



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

## TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA LUPICA

Dr. Luis Arís Torrealba

El presente trabajo tiene por objeto: revisar la situación actual del tratamiento de la Nefropatía del Lupus; la necesidad de tratamiento, los éxitos y fracasos de los esquemas ensayados y sus peligros.

El Lupus Eritematoso Diseminado es una afección multisistémica (1) de etiología desconocida, de mecanismo inmunitario, de curso crónico con períodos de actividad clínica y otros de inactividad que ocasionalmente presenta grandes exacerbaciones de la sintomatología: las llamadas Crisis Lúpicas. Afecta preferentemente a mujeres jóvenes de la 2a. a la 4a. década de la vida. La proporción entre los sexos es de 8 mujeres por 1 hombre.

En un estudio realizado en U.S.A. en una población de 120.000 personas de San Francisco inscritas en un Servicio Particular de Salud, se encontró L.E.D. en 1:1.969 personas, hombres y mujeres de 15 a 64 años, en 1:700 mujeres blancas y en 1:245 mujeres negras; la supervivencia calculada para estos pacientes fué superior al 90 % a los 10 años (2). La incidencia de compromiso renal clínicamente importante confirmado con biopsia fué de un 13,5 % de esa población de enfermos de L.E.D. La prevalencia

del compromiso renal fué de un 11 %, (2). Estos hallazgos contrastan con la impresión que se tiene del Lupus como una enfermedad grave y frecuentemente mortal, que es la situación de la población seleccionada que es hospitalizada.

La forma de presentación clínica del L.E.D. es muy variable, pueden darse diversas combinaciones según los órganos afectados. En el trabajo de Estes y cols. (3) en 150 pacientes encontraron:

Compromiso Muscular y Articular en el	:	95 %	de los casos
Cutáneo	:	81 %	
Cuadro Febril	:	77 %	
Nerosiquiátrico	:	59 %	
Renal	:	53 %	
Pulmonar	:	48 %	
Cardiovascular	:	38 %	

La principal causa de muerte fué la Insuficiencia Renal sola en un 35 % de los casos, si se consideran los casos en que la I. Renal fué contribuyente a la muerte con otras patologías, el porcentaje se eleva al 47 % de todas las muertes. Vale la pena destacar que la Actividad Lúpica fué la causa de muerte en el 68 % de los casos, dentro de los cuales la Insuficiencia Renal pura o asociada participaba en un 69 % de ellos. La supervivencia a los 5 años para el conjunto de pacientes fué de: 76,9 %; para aquellos con Nefropatía Lúpica sólo de un: 50 %.

De este estudio que está acorde con otros de la literatura ( 5, 6 ) se desprende que la nefropatía es una manifestación importante del L.E.D. por su frecuencia



y porque le da el pronóstico a la afección. Habiendo incluso diferencias de pronóstico entre los diferentes tipos Histológicos de daño renal encontrado en la biopsia : Focales un 70 % de sobrevivida a los 5 años; Proliferativa Difusa y membranosas juntas: 27 % de sobrevivida a los 5 años. (3)

En la mayoría de los casos la nefropatía se presenta desde el comienzo de la enfermedad, más raramente se presenta durante la evolución del Lupus.

La frecuencia del compromiso renal en el Lupus y su evolución varían en distintas casuísticas según:

1. Criterio de diagnóstico del Lupus : para que las series sean comparables, en los últimos años se está aplicando el criterio de la American Rheumatism Association ( 7,8,9 ) Ver apéndice.
2. Criterio de diagnóstico y clasificación del compromiso Renal : la frecuencia en que se encuentra lesión renal va aumentando a medida de que se usan técnicas de mayor precisión; De un 50 % con Microscopía Óptica se ha elevado a un 90 % si se agregan la Inmunofluorescencia y la Microscopía Electrónica.
3. Población estudiada : como es lógico los estudios más completos se llevan a cabo en aquellos pacientes más graves que consultan centros Universitarios especializados, por lo que sus resultados y su pronóstico resulta más sombrío de lo que corresponde a la realidad de la enfermedad. (2)
4. Tiempo de evolución de la manifestación : algunos consideran como fecha de iniciación de la manifestación



aquella que el paciente da en la anamnesis, otros consideran la fecha del diagnóstico y por último algunos consideran la evolución desde la fecha de la biopsia. Naturalmente estas discrepancias significan años de diferencia y como las casuísticas son de pocos casos van a influir notablemente en el cálculo del pronóstico y en la evaluación del resultado de las terapéuticas empleadas.

### Mecanismo de Agresión Renal en el L.E. D.

#### Etapa Inmunológica :

En el Lupus Erimatoso existe una producción exagerada de anticuerpos contra Nucleoproteínas propias, que son normales y que habitualmente en condiciones normales no son antigénicas.

La producción de estos anticuerpos se debería a una pérdida de la Tolerancia Inmunológica Adquirida (10). La causa de la pérdida de la Tolerancia Inmunológica para estas Nucleoproteínas no se conoce. Los anticuerpos formados pertenecen a las clases IgG, IgA e IgM. Los antígenos son el DNA y RNA de cadena doble y simple. (10,11,12, 13,18)

Está demostrada la presencia de AC. anti-DNA, complejos DNA-anti-DNA, y AG DNA libre en la sangre de los enfermos de Lupus. ( 14,15,16,17 )

Los complejos AG-AC se forman según la proporción de AG/AC circulante; en la zona de equivalencia 1/1 se forman grandes complejos insolubles; cuando hay un



ligero exceso de AG sobre el AC se forman complejos de menor tamaño, solubles, que se depositan en el riñón. La deposición de estos complejos en el riñón se inicia en el mesangio, pueden localizarse además : en la membrana Basal y entre las células epiteliales y la M. Basal; en el espacio entre el endotelio capilar y la M. Basal. Se supone que estas diferentes localizaciones dependen de: Tamaño y solubilidad de los Complejos Ag-Ac; Relación Ag/Ac en los complejos; Tipos de Ag y Ac que forman el complejo; y de la mayor o menor afinidad del complejo por la membrana basal. ( 10,11,19,20,21,22,31,33 ).

Se ha observado que existen diferencias cualitativas de los A.C. anti-Nucleoproteína entre los Lupus con nefropatía y sin nefropatía. (25)

En pacientes con nefropatía lúpica se han encontrado AC anti DNA precipitadores y también pueden haber AC anti-DNA no precipitadores, en cambio en los Lupus sin nefropatía se han encontrado solamente AC no precipitadores.

#### Los Complejos AG-AC circulantes según sus características:

1. Pueden ser retirados de la circulación por el Sistema Retículo Endotelial de el Hígado y el Bazo.
2. Pueden actuar sobre las plaquetas circulantes: en la glomerulonefritis por complejos inmunes, Cochrane y Dixon, citado por (43), demostró que los complejos inmunes circulantes producen agregación plaquetaria y la liberación por ellas de aminas vasoactivas, que producirán un aumento de la permeabilidad vascular; este aumento de la permeabilidad capilar favorece el paso de los complejos AG-AC al espacio sub-endotelial y



mesangial, que son atrapados pasivamente por la membrana basal; en esta situación desencadenan la cascada del complemento, se atraen los Polimorfonucleares y se desencadena la inflamación glomerular.

Los polimorfonucleares favorecen la liberación de histamina desde las plaquetas, en presencia de complejos inmunes y complemento.

La acción de los complejos sobre las plaquetas determinan su metamorfosis viscosa, con liberación de fosfolípidos procoagulantes y generación de trombina, que determina deposición de fibrina en el capilar glomerular, que atrapa las plaquetas.

La fibrina y otras macromoléculas como los complejos AG-AC, son fagocitados por células endoteliales y mesangiales, que son células del S.R.E., los que entran en proliferación.

La formación de fibrina es continua, pero es rápidamente eliminada por los animales cuyos glomérulos desarrollan Fibrinolisis espontánea.

3. Depósito sub-endotelial y mesangial ya indicado.
4. Los complejos actuando directamente sobre el endotelio capilar glomerular, lo alteran con pérdida de su continuidad, permitiendo el contacto de la sangre circulante con fibras colágenas o la membrana basal, lo que causa agregación plaquetaria y activación de la coagulación en el sitio del daño endotelial.

Así los complejos AG-AC pueden causar daño endotelial e inflamación glomerular y coagulación intraglomerular por diferentes mecanismos, unos directos otros

indirectos, diferentes en las diversas especies.

El colágeno y los complejos AG-AC son activadores del Factor XII de Hageman que es capaz de:

- a) activar la tromboplastina e iniciar la cascada de la coagulación.
- b) activar la fibrinólisis
- c) activar el sistema de las kininas

Como se puede ver la inter-relación entre complejos AG-AC, coagulación, inflamación, es tan estrecha, y por tantas vías, que es muy difícil establecer una secuencia cronológica y separar el proceso en distin - tas etapas, como se presenta a continuación:

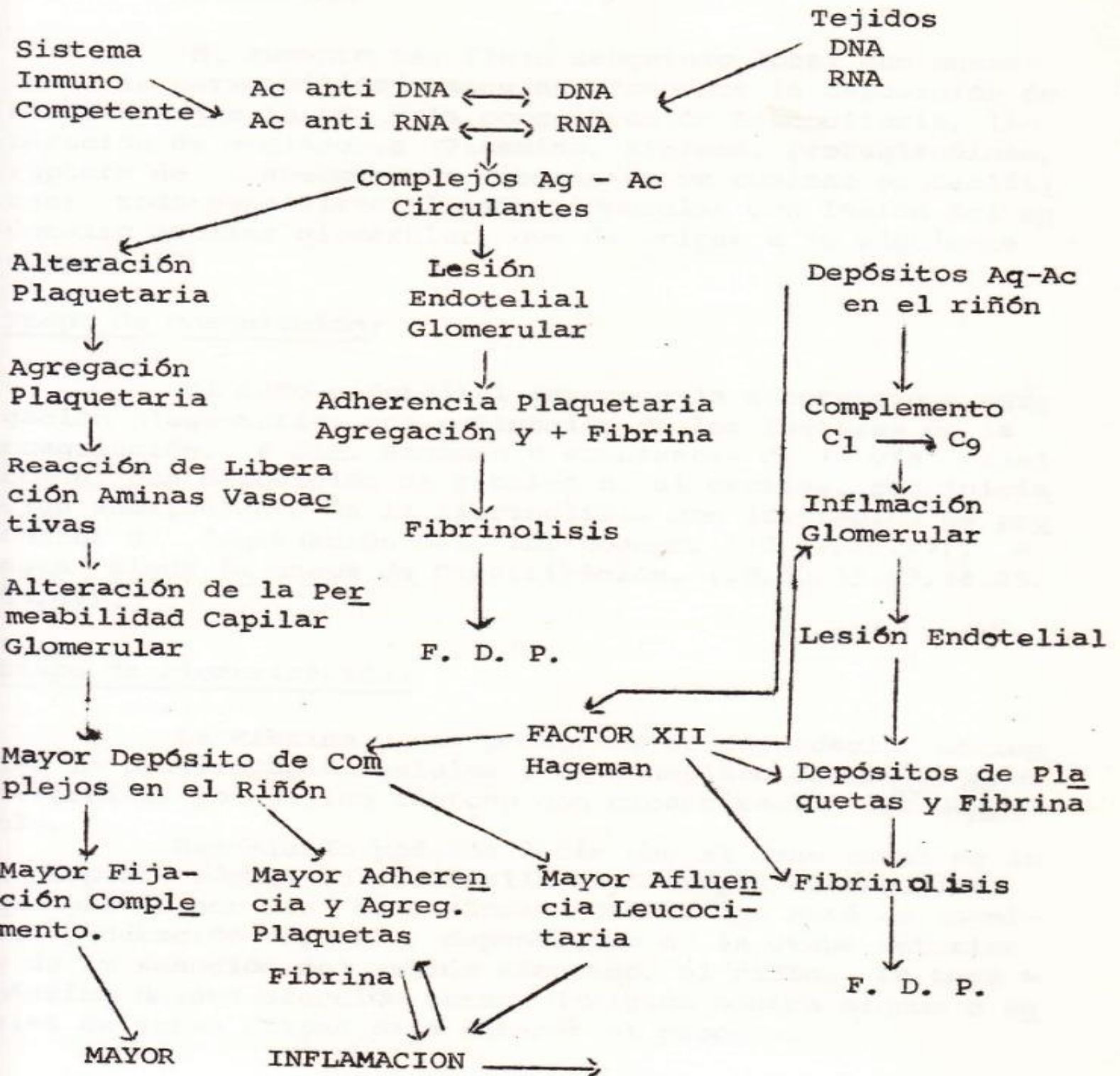
#### Etapas del Complemento:

Los anticuerpos de la clase IgG de las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> y la IgM tienen la propiedad de fijar el complemento e iniciar su cascada C<sub>1</sub>qrs, C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, que producen :

1. Lisis celular
2. Adherencia inmunitaria
3. Anafilotoxinas, que producen liberación de Histamina, que a su vez produce una vasodilatación local y un aumento de la permeabilidad capilar.
4. Leucoquimiotaxis, que aumenta el aflujo de Polinucleaares a la zona en que hay aumento del flujo y de la permeabilidad capilar, y por último,
5. Quimiotactismo, todos estos fenómenos desencadenan la siguiente etapa. ( 10,11,12,13,22,23,29 ).



ESQUEMA DE PROBABLES MECANISMOS DE AGRESION RENAL  
DESENCADENADOS POR COMPLEJOS Ag - Ac. ( 10 , 43 )



### Etapa Inflamatoria:

El aumento del flujo sanguíneo local con aumento de la permeabilidad vascular: favorece la deposición de más complejos AG-AC y la concentración Leucocitaria, liberación de mediadores Plasmina, Kininas, Prostaglandinas, ruptura de Lisosomas con liberación de enzimas proteolíticas; todo esto lleva al daño glomerular con lesión del en dotelio capilar glomerular, que da origen a la siguiente etapa. (10)

### Etapa de Coagulación:

El daño endotelial favorece la adherencia y agregación plaquetaria, con activación de los factores de la coagulación.. F XII. Hageman y siguientes de la vía final común, con deposición de fibrina en el capilar, con iniciación subsiguiente de la fibrinólisis con liberación de productos de degradación del fibrinógeno. (10,11,26,27). A ésta sigue la etapa de Cicatrización. (28, 30, 35, 43, 44, 45, 48, 49).

### Etapa de Cicatrización:

La Fibrina y sus productos de degradación estimulan la proliferación celular y el reemplazo de los tejidos destruidos por tejido fibroso con cicatrización irreversible.

Resumiendo podemos decir que el daño renal de la Nefropatía Lúpica se desarrolla en 5 etapas consecutivas que pueden ser casi simultáneas. Cada etapa será de magnitud y duración variable, dependiendo de la etapa anterior y de la reacción del tejido afectado, el riñón. La tera-péutica de esta afección estará dirigida contra alguna o varias de estas etapas para detener el proceso.



## Histopatología de la Nefropatía Lúpica.

### Tipos de Glomerulopatías:

La interacción de los mecanismos de agresión renal y la respuesta del riñón van a dar origen a tipos característicos de daño histológico. La lesión renal del lupus es estable desde el punto de vista del tipo histológico, pudiendo variar en severidad, pero no pasar de un grupo a otro. Esto permite que cada grupo histológico tenga un pronóstico diferente, sin embargo clínicamente no es posible determinar el tipo de lesión. Hay autores que han comunicado el hallazgo de casos en que habría progresión de lesiones mínimas y focales a difusas. (5,6,11,34,36,39,40 )

Se han planteado diversas clasificaciones de la Nefropatía Lúpica, Pollak y Pirani, Baldwin, Comerford y Cohen, Zweiman; describiremos aquí la de Rosenberg y cols. (34)

#### Grupo I : Alteración Mínima:

A la Microscopía de Luz: Aspecto Normal o Glomerulitis Proliferativa Difusa: A la Microscopía Electrónica: Normal o leve alteración arquitectural mesangial.

#### Grupo II : Focal:

A la M. de L. : Lesión focal y segmentaria. A la M.E. : Depósito Denso Mesangial, Subendotelial y/o subpedicular aislado o extenso.

#### Grupo III : Glomerulonefritis Lúpica:

A la M. de L. : Glomerulitis Proliferativa Difusa. Glomerulonefritis Crónica. Glomerulonefritis Aguda.

Con o sin adherencias Glomerulocapsulares. A la M.E.: Glomerulonefritis Crónica. Depósitos Densos Mesangiales, Subendoteliales y Subpedicelares aislados o extensos.

Grupo IV : Extramembranosa :

A la M. de L.: Inicialmente puede ser normal. Cuando está en fase más avanzada Glomerulopatía Extramebranosa. A la M.E.: Glomerulopatía Extramebranosa. (34).

Formas de Presentación Clínica de estas alteraciones His-  
tológicas :

La clínica es muy variable según el tipo histo-  
lógico y el grado de actividad de la enfermedad. (Puede  
existir lesión renal significativa y el sedimento urina-  
rio ser normal ). La existencia de sedimento y Clearan-  
ce Normales no permite descartar una lesión inicial pero  
hace muy improbable que se trate de una lesión Tipo III.-

Dubois, encontró alteraciones del sedimento uri-  
nario en el 46 % de sus 520 pacientes. Ropes, encontró al  
buminuria en 68 de 72 pacientes en algún período de su evo-  
lución. Baldwin econtró:

Tipo de Lesión	<u>Albuminuria</u>	<u>Hematuria</u>	<u>S.Nefrótico</u>
II. <u>Focales</u>	13 de 14	8 de 12	3 de 14
III. <u>Glomerulonefritis</u>	24 de 24	13 de 20	14 de 24
IV. <u>Extramembranosa</u>	14 de 14	7 de 11	8 de 13



El sedimento telescopado se observa en la Glomerulonefritis Lúpica, Aquellos pacientes que tienen el sedimento urinario muy alterado tienen en general mal pronóstico, lo mismo puede decirse de aquéllos con Insu<sup>u</sup>ficiencia Renal, (BUN mayor de 30 mgs. %) (1,4,3,5,6,36)

#### Signos de Actividad Histológica :

Lesiones sugerentes de actividad: Necrosis lo<sup>o</sup>cal, Proliferación Celular, Fibrinoide, Asa de Alambre, Cuerpos Hemotoxilínicos, Trombos Hialinos, Arteriolititis, Inflamación Intersticial.

Lesiones Inactivas: Engrosamiento de la Membra<sup>o</sup>na Basal, Fibrosis, Hialinización, Adherencias, Fibrosis Intersticial. ( 5,33)

#### Signos de Actividad Clínica :

Fiebre, anemia, leucopenia, aumento de la velo<sup>o</sup>cidad de eritrosedimentación, Cel. LE (+), factor antinu<sup>o</sup>clear(+), AC anti-DNA, aumento de las cadenas ligeras en la orina sobre 20 microgrs/ml. (65). Depresión de C<sub>3</sub> y CH50, complejos inmunes circulantes, aumento del DNA li<sup>o</sup>bre. En la nefritis activa se observa prácticamente de re<sup>o</sup>gla, el aumento de los AC anti-DNA y la baja de C<sub>3</sub> (15). (32, 33 ).

#### Pronóstico de la Glomerulopatía Lúpica :

Las lesiones Tipo I Alteración Mínima y Tipo II Focales, tienen muy buen pronóstico, no van a la insu<sup>o</sup>ficiencia renal, y no progresan a otro tipo de lesión, lo que ha sido discutido por dos autores ( 39, 40 ).

En la serie de Rosemberg, las glomerulopatías mínimas tenían un tiempo de evolución con 4 criterios A.R.A. de 70 meses, a casi 6 años, y las formas focales una evolución de promedio 29 meses. (34)

La lesión Tipo III, Glomerulonefritis Lúpica, tiene mal pronóstico, en las series revisadas aún con tratamiento con altas dosis de esteroides la sobrevida a los 5 años no supera el 25 %.

Epstein en 1974, comunicó una sobrevida de un 77,7 % a los 5 años, lo que es absolutamente inhabitual, y abre una perspectiva mejor para estos pacientes si se confirman en el futuro sus resultados. (65)

La lesión de Tipo IV, Extramembranosa, tiene una evolución similar a la glomerulopatía extramembranosa idiopática. (5)

Su expresión clínica frecuentemente es un sindrome nefrótico. La sobrevida a los 5 años es superior al 85 %. ( 5, 36, 32, 33 )

### Tratamiento de la Nefropatía Lúpica:

Debe hacerse una distinción entre el tratamiento de las manifestaciones generales del Lupus como enfermedad multisistémica, y el tratamiento de la Nefropatía. Las dosis que controlan las manifestaciones generales y articulares no bastan para detener la evolución de la Nefropatía.

Basándose en la hipótesis actual de las etapas patogenéticas de la nefropatía lúpica, se puede plantear un tratamiento dirigido a actuar en una o varias fases de la enfermedad.



### Etapa Inmunológica:

Como se indicó anteriormente los complejos AG-AC se forman en condiciones de equivalencia  $AG/AC = 1/1$ , y los complejos solubles se forman en condiciones de un ligero exceso de antígeno sobre AC; variando la relación AC/AG puede disminuirse la formación de Complejos. Esto puede hacerse impidiendo la formación de AC produciendo de esta forma un gran exceso de AG con disminución consiguiente de la formación de complejos. Los inmunosupresores actúan de esta forma y también los Glucocorticoides. ( 18,11,10 ). Quedan otras posibilidades de alterar la relación que no se han usado con fines terapéuticos en la literatura revisada.

### Etapa del Complemento:

Es el enlace entre los complejos y la inflamación glomerular que va a producir el daño, existe una sustancia contenida en el veneno de Cobra que deprime  $C_3$  y se ha visto que en la nefropatía lúpica hay consumo de todos los factores del complemento, luego bloqueando uno de ellos podría detenerse la cascada. ( 10,24 ).

### Etapa Inflamatoria:

En esta fase serán de utilidad los anti-inflamatorios: los corticoides y los inmunosupresores que también tienen acción anti-inflamatoria.

### Etapa de Coagulación:

Podrían emplearse anticoagulantes como la Heparina, los anti-protrombínicos orales y además los agentes

anti-plaquetarios que disminuyen la agregación plaquetaria y también disminuyen la adhesividad plaquetaria, estos agentes son: el Dipyridamol y el Acido Acetilsalicílico. También se han sugerido como agentes terapéuticos para esta etapa los fibrinolíticos: Urokinasa y Streptokinasa. Estos agentes activan el sistema fibrinolítico del organismo y se cree que acelerarían la disolución de la fibrina depositada en los capilares glomerulares. (41,43,45,47,30,42 )

#### Etapa de Cicatrización: Fibrosis:

Hasta el momento no hay un tratamiento para esta etapa una vez que está establecida. Puede detenerse o retardarse la cicatrización con anti-inflamatorios (10) De las posibles intervenciones terapéuticas indicadas anteriormente, las más estudiadas han sido las etapas inmunológica e inflamatoria, ambas afectadas por los glucocorticoides y los inmunosupresores, Menor experiencia se tiene con los anticoagulantes, y por último los fibrinolíticos y el factor del veneno de Cobra, están en etapa experimental.

En el tratamiento de los pacientes con Nefropatía Lúpica, se decide el número de drogas a usar, sus dosis, y su duración, según:

1. Tipo Histológico de la Lesión: y la existencia de lesiones que denotan actividad o bien lesiones inactivas residuales.
2. Alteraciones Serológicas: disminución del complemento, C<sub>3</sub> y CH<sub>50</sub> ; A.C. Anti-DNA; Células LE; F.A.N. Aumento de la eliminación urinaria de Cadenas livianas.



3. Alteraciones Hematológicas : anemia, Leucopenia, V.H. S. elevada.
4. Toxicidad del Tratamiento : puede considerarse la toxicidad teórica de la droga antes del tratamiento o la toxicidad real, después de iniciar su administración; influirá: posibilidad de sumación de efectos tóxicos o su disminución por compensación mutua o necesidad de menor dosis y la reacción individual a la droga.
5. Cuadro Clínico : manifestaciones generales: fiebre, compromiso del estado general, artralgias, mialgias, lesiones dérmicas localizadas. Lesiones mayores: disminución importante de la V.F.G. en más de un 25 % en un período de 3 a 6 meses. Síndrome Nefrótico. Compromiso del S.N.C. incluido el ojo. Pulmonares : Infiltrados, y/o derrame pleural extenso, que comprometen la función respiratoria. Corazón: miocarditis, derrame pleural, taponamiento pericárdico. Hematológico: trombocitopenia importante. Riñón: grado de función renal, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria, hematuria, cilindruria.

Considerando estos cinco elementos de juicio se puede plantear un tratamiento racional que satisfaga tanto las necesidades de la nefropatía como de las otras manifestaciones lúpicas, y que sea bien tolerado por el paciente, de manera que el tratamiento entrañe menos riesgos que la misma enfermedad que pretende curar. En cada caso la manifestación de mayor gravedad dirigirá el tratamiento así en un paciente con una Nefropatía focal, y una Encefalopatía Lúpica, será ésta la que determine las dosis y tiempo de administración. Por otra parte un paciente cuya única manifestación es una proteinuria discreta, cuya biopsia



revela una Glomerulonefritis Lúpica, deberá ser tratado enérgicamente.

En el caso de una nefropatía que no precise tratamiento, las manifestaciones generales pueden ser controladas con anti-inflamatorios, aspirina, indometacina, butazolidina y si es necesario con corticoides en la menor dosis posible.

### Tratamiento con Glucocorticoides:

Se usan en la nefropatía Lúpica por sus dos acciones: Anti-inflamatoria e Inmunosupresora.

Acción Anti-Inflamatoria: Bloquea la migración de los leucocitos fuera de los vasos sanguíneos; bloquea la fagocitosis; estabiliza los lisosomas; bloquea el aumento de permeabilidad capilar de la inflamación; mantiene la integridad de las membranas celulares. (10, 50, 51, 52)

Acción Inmunosupresora: Interfiere la fagocitosis, digestión y procesamiento de los antígenos; acción Linfólítica; acelera el catabolismo de las proteínas: disminuye la síntesis proteica de inmunoglobulinas; de esta manera disminuye el número de AC circulantes. (10, 50, 51, 52, 54)

Se considera a los esteroides como la base del tratamiento de la Nefropatía Lúpica, desde las comunicaciones de Pollack y Pirani. Estos autores obtuvieron con dosis bajas de 20 mgrs. de Prednisona una sobrevida a los 4 años de un 15 %, con dosis de 40 mgrs. o más por seis meses la sobrevida a los 4 años fué de un 55 %. (53, 5).

En la forma histológica de Lesiones Míminas: hay autores que tratan sólo las manifestaciones generales del



Lupus, con anti-inflamatorios, aspirina y otros; otros usan pequeñas dosis de esteroides con el mismo objeto. Se basan en el excelente pronóstico de este tipo histológico. ( 32, 33, 76, 77 )

En la Glomerulopatía Focal: vale lo mismo dicho para la forma, de lesiones mínimas, en caso de haber síndrome Nefrótico se emplearán dosis altas por el tiempo que sea necesario según la actividad serológica ( LE. FAN. AC anti Nuclear, VHS. Proteinuria ).

En la forma Membranosa: si no hay S. Nefrótico Bajas Dosis, si hay S. Nefrótico dosis altas de 40 mgrs. diarios o más hasta 60 mgrs. x metro cuadrado de superficie corporal x seis meses; a esto pueden adicionarse inmunosupresores, si hay mala tolerancia del esteroides, o falta de respuesta o dependencia. ( 32, 33, 77 )

En el tipo Proliferativa Difusa: corticoides en altas dosis x 6 meses: se pueden adicionar inmunosupresores por la mismas razones dadas para la forma membranosa. Los casos muy severos responden poco a los corticoides, especialmente cuando hay disminución de la V.F.G. con uremias elevadas, ( B.U.N.: mayor de 20 mgrs.% ) (32, 33, 5, 53)

Hay autores que preconizan el uso de esteroides en altas dosis en todos los casos por 6 meses (75). Otros en las Formas de lesiones Mínimas y Focales emplean altas dosis por sólo 4 a 6 semanas (32), y al regresar alteraciones serológicas y del sedimento urinario los van reduciendo paulatinamente. En las formas Membranosas y Proliferativas Difusas: con signos de actividad clínica e histológica son tratados con 60 mgrs. x  $1,73 \text{ m}^2$  de sup. corporal x 6 meses, tratamiento diario dividido en 4 dosis; a medida que regresan las manifestaciones, se pasa a una



sola dosis matinal y luego se procura dar tratamiento en días alternos con el objeto de disminuir las manifestaciones indeseables del esteroide (Cushing, Bloqueo Hipofisiario, Osteoporosis, obesidad, Hipertensión, Psicosis, Fracturas óseas etc.) (32, 33)

Es indispensable al usar esteroides, agregar H. I.N. en dosis de 300 a 400 mgrs. diarios, como quimioprophilaxis T.B.C.

Además antes de iniciar el uso de los esteroides es necesario hacer un estudio completo del paciente: detectar focos de infección: dentales, pulmonares, renales, Descartar TBC. Investigar la existencia de: Diabetes Mellitus, Ulcera Gastroduodenal, Hipertensión arterial, Afección Cardiovascular, Trastornos Psíquicos, etc. Con el esquema de una sola dosis en días alternos, pueden disminuirse los efectos tóxicos del esteroide gracias a que los efectos útiles del esteroide duran más tiempo que los efectos tóxicos. Las formas que pueden usarse en días alternos son: Prednisona, Prednisolona y Metil Prednisolona.

En los pacientes Hipertensos: deben usarse los esteroides de menor efecto mineralocorticoide, y a las dosis más bajas posibles, reducir la ingesta de sal, adicionar un diurético: Furosemida con suplemento de potasio, si es necesario agregar un hipotensor: Alfa Metil Dopa, Clonidina.

En los pacientes con Insuficiencia Renal y Retención Nitrogenada: por una parte los corticoides son menos efectivos, y por otra parte acentúan algunos problemas del insuficiente renal: Aumenta el catabolismo proteico con lo que aumenta la uremia; aumenta la osteoporosis; disminuye la síntesis proteica; aumenta la presión.



arterial, y aumenta la retención de Na y H<sub>2</sub>O, lo que con lleva peligro de Insuficiencia Cardíaca; disminuye la inmunidad: mayor peligro de infecciones.

Por todas las razones dadas, los corticoides deben usarse bajo estrecha vigilancia del paciente y so pesando cuidadosamente las ventajas de su empleo.

### Tratamiento con Inmunosupresores:

Debido a los fracasos observados con los cortici coides en la Glomerulonefritis Lúpica Difusa, la mala tole rancia de algunos pacientes y a sus efectos tóxicos, se han ensayado en esta afección las drogas Inmunosupresora ras.

Los inmunosupresores más usados en la Nefritis Lúpica son: (54, 55, 56, 57, 10, 59 )

#### 1. Agentes Alquilantes:

Ciclofosfamida o Endoxan<sup>R</sup> y el Clorambucil o Leukeran<sup>R</sup>

#### 2. Anti-Metabolitos:

6 Mercapto-Purina o Purinethol<sup>R</sup> y la Azathioprina o Imurán<sup>R</sup>.

En mucha menor medidas se han usado anti-fólico cos methotrexato, y suero anti-linfocitario.

1.1. Agentes Alquilantes: actúan fijándose a los ácidos nucleicos, de esta manera bloquean la duplicación de las nucleoproteínas y la síntesis de proteínas. Son

capaces de destruir las células estén o no en reproducción. Bloquean la proliferación celular y la síntesis de anticuerpos. Se ha comprobado experimentalmente que la Ciclofosfamida puede bloquear todas las fases de la respuesta inmune, por lo que deprimen las respuestas Primaria y Secundaria. (62)

- 1.2. La Ciclofosfamida: es el inmunosupresor más potente. Se administra en forma inactiva, siendo activada in vivo por el hígado, el Fenobarbital aumenta su velocidad de activación. La administración de Ciclofosfamida no es afectada por el grado de función renal. Los corticoides bloquean la enzima activadora.

La dosis usual es de 1,5 a 2,0 mgrs. x Kg x 24 horas. La máxima caída de los Leucocitos se observa a los 14 días. Leucopenia de  $\pm$  3.000.- viene un tabletas de 50 mgrs. e inyectable. (55)

- 1.3. El Clorambucil: se absorbe bien por vía oral, su metabolismo no es bien conocido.

La dosis usual: 0,1 a 0,2 mgrs. x Kg. x 24 horas, en una dosis diaria durante 4 a 6 semanas, una vez obtenida la respuesta clínica o caída de los Leucocitos, se da una dosis de sostén de  $\pm$  2 mgrs. diarios, según la evolución del cuadro.

El Clorambucil es la Mostaza Nitrogenada de acción más lenta y menos tóxica. Su acción mielosupresora es moderada, gradual y rápidamente reversible. (55)

- 2.1. Anti-Metabolitos: estas sustancias son antagonistas de las Bases Purinas, bloquean la síntesis de ácidos nucleicos, bloquean la interconversión de los nucleótidos, bloquean la reproducción celular y la síntesis



proteínas, destruyen las células cuando están en activa reproducción. Bloquean especialmente la respuesta Primaria y en menor grado la Secundaria. La Azathioprina se administra por vía oral, tiene buena absorción. Su detoxicación es mixta : Hepática y Renal. En pacientes con insuficiencia renal se acumulan la droga y sus metabolitos. Dosis usual: 2 a 3 mgrs. x Kg. x 24 horas, tabletas de 50 mgrs. La dosis total acumulada que produce depresión de la médula ósea en un sujeto sin enfermedad hematológica es de 50 mgrs. x kilo ; equivale a 20 días de tratamiento. El efecto clínico no está en relación con la leucopenia.

La actividad de la Glomerulopatía Lúpica es desencadenada por la deposición en el riñón, de complejos solubles AG-AC, que se forman en condiciones de equivalencia entre AG y AC o especialmente de un ligero exceso de AG. Los Inmunosupresores, al disminuir la formación de AC, alteran la relación AG/AC, que era vecina a 1/1 disminuyendo el denominador, produciendo una situación de franco exceso de AG, en que disminuye substancialmente la formación de complejos AG-AC solubles en condiciones de depositarse en el riñón. Se forman complejos AG-AC muy pequeños. En vitro se ha observado que en estas condiciones se disuelven los complejos grandes y en forma experimental se ha comprobado que se detiene la enfermedad del suero (10, 59, 63).

Los derivados de la Mostaza Nitrogenada: Ciclofosfamida y Clorambucil y los Antimetabolitos: 6-Mercaptopurina y Azathioprina tienen además de su efecto inmunosupresor una acción anti-inflamatoria ; comparativamente la Azathioprina es la que tiene mayor actividad anti-inflamatoria.

Los agentes alquilantes son capaces de alterar la respuesta Inmunológica Primaria y Secundaria, y son especialmente útiles frente a la respuesta Secundaria. La respuesta Secundaria es la que el médico debe tratar en una enfermedad inmunológica en evolución, y este es el caso del Lupus. Por su acción linfólitica los agentes alquilantes deprimen la inmunidad celular.

Los antimetabolitos y especialmente el Imurán o Azathioprina, deprime la respuesta Primaria y Secundaria, pero son especialmente útil frente a la respuesta Primaria; por esta razón son tan empleados en los trasplantes, en que hay que bloquear la Fase Primaria.

Desde el punto de vista teórico, considerando los antecedentes arriba expuestos, parece más útil en el Lupus el empleo de los agentes alquilantes. (53, 54, 55, 56, 57, 59)

Toxicidad de los Inmunosupresores:

	<u>Endoxan</u>	<u>Imurán</u>
Intolerancia Digestiva	+	-
Alopecia	++	-
Cistitis	++	-
Infecciones	+	+
Teratogénesis	+	+
Daño Hepático	-	+
Azoospermia	++	-
Anovulación	++	-
Neoplasia	+	++



De especial importancia es el riesgo de esterilidad que debe ser considerado en conjunto con el paciente o sus padres. ( 58,60 )

### Experiencia con el uso de Inmunosupresores:

Los resultados obtenidos por diversos autores son contradictorios, hay grupos que los recomiendan fervientemente, y otros que consideran inútil la adición de un Inmunosupresor al tratamiento. La mayoría de las casuísticas son de un número escaso de pacientes, que no permiten extraer conclusiones valederas de la respuesta a la terapia, ya que además, no cuentan con un grupo igual de control. Deben considerarse aquí todos los problemas planteados anteriormente, en relación con la dificultad de medir la frecuencia real de compromiso renal en el lupus.

La terapia Inmunosupresora implica patología Iatrogénica que debe agregarse a la que tiene el enfermo, de tal suerte que el tratamiento tiene ciertamente riesgos, que a veces desembocan en una situación más delicada que la determinada por la enfermedad de base.

### Comunicaciones que apoyan el uso de Inmunosupresores:

Michael: trató 28 pacientes, 6 de ellos con Glomerulonefritis Lúpica, los restantes tenían G.N.S.A. y G.N.Cr. y S. Nefrótico. Estos pacientes no habían respondido a altas dosis de esteroides o bien recayeron después de suspenderlos. Fueron tratados por períodos variables con Prednisona 60 mgrs. x m<sup>2</sup> de S.C. x 24 horas + Azathioprina 4 mgrs. x Kg. x 24 horas. El clearance mejoró en 14 de 21 pacientes; la proteinuria disminuyó a un 50 % en



14 de 27 pacientes. De 13 pacientes resistentes a altas dosis de corticoides, 9 respondieron a la asociación. De 5 pacientes con S. Nefrótico resistente a corticoides respondieron 2. En los 6 pacientes con Glomerulonefritis Lúpica: en todos disminuyó la proteinuria y la hematuria, y aumentó el complemento hemolítico 50 y el Clearance salvo en un caso, que falleció por una sepsis a Gram (-). El período de tratamiento fué de más de un mes, y los pacientes de Nefritis Lúpica tenían de 10 a 15 años de edad. (63)

Sztejn bok: trató 16 pacientes de Lupus con azathioprina 2,5 mgrs. x Kg. + Corticoides ( con dosis según las manifestaciones generales). Como control trató otros 19 pacientes sólo con esteroides. No practicó estudio histológico. Tiempo de observación 1 a 4 años. Se observó :

1. Que el grupo con azathioprina tuvo menor morbilidad y mortalidad.
2. Que el grupo con azathioprina necesitó sólo 6 mgrs. de prednisona en promedio contra 15 mgrs. el grupo control.
3. El grupo con azathioprina tuvo menor número de exacerbaciones.
4. Desde el punto de vista renal el clearance promedio del grupo azathioprina subió de 77 a 99 mL/min.

La proteinuria en el grupo tratado bajó de 1,5 a 0,5.

En los controles fallecen 3 pacientes de I.R.Cr. y en uno disminuyó acentuadamente el clearance. De los tratados disminuyó el clearance en uno que había suspendido el tratamiento. (64)



Epstein : Estudió 67 pacientes con Lupus, de los cuales 31 tenían Glomerulonefritis Lúpica Difusa, que recibieron corticoides en altas dosis. A 16 de ellos, que o no respondieron o no toleraron las dosis útiles, se les agregó Clorambucil 2 mgrs. diarios que se aumentó cada 15 días a 4, 8, 10 mgrs. diarios. Según respuesta y hemograma, después de 2 a 3 meses de remisión, se disminuyó la dosis en 2 mgrs. por mes. Para determinar el grado de actividad de la enfermedad se usó: Clínica, CH50, AC anti-DNA, C3, Cel. LE. Determinación de Cadenas Livianas en la orina ( valor considerado normal 20 microgramos/cc de orina ). Esta determinación resultó ser un índice precoz y fidedigno de actividad Lúpica.

Después de obtener la respuesta clínica se disminuyó el corticoide gradualmente.

Con este esquema los autores observaron una sobrevivencia de un 77 % a los 5 años en Glomerulonefritis Lúpica Difusa, que contrasta con otras experiencias que dan un 25 %. (65)

Hayslett : trató 16 pacientes cuyas edades fluctuaban de 9 a 32 años, con Glomerulonefritis Lúpica estudiada a la M. de Luz y electrónica. Todos recibieron prednisona en dosis suficiente para controlar las manifestaciones extra-renales del lupus, alrededor de 20 mgrs. de prednisona diariamente, y azathioprina en dosis de 2 a 3 mgrs. x Kg. x 24 horas. El tiempo de observación fué de 6 meses en 4 enfermos y de 24 o más meses en 12 pacientes.

Se observó lo siguiente: En un paciente urémico su estado se mantuvo. En 15 pacientes la uremia y la función renal se normalizaron o se mantuvieron normales. Fallecieron tres pacientes por crisis lúpicas, sin deterioro notable de la función renal; las causas de muerte



fueron extra-renales. La proteinuria disminuyó en 13 de 15 casos; de 7 s. nefróticos regresaron parcial o totalmente 6; de 8 casos con proteinuria moderada, desapareció en 7. Estas respuestas se observaron alrededor del quinto mes de tratamiento. Desde el punto de vista histológico, en 8 pacientes con biopsias de control, se observó : en 1 paciente que falleció a los seis meses de tratamiento, no hubo cambios. En los 7 pacientes restantes se encontró una disminución importante de los signos inflamatorios y proliferativos, con disminución de los depósitos mesangiales y subendoteliales, y adquisición de un pattern similar a la Glomerulonefritis Extramembranosa, con depósitos epimembranosos e intramembranosos a la M. Electrónica. (66)

Cameron: trató 6 pacientes con Glomerulonefritis Lúpica Difusa, ( 3 de ellos activos ) con altas dosis de esteroides, debido a: resistencia al tratamiento, hipertensión y/o Cushing se agregó ciclofosfamida, en dosis de 200 a 250 mgrs. x 24 horas que fué disminuyéndose gradualmente, período de tratamiento : 9 meses en promedio. Tres pacientes mostraron evidente mejoría, dos permanecieron estacionarios pero necesitaron menor dosis de esteroides, y falleció un paciente que al iniciar la terapia estaba en diálisis extracorpórea. ( 67 )

Cameron : revisó la literatura sobre tratamiento inmunosupresor de la Nefritis Lúpica entre los años 1963 y 1970, encontró de 233 pacientes tratados con inmunosupresores : 10 % Remisión, un 30 % estaban mejor y un 50 % estaban igual o peor. ( 67 )

Snaith : trató 5 adultos con Glomerulopatía Lúpica Focal, que no respondieron a esteroides y que en un caso tampoco respondió a azathioprina; se le agregó



al tratamiento clorambucil en dosis de 6 a 2 mgrs. diarios y la prednisona se disminuyó gradualmente. La proteinuria previa era en promedio 8 grs/24 horas y después del tratamiento se redujo a 1,14 grs/24 horas, 4 de los 6 pacientes quedaron en amenorrea. El clearance promedio previo era de 47,4 ml/min., post clorambucil fué de 83,4 ml/min en promedio. ( 68 )

#### Estudios Comparativos de distintos Esquemas:

Donadio : controló durante tres años 16 pacientes con Glomerulonefritis Lúpica, dividido en dos grupos:

- a. Con altas dosis de Prednisona sola, y
- b. De Prednisona + Azathioprina: 2 mgrs. x Kg. diariamente durante 6 meses. No observó diferencias entre los dos grupos.

Luego disminuyó la prednisona a la dosis necesaria para controlar las manifestaciones generales en ambos grupos y mantuvo en el grupo, b) Azathioprina 1 a 2 mgrs. x Kg. x 24 horas, por un promedio de 26 meses. No observó diferencias en el número de brotes de actividad lúpica, ni en las dosis necesarias de corticoides en ambos grupos. No hubo mortalidad en ninguno de los dos grupos, pero inicialmente se excluyeron aquellos casos más graves, que no respondieron a esteroides. ( 69 )

Cade : dividió 50 pacientes con Glomerulonefritis Lúpica en 4 grupos:

- a. Azathioprina sola
- b. Prednisona sola

c. Azathioprina + Prednisona

d. Azathioprina + Heparina

Todas las drogas fueron dadas en altas dosis, observó que: los resultados obtenidos con azathioprina sola, o en combinación fueron superiores a los de prednisona sola. La asociación de azathioprina + heparina, dió los mejores resultados en cuanto a sobrevida y mejoría de la función renal. ( 70 )

Steinberg : a 38 pacientes con Glomerulonefritis Lúpica en tratamiento con 0,5 mgrs. de prednisona por kg., los dividió al azar en tres grupos:

- a. Ciclofosfamida 3 mgrs. x kg. hasta 4 y disminución según respuesta.
- b. Azathioprina 3 mgrs. x kg. hasta 4 y disminución según respuesta.
- c. Placebo, durante el período de estudio que duró 10 semanas los enfermos permanecieron hospitalizados. Se les controló: 1) V.F.G.; 2) Sedimento Urinario; 3) Proteinuria; 4) AC anti-DNA; 5) C<sub>3</sub> ; 6) Síntomas.

Se comprobó que la ciclofosfamida fué superior a la azathioprina y al placebo, en los 6 parámetros sumados y en los tres del riñón. La azathioprina no fué mejor que el placebo en ningún parámetro. ( 71 )

Plaza de los Reyes : con el equipo nefrourológico del Hospital J.J. Aguirre, tratan todos los tipos histológicos de Glomerulonefritis Lúpica con el mismo esquema, que es el siguiente durante 6 meses:



1. Prednisona: 1 mgr. x kg. diario
2. Clorambucil: 0,2 mgrs. x kg. diario x 10 días y luego disminuyó la dosis en un 30 % y sigue hasta completar 6 meses.
3. Acido Acetil-Salicílico: 1 gramo diario.
4. Dipyridamol, Persantin<sup>R</sup>: 600 mgrs. diarios.

Sus resultados con este esquema, aún no publicados, lo consideran muy favorable. ( 72 )

Mordo Alvo : y el grupo de nefrología del Hospital San Juan de Dios, trata en forma agresiva con esteroideos e inmunosupresores ciclofosfamida, solo la forma Glomerulonefritis Lúpica, los demás tipos histológicos son tratados en forma sintomática. En caso de haber mucha actividad clínica e histológica también usa inmunosupresores en la forma membranosa. ( 76 )

Wagner : recientemente ha hecho una exhaustiva revisión del uso de inmunosupresores en la Nefropatía Lúpica. Su conclusión es que, "la utilidad de los Inmunosupresores en la Nefropatía Lúpica aún no está demostrada fehacientemente". Las razones que explican esta situación son :

1. La gran variabilidad evolutiva del Lupus y su nefropatía, aún dentro de grupos histológicos de mal pronóstico, se ven evolucionar espontáneamente en forma muy favorable; esto crea la duda de que algunas "respuestas espectaculares al tratamiento" sean sólo la evolución espontánea de esa nefropatía.

2. Diferentes criterios para medir la sobrevida de la enfermedad.
3. Escaso número de pacientes en cada grupo histológico en las experiencias publicadas.
4. Poco conocimiento de la historia natural de la enfermedad, con los recursos médicos actuales.
5. Diferencias de criterio histopatológicos.
6. Diferencias en los criterios de selección de los pacientes, dosis de la ó las drogas, tipo de asociación, y duración de su administración.
7. Falta de grupos control equivalentes a los tratados.  
(74)

Así, por una parte, tenemos dudas sobre su utilidad y por otro lado estamos enfrentados a su toxicidad, que es importante; la mielosupresión exagerada crea grandes problemas con alto riesgo de muerte, infecciones severas, bacterias, hongos y virus, trastornos hemorrágicos por plaquetopenia.

Menos relacionados con su acción terapéutica está la esterilidad, especialmente relacionada con la ciclofosfamida y clorambucil; la cistitis por ciclofosfamida; daño hepático por azathioprina.

El importante aumento de la incidencia de tumores en los pacientes inmunosuprimidos: en los transplantados de riñón tratados con azathioprina hay 80 veces más neoplasias que en la población general. Alteraciones cromosómicas por ciclofosfamida. Se ha observado exacerbación del Lupus post-suspensión de azathioprina, por lo



que la reducción de estas drogas debe ser muy gradual. Por estas razones el uso de inmunosupresores en la Nefropatía Lúpica deben quedar restringidos para aquellos casos que no responden a los corticoides y en que los beneficios de su administración por una persona experta en su manejo, supere los riesgos inherentes a su uso.

Los anticoagulantes también se están usando en la Nefropatía Lúpica; se ha empleado heparina (70) anticoagulantes orales y especialmente drogas que actúan sobre las plaquetas; protectoras de las plaquetas, que mantienen su contenido de AMP Cíclico: Dipyridamol, Persantin<sup>R</sup>. Drogas que actúan sobre la membrana plaquetaria : Apirina que acetila la membrana, Hidrocortisona, Azathioprina, Fenilbutazona, Indometacina, Sulfimpirazona. (41, 42, 43, 75 )

#### Esquema de Tratamiento del Departamento de Nefrología de la Universidad Católica:

En este Hospital se sigue el siguiente criterio: ( 34, 77 ).

- a. Tratamiento Sintomático: consiste en tratar las manifestaciones generales con la menor dosis de medicamentos, si fuera necesario se emplearán corticoides y/o inmunosupresores, en caso de presentarse una Proteinuria importante, un S. Nefrótico, u otra manifestación extra-renal importante.

Los tipos histológicos en que se aplica este criterio son:

- A la Microscopía de Luz: Lesión Mínima y Focal.
- A la Microscopía Electrónica: Normal y Depósitos Me sangiales.

b. Tratamiento Agresivo: se aplica en los siguientes tipos histológicos : A la M. de L., Glomerulonefritis y Extramembranosa. A la M.E., Depósitos Sub-endoteliales solos o con depósitos mesangiales y/o sub-epiteliales; depósitos densos sub-epiteliales extensos difusos; asas de alambre: depósitos densos sub-endoteliales.

El tratamiento agresivo se inicia con prednisona 60 mgrs. diarios, durante 6 semanas, en este momento se hace una evaluación clínica. Inmunológica: V.H.S., C<sub>3</sub> , CH<sub>50</sub> , Cl. LE. AC antinucleares, y examen de función y de lesión renal; clearance y sedimento urinario. Si hay respuesta se sigue con esteroides.

Si se considera que no hay respuesta, se agrega ciclofosfamida en dosis diaria de hasta 4 mgrs. x K x 24 horas, hasta obtener respuesta o una leucopenia de 2.500; simultáneamente se van reduciendo los corticoides hasta 20 mgrs. diarios o menos.

Si hay insuficiencia renal o clearance bajo 20 ml/min. o si hay una hipertensión arterial con diastólicas sobre 110 mm Hg, se podrá iniciar el tratamiento con inmunosupresores. ( 34,77 )



Apéndice :Criterios de la Asociación Americana de Reumatología para el Diagnóstico de el Lupus Erimatoso Diseminado

El Comité de Criterios Diagnósticos y Terapéutica de la Asociación Americana de Reumatología ha propuesto un criterio preliminar para el diagnóstico del Lupus Erimatoso Diseminado, basado en el análisis retrospectivo de 245 pacientes. (7)

Se eligieron para este objeto 14 manifestaciones que incluyen 21 items en base a una sensibilidad mayor del 60 % , y una especificidad mayor del 97 % para el Lupus Erimatosos.

Cuando se buscaron estas 14 manifestaciones en los 245 pacientes con la enfermedad, la presencia de 4 ó más de estas manifestaciones tenía un 89,8 % de sensibilidad, o sea tenía un escape sólo de un 10 %, con una especificidad para Lupus contra Artritis Reumatoidea de un 99,6 % , o sea que la posibilidad de que un paciente con 4 ó más criterios tuviera una artritis reumatoidea era muy remota, da prácticamente un diagnóstico de certeza; ahora la especificidad a favor de lupus contra enfermedades no reumatólogicas es de un 97,7 %.

La sensibilidad de este criterio preliminar de la A.R.A. disminuye cuando es usado por médicos no reumatólogos, en los consultantes de un hospital general, debido a que no interrogan al paciente detalladamente por cada una

de las 14 manifestaciones. Para cada manifestación la sensibilidad es menor entre los estudios de los médicos generales que en los de la Asociación Americana de Reumatólogos, A.R.A. Por otra parte si se disminuye el número de manifestaciones necesarias, de 4 a 3 se aumenta la sensibilidad, pero a expensas de una disminución importante de la especificidad contra artritis reumatoídea y otras afecciones no reumatológicas.

Resumiendo, podemos decir que los pacientes que llenan 4 criterios A.R.A. son con un 99,6 % de posibilidades Lupus Eritematoso; los pacientes que tienen 3 criterios pueden ser Lupus y corresponder al 10 % de escape de la sensibilidad, pero también tienen una especificidad para Lupus menor, vale decir que considerando 2 ó 3 criterios hay un 85 % de especificidad contra Artritis Reumatoídea y un 80 % de especificidad contra otras afecciones no reumatológicas. ( 7,8,9 )

Los Criterios A.R.A. son los siguientes:

<u>Categorías</u>	% de <u>Positividad</u> en estudio Original. Hecho por <u>Reumatólogos</u> de la A.R.A.
1. Eritema Facial	63,7 %
2. Lupus Discoide	17,1
3. Fenómeno de Reynaud	20,0
4. Alopecia	43,3
5. Fotosensibilidad	36,7
6. Ulceración Oral o Nasofaríngea	15,1
7. Artritis sin deformidad	84,0
8. Células L.E.	91,8



Categorías

% de Positividad en estudio  
Original. Hecho por Reumató-  
logos de la A.R.A.

9. Test serológico Falso (+) para Lúes	11,8 %
10. Proteinuria mayor de 3,5 grs/24 Hrs.	19,6
11. Cilindros Celulares	47,8
12. Pleuritis o Pericarditis	39,6
13. Psicosis o Convulsiones	16,0
14. Anemia Hemolítica	
Leucopenia	
Trombocitopenia	22,4

El número de criterios presente en el enfermo,  
va aumentando con el tiempo de evolución de la enfermedad.  
( 7,8,9 )

## B I B L I O G R A F I A

=====

1. Dubois E; Tuffanelli D.  
Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.  
J.A.M.A. 190: 104; 1964.
2. Fessel W.J.;  
Systemic Lupus Erythematosus in the Community.  
Arch. Intern. Med. 134: 1027; 1974.
3. Estes D, Christian Ch.  
The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus, By Prospective Analysis.  
Medicine 50: 85; 1971.
4. Ropes M.  
Observations on the Natural Course of Disseminated Lupus Erythematosus.  
Medicine 43: 387; 1964.
5. Pollak V, Pirani C, Schwartz F.  
The Natural History of the Renal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.  
J. Lab. Clin. Med. 63: 537; 1964.
6. Zweiman B, Kornblum J, Cornog I.  
The Prognosis of Lupus Nephritis.  
Ann. Intern. Med. 69: 441; 1968.
7. Cohen A, Reynolds W, et Al.  
Preliminary Criteria for the Classification of S.L.E.  
Bull. Rheum. Dis, 21: 643; 1971.



8. Gibson T, Dibona G.  
Use of the American Rheumatism Association's Preliminary Criteria for the Classification of S.L.E.  
Ann. Intern. Med. 77: 754; 1972.
9. Trimble B, Townes A, Robinson H.  
Preliminary Criteria for the Classification of S.L.E.  
Arthritis and Rheum. 17: 184; 1974.
10. Silva Mireya y Ruiz Fernando.  
Curso de Inmunología Básica. Facultad de Medicina Area Occidente. Santiago de Chile. Septiembre de 1976.
11. Roitt Ivan.  
Inmunología Esencial.  
Barcelona. Editorial Jims. 1972.
12. Barret J.  
Inmunología.  
México Interamericana. 1972.
13. Weiser R.S., Myrvik Q.N., Pearsall N.N.  
Inmunología.  
Interamericana. 1970.
14. Harbeck R., Bardana E. et Al.  
DNA. Anti-DNA. Complexes: Their detections in S.L.E. Sera.  
J. Clin. Invest. 52: 789; 1973.
15. Schur P., Sandson J.  
Immunological Factors and Clinical Activity in S.L.E.  
N. Engl. J. Med. 278: 533, Marzo 1968.

16. Pincus Th., Schur P. et Al.  
Measurement of Serum DNA Binding Activity in S.L.E.  
N. Engl. J. Med. 281: 710, Septiembre 1969.
17. Stastny Peter, Ziff Morris.  
Cold Insoluble Complexes and Complement Levels in  
S.L.E.  
N. Engl. J. Med. 280: 1376, 1969.
18. Christian Charles  
Immune Complex Disease.  
N. Engl. J. Med. 280: 878, 1969.
19. Comerford Francis, Cohen Alan.  
The Nephropathy of S.L.E.  
Medicine, 46: 425; 1967.
20. Dillard Martin, Tillman Leonard, et Al.  
Lupus Nephritis. Correlations Between the Clinical  
Course and Presence of Electron-Dense Deposits.  
Lab. Invest.: 32: 261, 1975.
21. Churg Jacob, Grishman Edith  
Ultraestructure of Immune Deposits in Renal Glome  
ruli.  
Ann. Intern. Med. 76: 479, 1972.
22. Koffler D., Agnello V., Carr I., y Kunkel H.  
Variable Patterns of Immunoglobulin and Complement  
Deposition in the Kidneys of Patients with Systemic  
Lupus Erythematosus.  
Amer. J. Path. 56: 305, 1969.
23. Willoughby, Coote and Turk.  
Complement in Acute Inflammation.  
J. Pathol. 97: 295; 1969.



24. Cochrane C., Muller H. and Aikin B.  
Depletion of Plasma Complemente in Vivo by a Protein of Cobra Venom. : Its Effect on Various Immunologic Reactions.  
J. Immunology 105: 55, 1970.
25. Gershwin E., Steinberg A.  
Qualitative Characteristics of Anti-DNA Antibodies in Lupus Nephritis.  
Arthritis and Rheum. 17: 947, 1974.
26. McIntosh R.M., Kaufman D.B., Griswold W., Smith F.G. y Vernier R.  
Glomerular Localization of Fibrinogen , Clinicopathologic, prognostic, and therapeutic considerations.  
J. Chron. Dis. 24: 787, 1971.
27. Paronetto, F. and Koffler D.  
Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in human diseases. I. S.L.E.  
J. Clin. Invest. 44: 1657, 1965.
28. Bond, Donadio, Keith and Holley.  
Estudio Correlativo Clínico-Patológico de los Productos de degradación del Fibrinógeno/Fibrina, en adultos con G.N. Lúpica y otras Nefropatías.  
Arch. Int. Med. 132: N 2. Agosto 1973.
29. Peters Keith, Williams Gwyn. Complement in Diseases of the Kidney. In Rubin M., Barrat M. eds. Pediatric Nephrology.  
Chapter 9. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1975.
30. Herdman R., Urízar Rodrigo : Coagulopathy in Renal Disease.  
Including Hemolytic Uremic Syndrome. In Rubin M.,

Barrat M., eds. Pediatric Nephrology. Chapter 10. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1975. p. 189.

31. Andrés G., Sepúlveda M., McCluskey R. Immunopathology of Glomerulonephritis. In Rubin M., Barrat M. eds. Pediatric Nephrology, Chapter 13. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1975. p 271.
32. McLean R., Michael Jr. A., Fish A., Vernier R. Systemic Lupus Erythematosus, Anaphylactoid Purpura and Vasculitis Syndromes. In Rubin M., Barrat M. eds. Pediatric Nephrology. Chapter 25. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1975. p 575.
33. Cohen A., Zambioni L., Glassock R., Glomerulopathies in Multisystem Disease. Lupus Nephritis. In Brenner B., Rector Jr. F.; The Kidney. W.B. Saunders Co. Philadelphia. Vol II Chapter 23. p 1017. 1976.
34. Rosenberg H., Jacobelli S., Vaccarezza A., Sorensen R. Nefropatía Lúpica. Correlación Clínico - Morfológica. Rev. Med. Chile. 104: 425, 1976.
35. Marchesi S., Aptekar R., Steinberg A. et Al. Urinary Fibrin Split Products in Lupus Nephritis Correlation with other Parameter of Renal Disease. Arthritis and Rheum. 17: 158, 1974.
36. Baldwin D., Lowenstein I., Rothfield N., Gallo G. and McCluskey, The Clinical Course of the Proliferative and Membranous forms of Lupus Nephritis. Ann. Intern. Med. 73: 929; 1970.



37. McCluskey R.T.  
The value of Immunofluorescence in the study of hu  
man Renal Disease.  
J.Exp. Med. 134: 242, 1971.
38. Kincaid-Smith P.  
The Kidney. A Clinicopathological Study.  
Blackwell Scientific Publications, Oxford; 1975.
39. Ginzler E., Nicastri A., Chen C., Friedman E.,  
Progression of mesangial and focal to diffuse Lupus  
Nephritis.  
N. Engl. J. Med. 291: 693, 1974.
40. Zimmerman S., Jenkins P., Shelp W.  
Progression from minimal or focal to diffuse proli  
ferative Lupus Nephritis.  
Lab. Invest. 32: 665, 1975.
41. Kincaid-Smith P., Laver M.C., and Fairley K.F.  
Dipyridamole and anticoagulants in renal disease  
due to glomerular and vascular lesions: A new  
approach to therapy.  
Med. J. Aust. 1:145, 1970.
42. Sullivan M., Harken D.E., and Gorlin R.  
Pharmacological control of tromboembolic complica  
tions of cardiac valve replacement.  
New. Engl. J. Med. 279: 576, 1968.
43. Wardle E.N.  
The role of Platelets in Glomerulonephritis and  
Transplantation.  
J. Roy. Coll. Phycns. Lond. Vol 7, N 1, p 5-17,  
Oct. 1972.

44. Chirawong P., Nanra R.S., Kincaid-Smith P.  
Fibrin degradation products and the role of coagulation in "Persistent" Glomerulonephritis.  
Ann. Intern. Med. 74: 853; 1971.
45. Humair L., Potter E., and Kwaan H.  
The role of Fibrinogen in renal disease.  
I. Production of experimental lesions in mice.  
J. Lab. Clin. Med. 74: 60, 1974.
46. Humair L., Kwaan H., and Potter E.  
The role of Fibrinogen in renal Disease.  
J. Lab. Clin. Med. 74: 72, 1972.
47. Broersma R. and Mammen E. F.  
Streptokinase in experimental disseminated intravascular coagulation.  
Thrombolytic Therapy p. 255, Mammen E.F., Anderson G.F. and Bernhart M.I. eds., F.K. Schattauer, Verlag Stuttgart.  
New York, 1971.
48. Hedner Ulla and Nilsson Inga.  
Clinical Experience with determinations of Fibrinogen Degradation Products.  
Acta. Med. Scand. vol. 189: 471; 1971.
49. Stiehm E.R. and Rygstad C.W.  
Split Products of Fibrin in Renal Disease.  
Am. J. Med. 46: 774; 1969.
50. O'Malley B.W.  
Mechanism of action of Steroid Hormones.  
N. Engl. J. Med. 284: 370. 1971.
51. Axelrod Lloyd.  
Glucocorticoid Therapy.  
Medicine 55: 39, 1976.



52. Bradford Inés, Aguilera Greti.  
Corteza Suprarrenal, en Hugo Pumarino: *Endocrinología y Metabolismo*. Ed. A. Bello. Santiago de Chile 1976. p: 320.
53. Pollack V., Pirani C., Kark R.  
Effect of large doses of Prednisone on the Renal Lesions and Life Span of Patients with Lupus Glomerulonephritis.  
*J. Lab. Clin. Med.* 57: 495, 1961.
54. Steinberg A., Pltz P., Wolf S., Wong V., Agus S. and Decker I.  
Citotoxic Drugs in treatment of Nonmalignant diseases. NIH. Conference Ann. *Int. Med.* 76: 619, 1972.
55. Goodman Louis, and Gilman Alfred.  
*The Pharmacological Basis of Therapeutics*.  
4th Edition. The McMillan Company, New York. 1971.
56. Bertino Joseph.  
Chemical Action and Pharmacology of Methotrexate, Azathioprine and Cyclophosphamide in Man.  
*Arthritis and Rheum.* 16: 79, 1973.
57. Hurd Eric.  
Immunosuppressive and Antiinflammatory Properties of Cyclophosphamide, Azathioprine and Methotrexate.  
*Arthritis and Rheum.* 16: 84, 1973.
58. Decker John L.  
Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Man.  
*Arthritis and Rheum.* 16: 89, 1973.
59. Steinberg Alfred.D.  
Efficacy of immunosuppressive Drugs in Rheumatic Diseases.  
*Arthritis and Rheum.* 16: 92, 1973.

60. Tolchin S., Winkelstein A., Rodman G., Pan S., and Nankin H.  
Chromosome Abnormalities Resulting From Cyclophosphamide Therapy in Rheumatoid Arthritis and Progressive Systemic Sclerosis. Abstract.  
Arthritis and Rheum. 16: 135; 1973.
61. Walker S. and Bole G.  
Suppressed Autoantibody Response and Development of Lymphomas in NZB/NZW Mice treated with Long-Term Cyclophosphamide.  
Arthritis and Rheum. 16: 137. 1973.
62. Santos G.W.  
Immunosuppressive Drugs I.  
Fed. Proc. 26: 907, 1967.
63. Michael A., Vernier R., Drummond K.  
Immunosuppressive Therapy of Chronic Renal Disease.  
New Engl. J. Med. 276: 818. 1967.
64. Szejnbok M., Stewart A., Diamond H., and Kaplan D.  
Azathioprine in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.  
Arthritis and Rheum. 14: 639, 1971.
65. Epstein W., and Grausz H.  
Favourable Outcome in Diffuse Proliferative Glomerulonephritis of Systemic Lupus Erythematosus.  
Arthritis and Rheum. 17: 129, 1974.
66. Hayslett J., Kashgarian M., Cook Ch., and Spargo B.  
The Effect of Azathioprine in Lupus Glomerulonephritis.  
Medicine 51: 393. 1972.



67. Cameron J., Boulton-Jones M., Robinson R., and Ogg Ch.  
Treatment of Lupus Nephritis with Ciclophosphamide.  
Lancet 1970, ii, 849, 24 de Oct.
68. Snaith M., Holt J., Oliver O., Dynnill M., Halley W.  
and Stephenson A.  
Treatment of Patients with Systemic Lupus Erythema  
tosis Including Nephritis with Chlorambucil.  
Br. Med. J. 2: 197, 1973.
69. Donadio J., Holley K., Wagoner R., et al.  
Further observations on the Treatment of Lupus Ne-  
phritis with Prednisone and combined Prednisone  
and Azathioprine.  
Arthritis and Rheum. 17: 573, 1974.
70. Cade R., Spooner G. et al.  
Comparison of Azathioprine, Prednisone and Heparine,  
alone or combined in treating Lupus Nephritis.  
Nephron. 10: 37. 1973.
71. Steinberg A., and Decker J.  
A double blind controlled trial Comparing Cyclophos-  
phamide, Azathioprine and Placebo, in the treatment  
of Lupus Glomerulo.-Nephritis.  
Arthritis and Rheum. 17: 923, 1974.
72. Steinberg D., Decker J.  
The Management of Lupus Nephritis. Editorial.  
Ann. Intern. Med. 73: 1035, 1970.
73. Sharon E., Kaplan D., Diammond H.  
Exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus after  
Azathioprine Withdrawal.  
N. Engl., J. Med. 288: 122, 1973.

74. Wagner Luke.  
Immunosuppressive Agents in Lupus Nephritis: A critical Analysis.  
Medicine 55: 259, 1976.
75. Plaza de los Reyes Mario.  
Comunicación Personal.
76. Alvo Mordo.  
Comunicación personal.
77. Vaccarezza Atilio.  
Comunicación personal.