no existe una relación directa entre edad y daño renal (microalbuminuria). (ver gráfica 5,6,7.cuadro 9,10,11,12,13,14)

** Se podría pensar que el LES por ser una enfermedad crónica, multisistémica degenerativa, a mayor tiempo de evolución, se podría esperar mayor daño, en este caso renal, sin embargo, de acuerdo a lo observado y a los resultados obtenidos se puede concluir que el período de evolución de los pacientes estudiados no es suficiente para alterar la función renal, de manera que se pudiera evaluar con la prueba de microalbuminuria (ver gráfica 8,cuadro2).

** Del grupo de pacientes con LES, durante el período de estudio se encontraron 5 en período de gestación. Se ha descrito en la literatura que dicho estado exacerba al LES. A este grupo de pacientes se les buscó intencionadamente algún dato en la excreción de microalbuminuria y sedimento urinario que pudiera justificar el dato anterior, como se puede constatar en los resultados obtenidos en las gráficas anteriores no se encontró alteración significativa en ninguno de los dos parámetros analizados, ya que los valores obtenidos de microalbuminuria oscilan entre 17 y 73 mg/L, con una media de 40 mg/L y aunque este grupo no cae dentro del intervalo establecido como negativo, tampoco el resultado se altera de manera que se pueda decir que exista por su estado un compromiso renal (ver cuadro 7).

** En este trabajo, se han mencionado los fármacos con los que los pacientes están en control, sin embargo No fue posible hacer grupos con tratamientos exclusivos. Estos varían como se puede constatar en las gráficas anteriores, lo que confirma que no existe un tratamiento único y que el comportamiento del LES es individual, lo mismo que el tratamiento administrado; por lo cual no fué posible hacer agrupaciones ni con la edad, evolución y ocupación. El LES es tan individual como el tratamiento mismo (ver cuadro 2,8,9,10,11,12,13,14).

** De la población estudiada con LES se realizaron tres grupos de acuerdo a las actividades: amas de casa, profesionales, estudiantes, analizando los datos del trabajo en forma individual de acuerdo a la agrupación anterior se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 3.

OCUPACION	N	ALBUMINA mg/L	EDAD AÑOS	EVOLUCION AÑOS
Amas de casa	10	33.6	33.4	5.0
Profesionales	10	30.0	23.8	4.9
Estudiantes	8	11.5	18.1	1.8

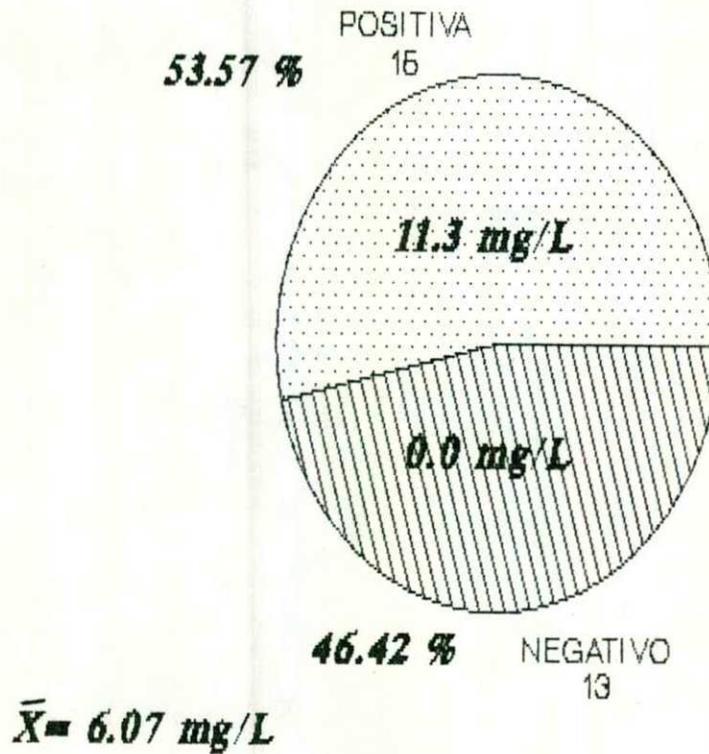
Al agrupar a los pacientes de esta forma, se puede observar que el período de evolución, la edad y el valor de microalbuminuria, es mayor en las amas de casa y menor en estudiantes; los datos de las profesionales están muy cercanos a las de las amas de casa. Sin embargo, se debe recordar que los resultados definitivos son los obtenidos en forma total y que la población estudiada (grupos) son muy pequeños para considerar este dato como definitivo. Para ello es necesario hacer el estudio con una población mayor (ver cuadro 9,10,11,12,13,14).

** En la población estudiada se pudo observar que el tiempo de evolución de LES (2 meses a 19 años), no ha sido motivo de invalidez y que el grupo en su totalidad se mantiene activo (ver gráfica 8,9; cuadro 2,14,15).

** Aunque el enfoque de este trabajo no fué el estudio de gestas y abortos en pacientes lúpicas, cabe mencionar que el total de la población N=28, n=16 han tenido gestas de las cuales 5 presentaron abortos, 3 bajo el diagnóstico de LES (ver cuadro 16,17).

(GRAFICA 1)

MICROALBUMINURIA EN LA POBLACION SANA



(GRAFICA 2)

MICROALBUMINURIA EN LA POBLACION SANA

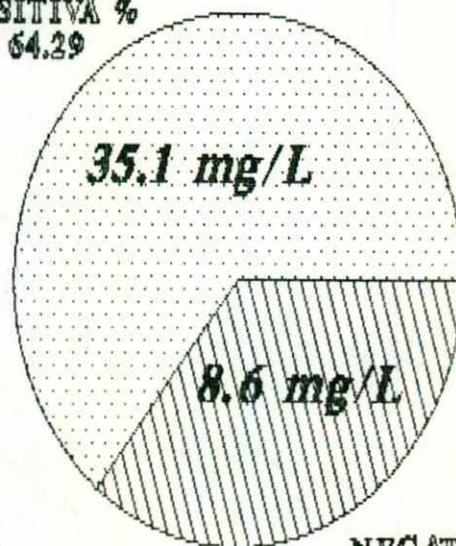
	<i>POSITIVO</i>	<i>NEGATIVO</i>
<i>N</i>	<i>15</i>	<i>13</i>
<i>%</i>	<i>53.57</i>	<i>46.42</i>
<i>PROMEDIO DE LA M.A. EN ORINA</i>		
<i>mg/L</i>	<i>11.3</i>	<i>0.0</i>

CONTROLES NEGATIVOS

(GRAFICA 3)

MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON LES

POSITIVA %
64.29

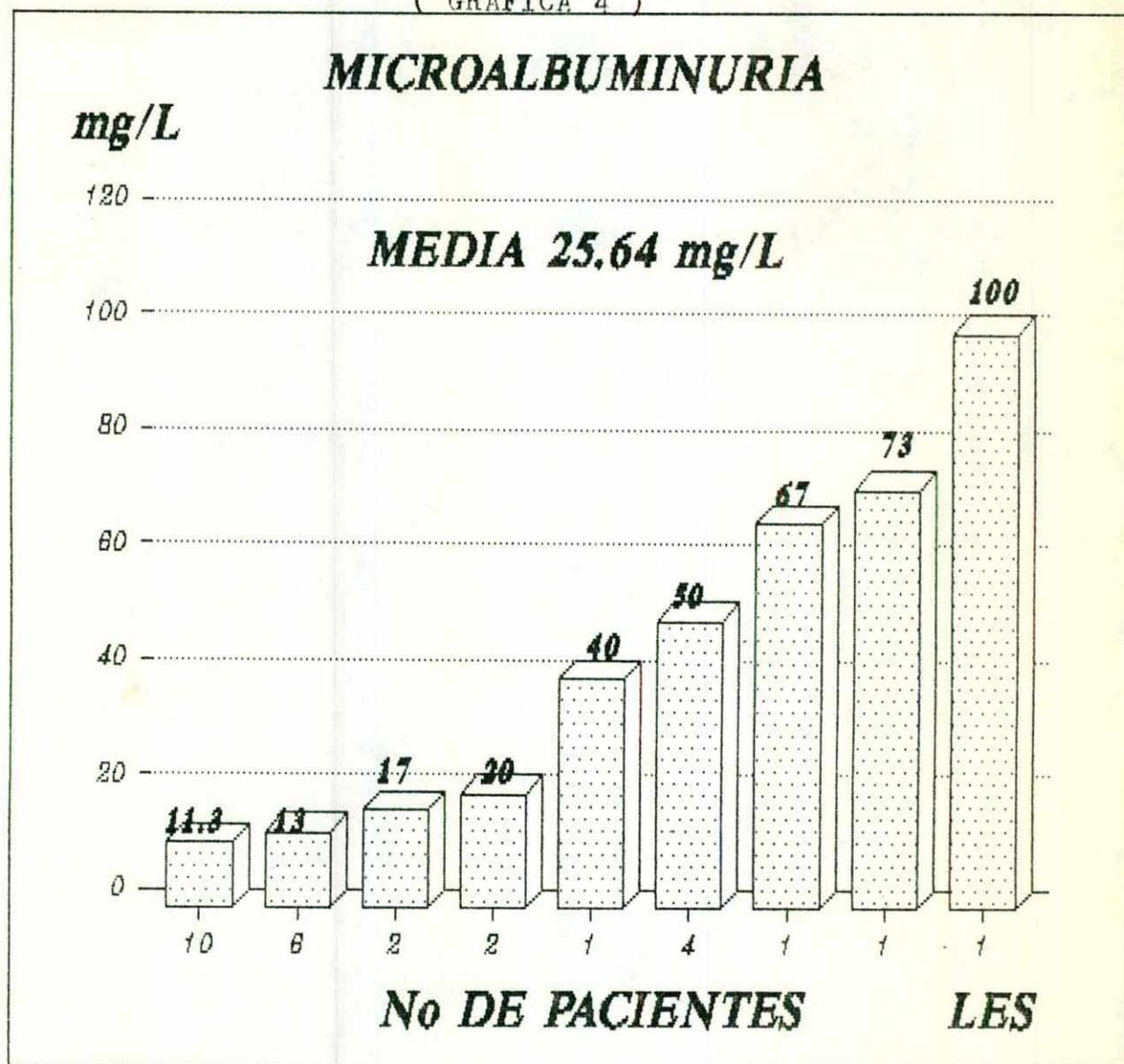


NEGATIVA %
35.71

%

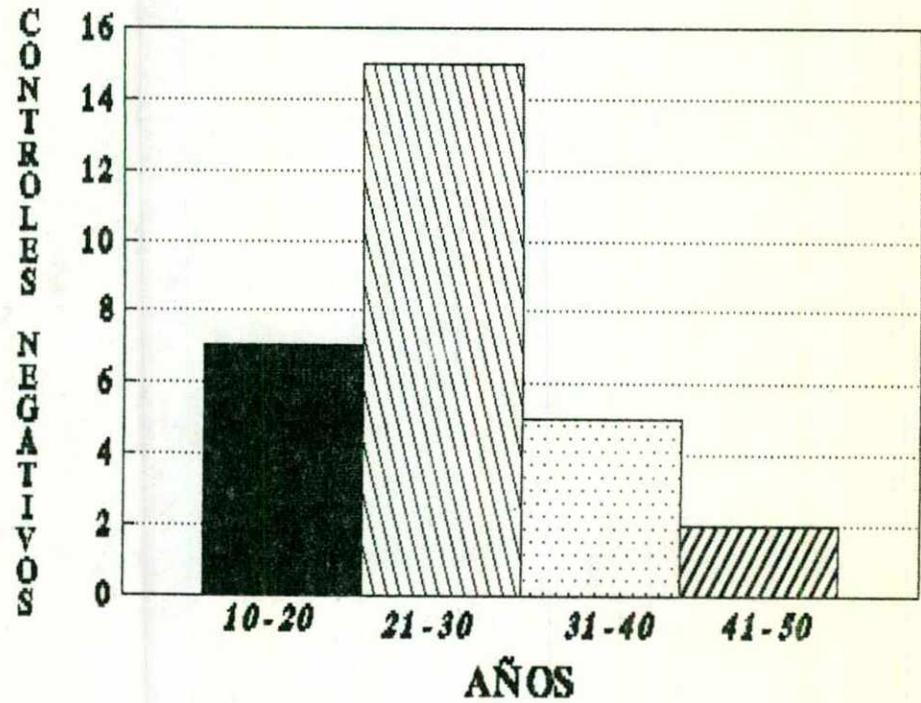
$\bar{X} = 25.64 \text{ mg/L}$

(GRAFICA 4)



(GRAFICA 5)

GRUPOS ETARIOS MICROALBUMINURIA

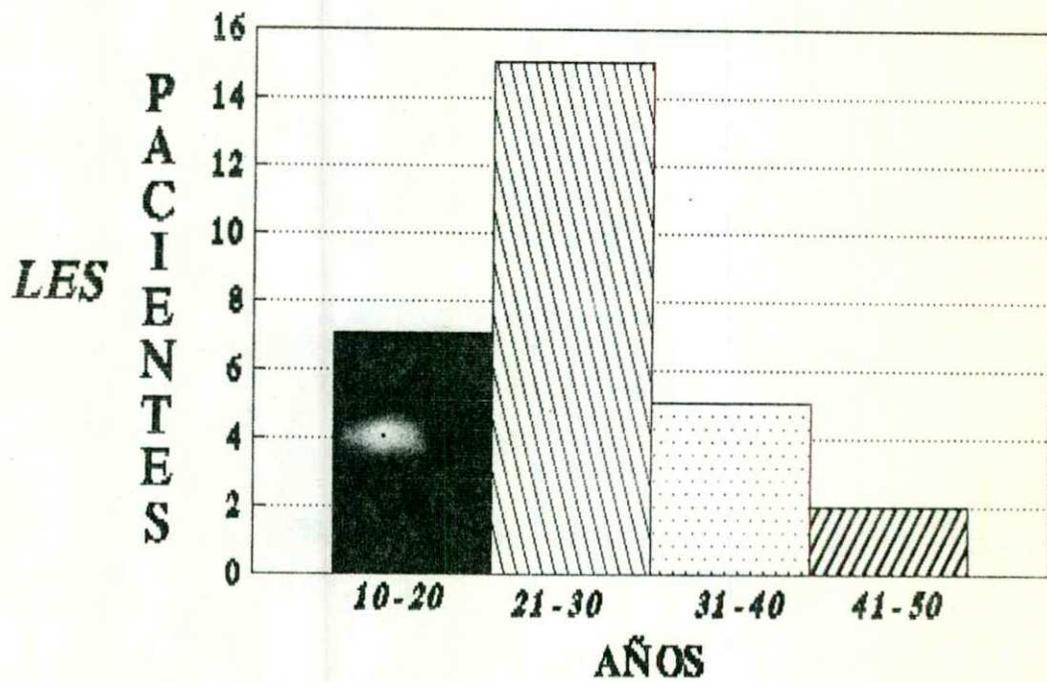


N=28

AÑOS
 $\bar{x}=25.6$

(GRAFICA 6)

GRUPOS ETARIOS MICROALBUMINURIA

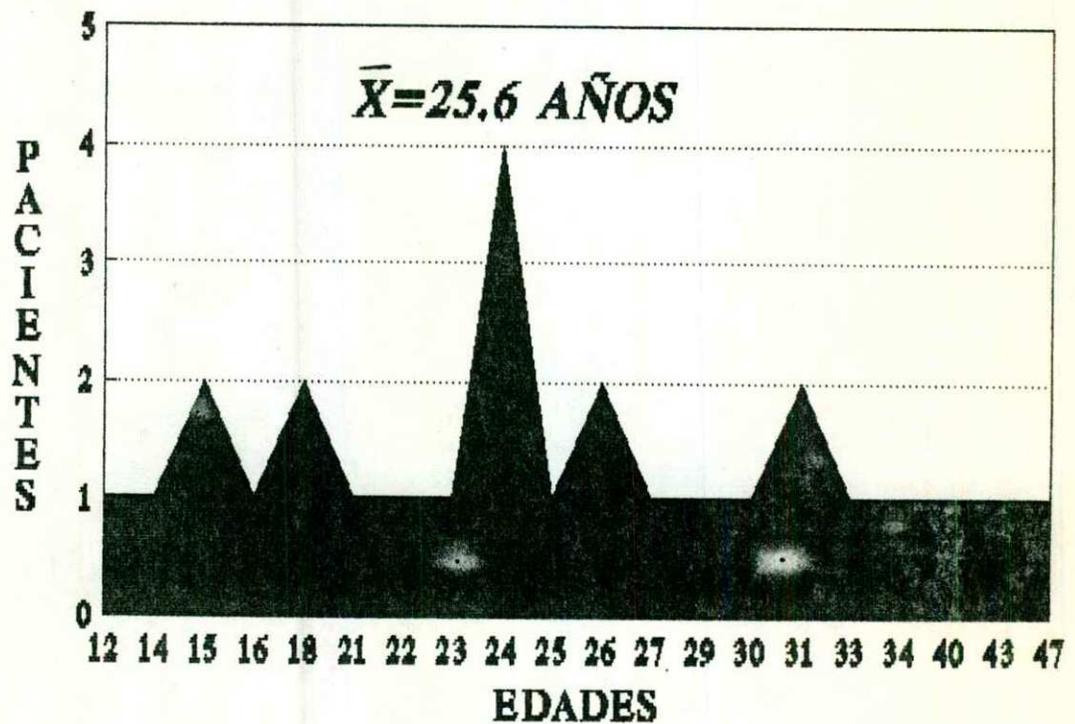


N=28

$\bar{x}=25.6$

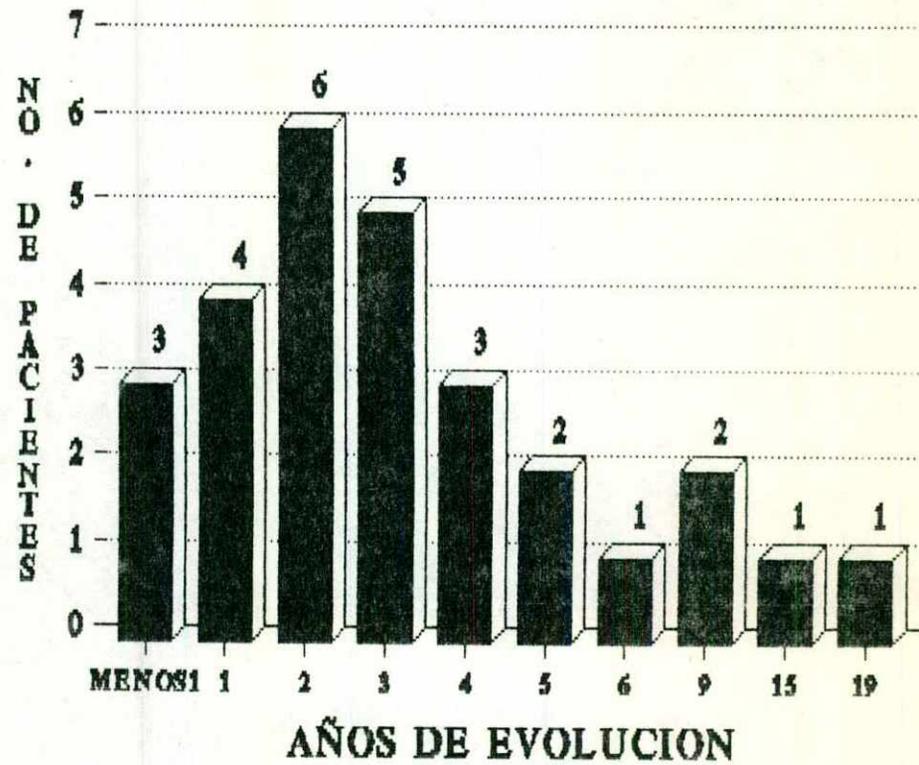
(GRAPICA 7)

FRECUENCIA DE EDADES EN PACIENTES CON LES



(GRAPICA 8)

AÑOS DE EVOLUCION

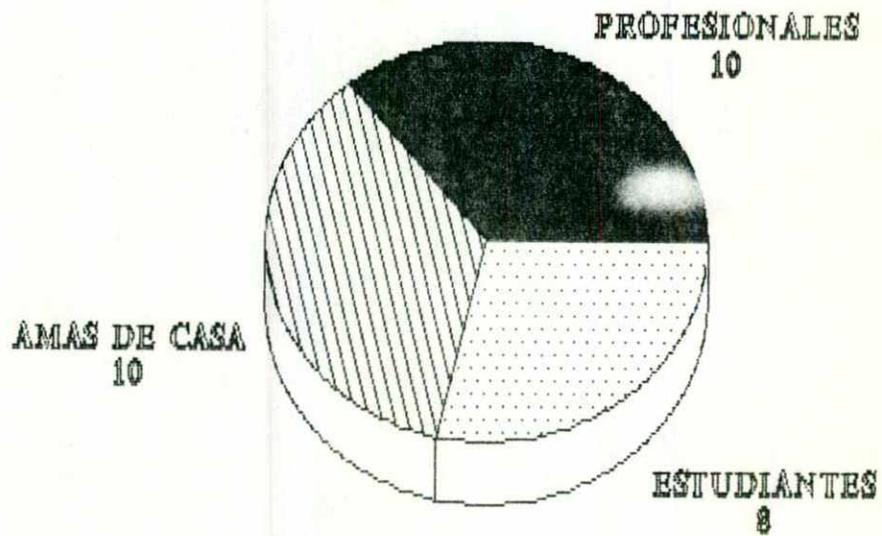


LES

$\bar{X} = 3.9$ AÑOS

(GRAFICA 9)

LES OCUPACIONES



MICROALBUMINURIA

(CUADRO 2)

A. DATOS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LES

No	Edad	Actividad	Evolución	Microalb	Tratamiento
1	22	profesional	6 años	20 mg/L	PDN,AZT,CF,CLQ
2	15	estudiante	3 meses	10 mg/L	PDN,AZT,CLQ
3	18	estudiante	2 años	13 mg/L	AZT,CF,CLQ
4	31	ama de casa	11 años	17 mg/L	PDN,AZT
5	33	ama de casa	1 año	10 mg/L	PDN,AZT,CF,CLQ
6	47	ama de casa	3 años	10 mg/L	CLQ.
7	27	profesional	2 años	10 mg/L	CF,CLQ.
8	23	profesional	15 años	50 mg/L	PDN,AZT,CLQ
9	24	profesional	1 año	10 mg/L	PDN,AZT,CLQ
10	12	estudiante	1 año	13 mg/L	PDN,AZT,CLQ
11	34	estudiante	2 años	3 mg/L	AZT,CF,CLQ
12	30	ama de casa	1 año	10 mg/L	PDN,AZT,CLQ
13	33	ama de casa	5 años	50 mg/L	PDN,CLQ
14	23	ama de casa	3 años	100 mg/L	AZT,CF,CLQ
15	40	ama de casa	2 años	3 mg/L	CLQ
16	24	profesional	3 años	50 mg/L	AZT,CF,CLQ
17	29	ama de casa	19 años	50 mg/L	PDN,CLQ
18	15	estudiante	2 años	13 mg/L	CLQ
19	21	estudiante	3 años	17 mg/L	PDN,AZT,CF,CLQ
20	43	ama de casa	5 años	13 mg/L	PDN,AZT,CLQ
21	26	profesional	2 años	40 mg/L	PDN,AZT,CLQ
22	24	profesional	3 años	10 mg/L	PDN,AZT,CLQ
23	16	estudiante	4 años	10 mg/L	PDN,AZT,CLQ
24	24	profesional	9 años	13 mg/L	PDN,AZT,CF,CLQ
25	18	profesional	4 años	67 mg/L	PDN,AZT,CLQ
26	26	profesional	4 años	20 mg/L	PDN
27	14	estudiante	2 meses	13 mg/L	PDN,AZT,CF,CLQ
28	25	ama de casa	1 mes	73 mg/L	PDN,AZT,CLQ.

***El valor obtenido de microalbuminuria fue la media de tres determinaciones

CUADRO 3
RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS POBLACIONES ESTUDIADAS (PACIENTES CON LES Y POBLACION SANA)

PACIENTES CON LES

Amas de casa		n=10	
Profesionistas		n=10	
Estudiantes		n=8	
Población con gestas		16	
Población sin gestas		12	
Población con gestas que han tenido abortos		5	
N=5 Media de población en período de gestación		40	mg/L
Media de edad de la población estudiada		25.6	años
Media de período de evolución con LES		3.9	años
N=10 prueba negativa de microalbuminuria	35.71%	8.6	mg/L
N=18 prueba positiva de microalbuminuria	64.29%	35.1	mg/L
Media de la población total de microalbuminuria		25.64	mg/L

Medicamentos usados para su control

Prednisona (PDN)
 Ciclofosfamida (CFM)
 Azatioprina (AZT)
 Cloroquina (CLQ)
 Acido acetil salicílico (AAS)

POBLACION SANA

N=13 prueba negativa de microalbuminuria	46.42%	0.0	mg/L
N=15 prueba positiva de microalbuminuria	53.57%	11.3	mg/L
Media de la población total		6.07	mg/L

NOTA: Los resultados obtenidos son medias de tres determinaciones, tanto en la población con LES como en la población sana.

(CUADRO 4)

**MICROALBUMINURIA
EN PACIENTES CON LES**

	<i>POSITIVO</i>	<i>NEGATIVO</i>
<i>LES</i>	<i>18</i>	<i>10</i>
<i>LES</i>	<i>35.1 mg/L</i>	<i>8.6 mg/L</i>
<i>LES</i>	<i>64.29 %</i>	<i>35.71 %</i>

(CUADRO 5)

SEDIMENTO URINARIO EN LA POBLACION SANA

CELULAS EPITELIALES : ALGUNAS
BACTERIAS : ESCASAS
LEUCOCITOS : DE 0 A 1 P/C
ERITROCITOS : DE 0 A 1 P/C
FILAMENTOS MUCOSOS : ESCASOS

(CUADRO 6)

SEDIMENTO URINARIO EN PACIENTES CON LES

• CELULAS	: ALGUNAS
CILINDROS	: HIALINOS DE 0 A 1 P/C
BACTERIAS	: ESCASAS
LEUCOCITOS	: DE 0 A 1 P/C
ERITROCITOS	: DE 0 A 1 P/C
FILAMENTOS MUCOSOS	: ESCASOS
CELULAS RENALES	: DE 0 A 1 P/C

(CUADRO 7)

MICROALBUMINURIA PERIODO DE GESTACION

mg/L SED.U MESES

17 NORMAL 8

20 NORMAL 7

40 NORMAL 3

50 NORMAL 3

73 NORMAL 4

$\bar{X} = 40$

L.E.S

(CUADRO 8)

FARMACOS ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES CON LES

N	mg/L	FARMACOS
11	27.82	PDN,AZT,CLQ
5	14.6	PDN,AZT,CLQ,CFM
4	41.5	AZT,CFM,CLQ
3	8.6	CLQ
2	50.0	PDN,CLQ
1	20.0	PDN
1	10.0	CFM,CLQ
1	17.0	PDN,AZT

MICROALBUMINURIA

(CUADRO 9)

MICROALBUMINURIA NEGATIVOS/LES

<u>EVOL</u>	<u>E</u>	<u>mg/L</u>	<u>FARMACOS</u>
* 2	15	10	PDN,AZT,CFM,CLQ
1	33	10	PDN,CFM,CLQ.
3	47	10	CLQ,
2	27	10	CFM,CLQ.
1	24	10	PDN,AZT,CLQ
2	34	3	AZT.CFM
1	30	10	PDN,AZT,CLQ
2	40	3	CLQ
3	24	10	PDN,AZT,CLQ
4	16	10	PDN.AZT.CLQ

*MESES

EVOL=EVOLUCION AÑOS,E=EDAD AÑOS,mg/L=MICROALBUMINURIA

(CUADRO 10)

MICROALBUMINURIA POSITIVOS/LES

<u>EVOL</u>	<u>E</u>	<u>mg/L</u>	<u>FARMACOS</u>
2	18	13	AZT,CFM,CLQ
1	12	13	PDN,AZT,CLQ
2	15	13	CLQ
5	43	13	PDN.CLQ
9	24	13	PDN.AZT,CFM,CLQ
* 2	14	13	PDN,AZT,CFM,CLQ
\bar{X}		13	

*MESES

EVOL=EVOLUCION AÑOS,E=EDAD AÑOS,mg/L=MICROALBUMINURIA

(CUADRO 11)

MICROALBUMINURIA POSITIVO/LES

<i>EVOL</i>	<i>E</i>	<i>mg/L</i>	<i>FARMACOS</i>
9	31	17	<i>PDN</i>
3	21	17	<i>PDN,CFM,CLQ</i>
\bar{X}		17	
6	22	20	<i>PDN,AZT,CFM</i>
4	26	20	<i>PDN,</i>
\bar{X}		20	

EVOL=EVOLUCION AÑOS,E=EDAD AÑOS,mg/L=MICROALBUMINURIA

(CUADRO 12)

MICROALBUMINURIA POSITIVO/LES

<i>EVOL</i>	<i>E</i>	<i>mg/L</i>	<i>FARMACOS</i>
2	26	40	PDN
\bar{X}		40	
15	23	50	PDN, AZT, CLQ
5	33	50	AZT, CLQ
3	24	50	AZT, CFM, CLQ
19	29	50	PDN, CLQ
\bar{X}		50	

EVOL=EVOLUCION AÑOS, *E*=EDAD AÑOS, *mg/L*=MICROALBUMINURIA

(CUADRO 13)

MICROALBUMINURIA POSITIVO/LES

<i>EVOL</i>	<i>E</i>	<i>mg/L</i>	<i>FARMACOS</i>
+4	18	67	PDN,AZT,CFM,CLQ.
\bar{X}		67	
*1	25	73	PDN,AZT,CLQ.
\bar{X}		73	
3	23	100	AZT,CFM,CLQ.
\bar{X}		100	

*MESES

EVOL=EVOLUCION AÑOS,E=EDAD AÑOS,mg/L=MICROALBUMINURIA

(CUADRO 14)

MICROALBUMINURIA OCUPACIONES/LES

	<i>N</i>	<i>mg/L</i>	<i>EDAD</i>	<i>EVOL</i>
<i>AMAS DE CASA</i>	<i>10</i>	<i>33.6</i>	<i>33.4</i>	<i>5</i>
<i>PROFESIONISTAS</i>	<i>10</i>	<i>30.0</i>	<i>23.8</i>	<i>4.9</i>
<i>ESTUDIANTES</i>	<i>8</i>	<i>11.5</i>	<i>18.1</i>	<i>1.8</i>

EVOL=EVOLUCION AÑOS. *EDAD*=AÑOS (MEDIAS)

(CUADRO 15)

FARMACOS OCUPACIONES

FARMACOS	<i>PROF</i>	<i>A,CASA</i>	<i>EST</i>
PDN.AZT.CFM,CLQ.	2	1	2
PDN.AZT.CLQ.	3	3	3
CLQ	0	2	1
PDN.	1	0	0
AZT.CFM,CLQ	1	1	2
PDN.AZT	2	1	0
PDN.CLQ.	0	2	0
CFM.CLQ	1	0	0
<i>N</i>	10	10	8

LES/MICROALBUMINURIA

(CUADRO 16)

MICROALBUMINURIA GESTAS

CON GESTAS

SIN GESTAS

16

12

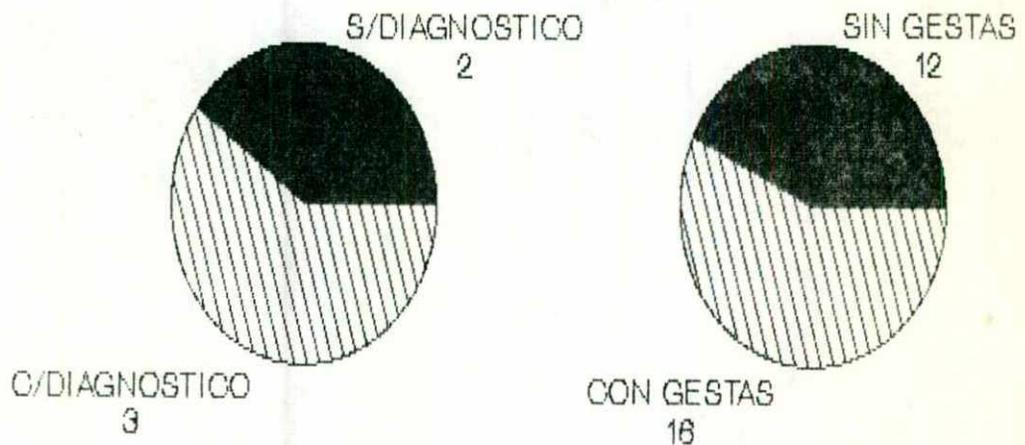
ABORTOS

5

LES

(CUADRO 17)

ABORTOS LES



MICROALBUMINURIA

VIII. CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados del grupo control (sanas) va de 0 a 11.3 mg/L de albúmina (microalbuminuria). Los pacientes con LES que dieron un valor igual o menor de 11.3 mg/L de albúmina (microalbuminuria) en este momento de evolución se encuentran bajo control de afección renal. (ver cuadro 9)
- 2.- El sedimento urinario del total de la población con LES no presentó alteraciones, que sugieran compromiso renal severo. (ver cuadro 6)
- 3.- La edad no es un factor que altere la excreción de albúmina (microalbuminuria). La media poblacional (25.64 años), confirma lo escrito en la literatura, el LES se da preferentemente en edad reproductora. (ver gráfica 6, cuadro 2)
- 4.- El período de evolución (2 meses a 19 años) con LES, no es suficiente para que aumente el compromiso renal (excreción de albúmina. microalbuminuria) (ver cuadro 2).
- 5.- La gestación no es un factor que comprometa la función renal en pacientes con LES, cuando se encuentran bajo vigilancia médica (ver cuadro 7).
- 6.- Los fármacos usados para el control del LES, se administran de acuerdo al daño orgánico (renal), tolerancia y respuesta del organismo. No existe un tratamiento de elección. (ver cuadro 2)
- 7.- El total de la población con LES, se mantiene activa. (ver cuadro 2, gráfica 9)

IX. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

***** Realizar como prueba de rutina, el examen de microalbuminuria a todas aquellas pacientes con LES que se les haya reportado la química urinaria negativa.

***** Realizar a las pacientes que den la prueba de microalbuminuria positiva exámenes de laboratorio tales como: determinación de C3, C4, IgG, IgM, IgA, anticuerpos antinucleares y captación de ADN con la idea de cotejar los valores de estos últimos con la presencia de microalbuminuria.

***** Realizar a las pacientes que den la prueba de microalbuminuria negativa la prueba de P-anca y C-anca, ésto con la idea de ver que realmente no exista compromiso renal.

***** No subestimar la lectura del sedimento urinario, ya que una alteración significativa en el mismo es indicativo de compromiso renal. Aún cuando la química urinaria fuese normal.

***** Tratar de dar las dosis mínimas de medicamentos, no les anulo su valor, ya que gracias a estos fármacos creados por los Químicos de la Industria Farmaceutica es que se puede lograr una mejor calidad de vida, sin embargo no se debe de perder de vista que una sobredosis de cualquier fármaco podría ocasionar toxicidad y efectos colaterales a nivel físico y psíquico; lo cual generaría un nuevo daño al organismo.

***** La Psiconeuroinmunoendocrinología CIENCIA NUEVA, nos habla de lo importante que es para una respuesta orgánica positiva la actitud mental y psicológica que el paciente tome ante el diagnóstico que se le de , es decir, el pasar de lo que la ciencia médica ha llamado sano, a enfermo. Ante el diagnóstico se dará un cambio de vida , TENDRA QUE MORIR A UN ESTILO DE VIDA PARA NACER A UNO NUEVO, EN DONDE SE TENDRAN QUE HACER AJUSTES A NIVEL FISICO, PSIQUICO Y SOCIAL. Es por ello que

sugiero que, cuando un persona recibe un diagnóstico se eduque no sólo al paciente respecto a su enfermedad, sino también a su entorno familiar primario, ya que del conocimiento que tengan ambas partes respecto a las manifestaciones de la enfermedad es que habrá una mayor comprensión, entendimiento, y estimulación para el paciente. Consecuentemente se dará una respuesta orgánica positiva, es innegable que el afecto, la comprensión, el tacto de una mano solícita, el sonido de una voz, el no sentirse inutilizado ni diferente a la población "sana"; generan respuestas orgánicas sanadoras, esto último es respaldado por la psiconeuroinmunoendocrinología y la medicina conductual y/o alternativa; ya que las emociones, los sentimientos y el temperamento afectan de manera importante al sistema psíquico, nervioso, inmune y endócrino.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.-*Stites D, P. Stobo J, Funderberg H, Wells V, Carsolio M(1983); INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA.Ed, EL manual Moderno ,México D.F. Cuarta edición cap 26 pp 441.
- 2.-*Hooker, S,R (1992); MUNDO MEDICO; "Lupus Eritematoso Sistémico" ; Vol 20, No 223., Noviembre, pp 11-23.
- 3.-*Berkow Robert,Fletcher A.Bondy P, Failing J, Feinstein A, Frenkel E,Hoekelman R, Peterdorf R, Plumb F, Romano J, Rossi V, Talbott, Tanser P. (1989); EL MANUAL DE MERCK DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA; Octava edición. Ediciones Doyma, Barcelona España .Cap 10. pp 1047
- 4.-*Herrero F. Pretel, Perez-Paredes,Esquinas A, Campillo J, Gómez J (1993); REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA; "Pancitopenia Febril como primera manifestación de LES";Vol 20, No 5, Mayo, pp 160-161.
- 5.-*Braunwal E, IsselbacherK, Petersdorf R, Wilson J, Martin J,Fauci A; (1989); PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA; Septima Edición; Ed. Interamericana;México D:F Tomo II, pp 1732-1734.
- 6.-*Spronk PE, Gun P.C. Limburg, Kallenberg (1993); CLIN. EXP. INMUNOL; "B cell Activation in clinical Quiescent systemic lupus erytematosus (SLE) is related to inmunoglobulin levels, but not to levels of anti-ds-DNA, nor to concurrent T cell activation".Vol 1, No 1,July, pp 43.
- 7.-*Petry Michelle, Watson R, Winkeistein J,McLean R. (1993); MEDICINE; "Clinical Expression of systemic Lupus Erythematosus in patients with C4A Deficiency" Vol 72, No 4, July, pp 236-243
- 8.-*Cervera R, Khashta M, Font J, Reyes P, López A, Amigo M, Asherson M, Pare, Vargas, Romero, Ingelmo M, Hughes G.R:V (1991); LUPUS. " High prevalence of significat heart valve lesion in patiens with the primary antiphospholipid syndrome" Vol1, No1, Nov . pp 43

- 9.-*Aydintug A, O, Domenech I, Cervera R, Khamashta, Jedryka, Hughes (1992); LUPUS; "Systemic Lupus Erythematosus in Males: Analysis of clinical and laboratory Features"; Vol1, No 5, Oct, pp 295-297.
- 10.-*Rothe M, J, Kerdel F (1992); LUPUS;" Treatment of cutaneous Lupus Erythematosus"; Vol 1, No 6, Dic, pp 351-354.
- 11.-*Martinez X, Tintore M J,Ordi J, Vilardell M, Codina A, (1992); LUPUS; "Antibodies against gangliosides in patients with SLE and Neurological Manifestations" Vol1, No5, Oct, pp 299-302
- 12.-*Gonzalez I A. Mendiola H, Laffon A, (1993); REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA; "Fenómeno de Raynaud, Bases Etiopatogénicas y Tratamiento" Vol 20, No 5, Mayo, pp 53-54
- 13.-*Cabiedes C J. (1993); INMUNOLOGIA PERINATAL; " Heterogeneidad de Anticuerpos anti fosfolipidos " Cong VI INPer,México D,F.Dic, pp 32.
- 14.-*Ruiz A. G (1993); INMUNOLOGIA PERINATAL; " Mecanismos de la trombofilia Lúpica". Cong VI, INPer, México D,F.Dic,pp 34
- 15.-*Fiz J:A. Ruiz J. Albasanz, Olive A, Tiena X. (1993);. REVISTA DE REUMATOLOGIA ESPAÑOLA; "Pulmón encogido en Lupus Eritematoso Sistémico." Vol 20, No1, Enero, pp 26-27
- 16.-* Padilla B, Gomez R. Delgado A. Wilhelmi, Elviro J, (1993): REVISTA DE REUMATOLOGIA ESPAÑOLA; " Sepsis por Salmonella s.p no typhy como forma de presentación de un lupus Eritematoso Sistémico" Vol 20, No1, Enero, pp 42.
- 17.-*McCarty G,A , Harley JB and Reichlin (1993): ARTHRITIS AND RHEUMATISM; "A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus Nephritis" Vol 36, No11 Nov, pp 1560.

- 18.-*Inocencio de J (1992) ;INFLAMACIÓN."_Los factores reumatoides."_Vol3, No3, Sup 1, May, pp 13-26
- 19.- *Fraga A, Lavalle C, Garcia R, Exaire E, (1985); GACETA MEDICA DE MEXICO; " Nefritis Lúpica, Unificar criterios : Una necesidad" Vol 121, No5,6 . Mayo-Junio. pp199-203.
- 20.-*Miranda JM, Torres R, Calleja C, Galindo A, Aranda, Medina F, Cervera H, Jara J. (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; " Lesiones vasculares microangiopaticas en Nefropatía Lúpica: Análisis de 140 Casos" Vol 8 No 1,Enero-Febrero pp 29.
- 21.-*Oviasu E, Hicks J. Cameron S. (1991).LUPUS. "The_outcome of pregnancy in women with lupus nephritis.Vol1, No1, Nov, pp.19-22
- 22.-*Silverman Earl. D.(1993).THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY. " Congenital heart block and neonatal Lupus Erythematosus. Prevention is the goal." vol 20, No7 pp 1101.
- 23.-*Ortiz A .Egido J.(1992): INFLAMACION ;" Fibronectina e inflamación: el papel de la fibronectina en las glomerulonefritis" Vol3, No4, Jun, pp 59-70
- 24.-*Houssaiau F.A. D'cruz D.P ,Haga H , Hughes. (1991). LUPUS. "Short Course of Weekly Low-dose intravenous pulse Cyclophosphamide in the treatmen of Lupus Nephritis: A Preliminary Study". Vol1 No1,Nov, pp 31-35
- 25.-*Massardo L, Jacobelli S, Leissner , González M. Villarroel L, Rivero, (1992); LUPUS. "High-Dose Intravenous Methylprednisolones Therapy Associated With Osteonecrosis in patient with Systemic Lupus Erythematosus" Vol1, No 6,Dic pp 401.
- 26.-*Yell J, Burge S, Wojnarowska F.(1992); LUPUS ; " Vitamin E and Discoid Lupus Erithematosus"; Vol1, No5, Oct, pp 303-304

- 27.-*González LC, Gamez J, Nava, Perla N, Galvan, Hernández, Orozco, Galván (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA;" Suspensión de Inmunosupresores en pacientes con lupus eritematoso sistémico". Vol 8, No1, Enero-Febrero, pp 55.
- 28.-*Orozco-Alcala J.J, Gutierrez S, Bernard Gh: (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; "Pérdida de peso relacionada al uso crónico de Difosfato de cloroquina". Vol 8, No1, Enero-febrero pp 49.
- 29.-*Goulet J.Richard,Mackenzie T, Levinton C, Hayslett, Ciampi, Esdaile.(1993); THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY ." The longterm prognosis of lupus nephritis. The impact of Disease Activity".Vol 20 No 1. Jan, pp59-64).
- 30.-*Goodman A,G, Goodman L, Rall T, Murad F:(1988); LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPUTICA; " Inmunosupresores"; Ed. Panamericana, Buenos Aires Argentina, cap,XIII,XV. pp. 1207,1194,1398.
- 31.-*Bellanti J. a. (1986); INMUNOLOGIA; "Uso de agentes citotóxicos y corticosteroides", 3era Edición. Ed Interamericana, pp 605-609
- 32.-Bowman, Rand (1984); FARMACOLOGIA; Ed: Nueva Editorial Interamericana . pp 13.25
- 33.-* Rose, N., Friedman H; (1984); EL LABORATORIO EN INMUNOLOGIA CLINICA;" Analisis por enzimas fijadas a inmunoabsorbentes"Ed, Panamericana, Buenos Aires . Cap 45 ,2da Edición pp 415
- 34.-*Ransey. Rosalind, Mientus J, Medserg;(1993) THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY; "Pregnancy Outcome in women with systemic lupus erythematosus trated with immunosuppressive Drugs"; Vol 20, No 7, Jul, pp 1152
- 35.-*Moulds M.J. Warner N, Arnett F. (1993): THE JOURNAL OF RHEMATOLOGY; "Complement Component C4a and C4B levels in systemic Lupus Erythematosus: Quantitation in relation to C4 Null Status And Disease Activity"; Vol 20, NO 3, March ;pp 443

- 36.-*González Giron J.A, López J:J,B, Serrano A, Alvarez M, Rodríguez F. (1993); INFLAMACION; "Lesiones Gastroduodenales inducida por los antiinflamatorios no esteroideos; patogenia e implicaciones en prevención y tratamiento";Vol 4, No2, Marzo-Abril, pp 11.
- 37.-*Herrera I, J, Navarro J, Diez J, Martínez A; (1993); INFLAMACION; "Lesiones gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos"
Vol 4,No1, Enero-Feb, pp 41
- 38.-* Silver M R, Warrick, Kinsella, Staudt, Baumann,Strange; (1993): THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY;" Cyclophosphamide and Low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung Disease"; Vol 20, No5, Mayo, pp 842
- 39.-*Jouanen D, E.: (1989); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; "Lupus Eritematoso". Vol 4, No16-22, mayo-jun sup. pp (16-18).
- 40.-*Jazwinska E.C, Gatenby P.A, Dunckley S,Serjentson (1992); CLINICAL EXP. IMMUNOLOGY; " C1 Inhibitor functional deficiency in systemic lupus erythematosus (SLE)"; vol 92, No2, Mayo, pp 268
- 41.-*Levey S, Andrew, Ping-Shu, Howard L,Balakuntalam S, Lachin J, Neilson E, Lawrence G, Lewis (1992); ANNALS OF INTERNAL MEDICINE; "Progression and Remission of Renal Disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study": Vol116, No 2, Jan, pp 114
- 42.-* Wallace D, J. Linker M, Metzger A,Stecher V. (1993); LUPUS; " The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, Hypercholesterolemia and cytokynes in SLE"; Vol 2, Sup 1,pp S13
- 43.-*Parke Ann L. (1993); LUPUS " Antimalarial drugs, pregnancy and lactation"; Vol2, No1, Sup 1, pp S21.

- 44.-*Hodis N, Quismorio F, Wickham E, Blankenhorn D (1993); THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY; "The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic Lupus erythematosus" vol 20, No4, Abril ,pp 661
- 45.-* Sthoeger Sev, Tartakovsky B, Bentwich Z, Mozes E; (1993), JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY; " Monoclonal Anticardiolipin Antibodies Derives from mice with Experimental Lupus Erythematosus: Characterization and the induction of a Secondary Antiphospholipid Syndrome" Vol13, No2, March.pp 127
- 46.-* Medina F, Miranda J, Jara L,, Fraga A. (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; "Diamino-Difenil Sulfona (DDS), En pacientes con lupus eritematoso cutaneo, subagudo y afección cutánea persistente" Vol 8, No 1. En-Feb pp 31
- 47.-*Medina F, González H, Fuentes M, García F, ;(1993) REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; " Manifestaciones reumáticas en pacientes con implantes de silicón ". Vol8, No11, Ene-feb pp 43
- 48.-*Rojas J, García M, Colchero C, Rojas J, Ramírez E;(1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; " Tratamiento de la Glomerulonefritis lúpica clase III y IV con ciclofosfamida parenteral y prednisona". vol 8, No11 Enero-Febrero pp 43.
- 49.-*Velosa J, Henry A, Homburger, Keith, Holley (1993); MAYO; " Prospective study of anti-neutrophil cytoplasmic Autoantibody Test in the Diagnosis of idiopathic Necrotizing-Crescentic Glomerulonephritis and Renal Vasculitis" vol 64, No6, Jun, pp 561.
- 50.- *Ortiz O, Mendoza M, Ramírez L, Baca V, Lavallo M. (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; " Estudio clínico-histológico de la nefritis lúpica en una población pediátrica"; Vol 8, No11, Enero-Febrero pp 76.

51.-* Avina JA, Páez F, Aceves F J, Camaras G, Ojeda M, González L, Cervera H, Galindo G, Heinze G, Moreno J, Lavallo C. (1993); REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA; "Alteraciones cognoscitivas y trastornos neuropsiquiátricos en lupus eritematoso sistémico, estudio controlado". Vol8, No11, Enero- febrero pp 76.

52.-*Tsai. R-T, Chang TC, Wang C, Chuang Y, Chen. (1993); RHEUMATOLOGY;" Thyroid disorders in Chinese patients with systemic lupus erythematosus" vol13, No 1, pp 9.

53.-*Esdaile J, M. (1993); LUPUS ;" the efficacy of antimalarial in systemic Lupus Erythemaosus". Vol2, No1, Sup, pp S3.

54.-*Rynes R, Bernstein H, (1993); LUPUS; "Ophthalmologic Safety Profile of antimalarial Drugs". Vol2, No1, Sup, ppS17.

55.-*Esdaile J, Mackenzie T, Barre P, Danoff D, Osterland K, Somerville P, Quintanal H, Kashgarian M, Suissa S;(1992); LUPUS"Can experienced Clinicians predict the outcome of Lupus Nephritis?":Vol1, No1, pp 206

56.-*Cervera R, Munther A, Khanashta A, Font J ,Sebastiani D, Gil A, Lavilla, Domenech I, Aydintug O, Jedryka A, Galeassi, Jacob H, Mathieu A, Houssiau, Ingelmo, Hughens G, (1993); MEDICINE " Systemic Lupus Erythematosus Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients"; Vol72, No2,march,pp 114-116

57.-* Fox R I, Kang Ho.il (1993); LUPUS; " Mechanism of action of antimalarial Drugs: inhibition of antigen Processing and presentation";Vol2, Sup, No1 ,pp S12

58.-*Tortora G, J. Anagnostakos N,; (1977): PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISILOGIA " Sistema urinario " Editorial Harla.México D.F Cap 22 ,pp 516.

59 .-*Roit I,Brostoff J, Male D; (1993):INMUNOLOGIA . Editorial Masson-Salvat. Ediciones científicas y técnicas S.A. Barcelona España. Cap 2,4,21,23. pp 7,19,13,14,15,22.24

- 60.- Orten James M., Neuhaus (1990): Bioquímica humana. Editorial médica Panamericana, decima edición. pp. 643.
- 61.-* Heptinstall Robert H. (1974): Pathology of the Kindney. second edition. Little, Brown .pp 642-652
- 62.-*Ternynck Th,Avrameas S.(1991); TECNICAS INMUNOENZIMATICAS "Dosificaciones inmunoenzimaticas cuantitativas" Ed. Gpo Editorial Iberoamericana.México D.F. Cap3, pp 40.
- 63.-* Robins C.K. (1990)" PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL; cuarta edición, Ed. Interamericana, Madrid. pp 201
- 64.-*Robinson D (1989): REUMATOLOGIA;" lupus eritematoso generalizado" IV-I Ed, científica pp 6-89
- 65.-*Netter,F.H (1989).Colección Ciba de ilustraciones médicas. Riñones,Ureteres y vejiga urinaria. Ed Salvat. Barcelona pp 7.