El riñón del lupus eritematoso sistémico (LES)

P. Errasti [**]/B. Sobrini [*]/J. Díez [*]/
A. Sánchez Ibarrola [*]/A. Purroy [*]

Nefropatía lúpica

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad más representativa del grupo de las llamadas "enfermedades del colágeno". Se caracteriza por manifestaciones clínicas polifocales, afectando de forma predominante piel, articulaciones y riñón, asociado a numerosos estigmas biológicos de autoinmunidad, entre los cuales se especifica la presencia de anticuerpos dirigidos contra el DNA nativo.

talmente a las mujeres entre los 19 y los 40 años, y el curso de la enfermedad es frecuentemente crónico y asociado a exacerbaciones y remisiones a lo largo de los años. Para el diagnóstico del LES nos guiaremos por los datos clínicos (glomerulonefritis, con depósito de inmunoglobulinas, artritis, lesiones cutáneas, alteraciones neurológicas, etc.) signos biológicos (anticuerpos antinucleares o anti-leucocitos, hipocomplementemia, presencia de complejos inmunes circulantes o crioglobulinemia y sobre todo por la asociación de anticuerpos

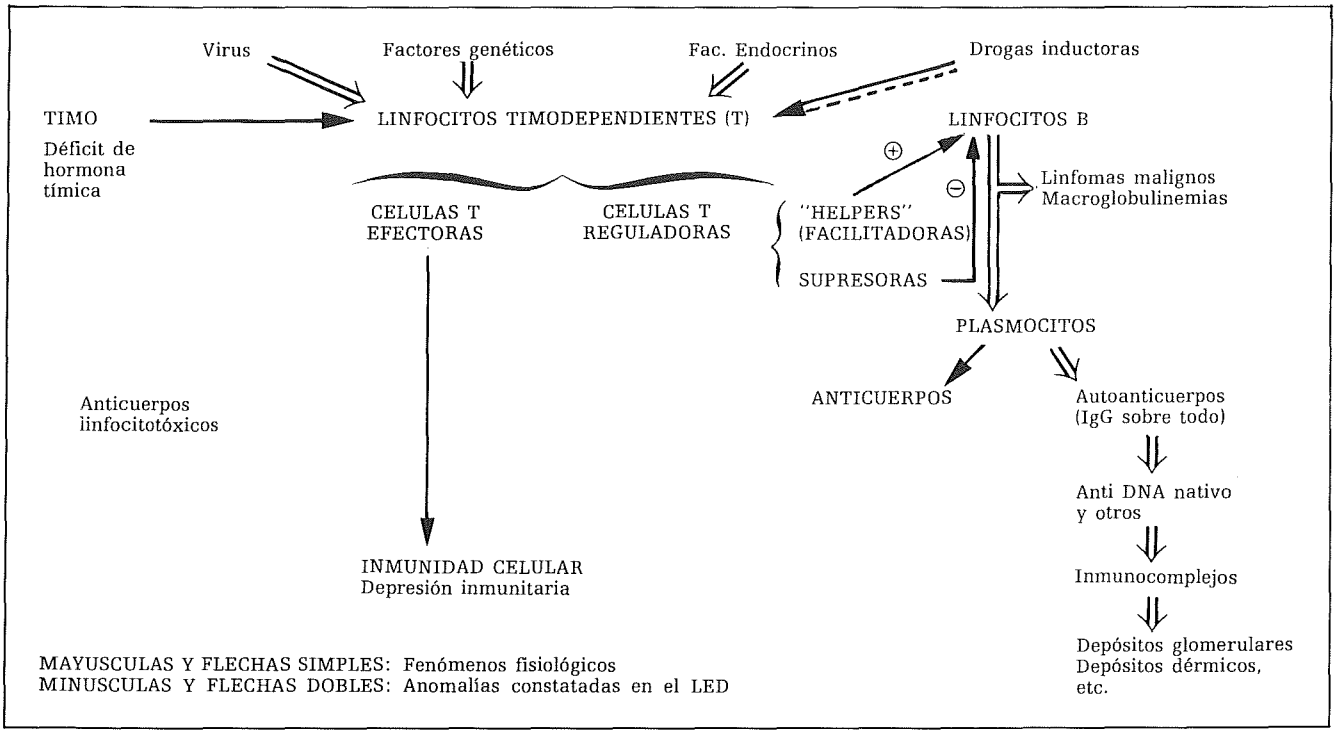


Fig. 1.—*Etiopatogenia del LES. Tomado de (42).*

Sin entrar en la discusión de los mismos, se recogen en la fig. 1 los distintos factores que actualmente se valoran en la etiopatogenia del LES. Afecta fundamentalmente a las mujeres entre los 19 y los 40 años, y el curso de la enfermedad es frecuentemente crónico y asociado a exacerbaciones y remisiones a lo largo de los años. Para el diagnóstico del LES nos guiaremos por los datos clínicos (glomerulonefritis, con depósito de inmunoglobulinas, artritis, lesiones cutáneas, alteraciones neurológicas, etc.) signos biológicos (anticuerpos antinucleares o anti-leucocitos, hipocomplementemia, presencia de complejos inmunes circulantes o crioglobulinemia y sobre todo por la asociación de anticuerpos anti-DNA nativo en un momento dado de la enfermedad. En la tabla I presentamos de forma esquemática los datos señalados y las indicaciones de la American Rheumatism Association (ARA) en 1971 [8] para el diagnóstico del LES (presencia de cuatro o más de dichos criterios sucesivos o simultáneamente).

Las manifestaciones renales del LES no representan

* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.
** Hospital Necker. París (Francia).

Tabla I. GENERALIDADES DEL LES

A. Manifestaciones clínicas multisistémicas

1. Cutáneas (75 %): Lupus discoide, eritema en alas de mariposa, telangiectasias, alopecia, fotosensibilidad, etc.
2. Osteoarticulares (90 %): Artralgias, artritis, rigidez.
3. Renales (50 %-80 %): Glomerulonefritis lúpica.
4. Neurológicas (30 %): Convulsiones, pares craneales, hemiparexia, neuropatía, etc.
5. Cardiovasculares (25 %): Endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis.
6. Pulmonares (40 %): Pleuresia, bronconeumonía, tromboflebitis, arteritis, síndrome de Raynaud.
7. Digestivas (25 %): Dolor abdominal, ileo, peritonitis.
8. Otras manifestaciones: Alteraciones musculares, oculares, hematológicas, fiebre, esplenomegalia, adenomegalia, etc.

B. Anomalías inmunológicas

1. Presencia de autoanticuerpos: Antinucleares y células LE, anti-DNA, anti-RNA, antinucleoproteínas, antilinfocitos, antieritrocitos, anticoagulantes circulantes, factor reumatoide, falsos Wasserman positivos.
2. Complejos inmunes séricos y tisulares (piel y riñón). Crioglobulinas, hipocomplementemia.
3. Anomalías de la inmunidad celular.

C. Criterios diagnósticos (ARA)

1. Eritema facial (alas de mariposa).
2. Lupus discoide.
3. Fenómeno de Raynaud.
4. Alopecia.
5. Fotosensibilidad.
6. Ulceraciones orales o nasorafíngeas.
7. Artritis no deformante.
8. Fenómeno LE.
9. Serología luética positiva.
10. Proteinuria (>3,5 g / 24 h).
11. Cilindros urinarios.
12. Pleuritis, pericarditis o ambos.
13. Psicosis, convulsiones o ambas.
14. Anemia hemolítica, leucopenia o trombopenia.

por tanto más que una localización particular de la enfermedad, no distinguiéndose ni por sus mecanismos ni por su evolución de las otras localizaciones. No obstante, la nefropatía reviste gran importancia por su frecuencia elevada entre 50 a 80 % según los autores [2,3,5,8,35] y por su valor pronóstico al ser la causa principal de muerte de los pacientes con LES, seguido de las complicaciones infecciosas y cardiovasculares [22,39]. La intervención de complejos inmunes en el proceso patológico es conocido desde hace tiempo, y más recientemente se ha podido demostrar que diversos sistemas de complejos antígeno-anticuerpo estaban implicados [1,18,23,26,29]. Entre éstos, los que tienen como antígeno el ácido desoxiribonucleico o DNA son de una importancia considerable en la patogenia de la nefritis lúpica. Los factores que determinan la localización diversa de los complejos en el glomérulo son mal conocidos, si bien argumentos experimentales muestran que la talla de los complejos y la intervención de antígenos multivalentes pueden influenciar dicha localización [1,18]. Ello explicaría en parte la gran variabilidad de las lesiones morfológicas a nivel glomerular, unido a diferencias de orden clínico y sobre todo pronóstico dependiendo del tipo de lesiones patológicas [3,5,27,31,33].

Sucesivamente presentaremos los diferentes rasgos morfológicos, clínicos y terapéuticos de la nefropatía del LES.

Anatomía patológica

La glomerulonefritis lúpica (GNL) no tiene un aspecto morfológico específico, salvo quizá los cuerpos hematoxinófilos de Gross, que traducen a nivel tisular y bajo la forma de masas nucleares amorfas, la presencia de anticuerpos anti-nucleoproteínas. Sin embargo, los patólogos la reconocen con cierta facilidad, por un conjunto de anomalías raramente encontradas en otras circunstancias como son la irregularidad de los depósitos extramembranosos, la presencia de focos de necrosis en una glomerulonefritis membrano-proliferativa o la presencia por la técnica de inmunofluorescencia de IgG e IgM asociado a diversos factores del complemento (Clq, C3 y C4) [1, 3, 5, 33, 38].

Dada la falta de especificidad de los aspectos propiamente clínicos o nefrológicos como el estudio del sedimento urinario, la proteinuria cuantitativa o cualitativa y las pruebas de función renal, la clasificación de las lesiones renales del LES se realiza atendiendo al aspecto morfológico. Una de las primeras clasificaciones histológicas fue realizada por el grupo de Pollak en 1957 [28], utilizando los términos de riñón normal, glomerulitis y glomerulonefritis, y llamando con el calificativo de "activo" todo tipo de lesión que permitía predecir una evolución rápida de la nefropatía. Posteriormente en el año 1964 dividió a su vez las glomerulonefritis (GN) en dos grupos, que denominó GN activas y GN membranosas o extramembranosas [35].

Baldwin y cols. en 1970 [6] clasificaron las GNL estudiando el aspecto de las lesiones en microscopía óptica y valorando fundamentalmente el grado de proliferación celular. Así distinguieron las GNL proliferativas difusas (GNLPD), las GNL proliferativas focales (GNLPF) y las GNL membranosas o extramembranosas (GNLE).

Posteriormente el mismo autor en 1977, con una experiencia incrementada de 52 a 88 pacientes y sobre criterios estrictamente morfológicos asocia a la clasificación anterior una nueva forma patológica, la GNL mesangial (GNLM), estableciendo diversas formas de transición entre ellas y correlaciones bastante estrictas con el curso evolutivo y el pronóstico de la nefropatía [5]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una clasificación que engloba la ya descrita, y que comentaremos brevemente, por considerarla la más idónea y completa [25]:

Tipo I. Riñón normal, sin cambios detectables por microscopia óptica (MO), microscopia electrónica (ME) o inmunofluorescencia (IF).

Tipo II. GNL mesangial (GNLM): II A con lesiones mínimas: No se observan cambios al MO, y sólo es diagnosticable por IF (depósitos de inmunoglobulinas y complemento) o por ME con depósitos electron-densos en el mesangio. El tipo II B se caracteriza por hipercelularidad limitada a la zona mesangial, bien segmentaria o global, focal o difusa, sin cambios en los capilares periféricos. Por IF y ME, depósitos de inmunoglobulinas y de complemento en las áreas mesangiales exclusivamente. Ausencia o mínimos cambios a nivel tubular, vascular o intersticial.

Tipo III. GNL proliferativa segmentaria y focal (GNLPF). Caracterizado por lesiones mesangiales ya descritas en el tipo II y asociado a proliferación celular intracapilar y a menudo extracapilar, de forma segmentaria y focal, y afectando a menos del 50 % de los glomérulos. Junto a esto aparecen fenómenos de necrosis que asientan en las zonas de proliferación celular,

cariorrexis e infiltración leucocitaria afectando las asas capilares. Por IF y ME se observan abundantes depósitos mesangiales y frecuentemente depósitos subendoteliales; cambios tubulares e infiltración intersticial de linfocitos y células plasmáticas usualmente de fusión focal y prominente alrededor de los glomérulos.

Tipo IV. GNL proliferativa difusa (GNLPD). Caracterizada por lesiones glomerulares similares a las descritas en el tipo III pero afectando a más del 50 % de los glomérulos, y en general a la mayoría de los mismos. A menudo abundantes depósitos subendoteliales visibles al ME y por IF, que ocupan ciertas asas capilares y que se corresponden con las típicas lesiones en "hilo o asa de alambre" apreciadas por microscopia óptica. Se observan también zonas de necrosis fibrinoide, de trombos capilares y restos nucleares. En ocasiones puede adoptar la forma de una glomerulonefritis membranoproliferativa caracterizada por intensa proliferación celular mesangial con extensión circunferencial, con reduplicación de la membrana basal glomerular (MBG), apariencia lobular del ovillo glomerular y ausencia o mínimos fenómenos de necrosis.

Tipo V. GNL extramembranosa o membranosa (GNLE). Celularidad normal del glomérulo. Paredes capilares difusa y uniformemente engrosadas. Por IF y ME numerosos depósitos subepiteliales a lo largo de la membrana basal glomerular. También se pueden observar depósito dentro de la MBG y en las áreas mesangiales. Son típicas los spikes, que son protusiones de la MBG entre los depósitos subepiteliales. Ausencia o mínimos depósitos subendoteliales localizados cerca del mesangio. Las lesiones tubulares e intersticiales son menos pronunciadas que en los tipos III y IV.

En ocasiones pueden observarse formas mixtas en la misma biopsia. En la tabla II se recogen los datos histológicos más importantes de las distintas variedades de la nefropatía lúpica.

Algunos autores [3,21] conceden gran importancia a los depósitos por inmunofluorescencia de inmunoglobulinas y fracciones del complemento, a nivel glomerular, realizando una clasificación de las GNL atendiendo a la composición, localización e intensidad de los depósitos inmunológicos en: 1) depósitos mesangiales aislados sin extensión capilar, 2) depósitos mesangiales focales a lo largo de las paredes capilares, 3) depósitos mesangiales y capilares difusos; 4) depósitos extramembranosos difusos. Dado que el proceso básico y fundamental de la nefropatía lúpica es el depósito de complejos inmunes circulantes, pudiendo considerarse las lesiones proliferativas como secundarias, parece lógica dicha clasificación. En la presentación de 59 pacientes de Hill y col. [21], encuentran que existe una mejor correlación con los datos inmunológicos séricos (anticuerpos anti-DNA, C3 y C4, inmunocomplejos circulantes, células LE, etc.) que la existente atendiendo a la distribución de las lesiones proliferativas.

Clínica y diagnóstico

Las nefropatías lúpicas no presentan rasgos clínicos específicos. Las consecuencias directas de la afectación renal son las de todas las formas de glomerulonefritis.

En la tabla III recogemos los datos clínicos y de evolución que comentamos a continuación. La forma de comienzo es muy variada y en general aparece antes del año de evolución del lupus eritematoso diseminado. En ocasiones se inicia de forma moderada con hematuria microscópica y proteinuria variable, pero frecuentemente ésta tiende a ser importante y cursa entonces con un síndrome nefrótico sobre todo en la GNL extramembranosa y menos en la GNL proliferativa difusa, siendo raro el síndrome nefrótico en la GNL proliferativa focal o segmentaria [5]. Otras veces el comienzo es brusco con hematuria, oliguria y edemas intensas, en forma de síndrome nefrítico agudo. La insuficiencia renal es frecuente y es un elemento de mal pronóstico. La precocidad de su instalación y la rapidez de su evolución son

Tabla II. CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE LAS DISTINTAS FORMAS DE NEFRITIS LUPICA

Presentación	*GNL. MESANGIAL* *Aprox. 12 %*	*GNL. PROLIF. FOCAL* *20-40 %*	*GNL. PROF. DIFUSA* *35-66 %*	*GNL. MEMBRANOSA* *6-31 %*
Microscopia óptica	50 % Histología normal. 50 % ligera hipercelularidad mesangial con discreto aumento de la matriz mesangial. Hasta un 10 % de glomérulos esclerosados en algunos casos.	Hasta 50 % de glomérulos con proliferación segmentaria a veces adherida a semilunas. En ocasiones ovillos necrosados. 30 % proliferación mesangial. Paredes capilares sin alteración. En 50 % hasta 17 % de glomérulos esclerosados segmentaria y/o globalmente.	Proliferación glomerular intensa y global. Semilunas en más 30 % de glomérulos, 25 % de glomérulos esclerosados. Aprox. 30 % lesiones vasculares.	20 % engrosamiento de membrana basal como único hallazgo. 80 % además proliferación mesangial + glomérulos esclerosados. En ningún caso semilunas.
Microscopia electrónica	Depósitos densos mesangiales y a veces subendoteliales.	Depósitos densos mesangiales en su mayoría. Depósitos densos subendoteliales en algunas zonas capilares.	Depósitos densos mesangiales. Depósitos densos subendoteliales, subepiteliales e intramembranosos difusos.	Depósitos subepiteliales pequeños en formas leves. En formas más graves se asocian depósitos mesangiales.
Inmunofluorescencia	Depósitos de IgG mesangiales. Frecuentemente C3 y a veces IgA e IgM.	Depósitos mesangiales de IgG y C3. Dep. mesangiales de IgA e IgM en menor cantidad e inconstantes. Depósitos densos nodulares en algunos lóbulos glomerulares que podrían corresponder a proliferación segmentaria. En ocasiones fibrina.	Depósitos granulares difusos de IgG, IgM y C3. En algunas ocasiones IgA. Fibrina formando semilunas.	Depósito de IgG finamente granular delimitando uniformemente las paredes capilares. C3 e IgA de menor intensidad y discontinuos. Fibrina a veces.

Tabla III. NEFRITIS LUPICA: RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE SU CURSO

	Nefropatía lúpica proliferativa focal	*Nefropatía lúpica proliferativa difusa*	*Nefropatía lúpica membranosa*	*Nefropatía lúpica mesangial*
Inicio	Aproximadamente el 50 % en el 1.º año de presentación del LED.	En la mayoría en el 1.º año de presentación del LED.	Aproximadamente en el 50 % de los casos en el 1.º año del LED.	Quizás sea característico de todos los LED desde su inicio.
Manifestaciones clínicas	Proteinuria en 100 % de los casos. Hematuria en casi todos. Síndrome nefrótico raramente. A veces insuficiencia renal leve. No hipertensión arterial.	Proteinuria en 100 % de los casos. Hematuria en el 100 % de los casos. Síndrome nefrótico al inicio en 50 % y eventualmente en casi todos. Insuficiencia renal en la mayoría y eventualmente en casi todos. Hipertensión arterial no es rara.	Proteinuria en casi 100 % desde el inicio. Síndrome nefrótico en aprox. 50 % al inicio y eventualmente en 80 %. Microhematuria en aprox. 50 %. Insuficiencia renal mínima al inicio. Hipertensión arterial ocasional.	En algunos casos no existen datos clínicos de nefropatía. Proteinuria o microhematuria en otros, ocasionalmente insuficiencia renal. No HTA.
Remisión	De la proteinuria en aprox. 50 % a veces completa.	En 25 % remisión sínd. nefrótico durante el 1.º año generalmente mantenida.	Del sínd. nefrótico en 30 % de los casos con frecuentes recidivas.	Las alteraciones urinarias pueden remitir.
Transición	Puede haber transiciones a las formas proliferativa difusa y membranosa.	A las formas: mesangial (con ligera esclerosis glomerular); membranosa. Siempre asociadas con remisión.	Raramente a la forma proliferativa difusa.	Desarrollo de síndrome nefrótico con transición a: proliferativa difusa, membranosa.
Evolución	No desarrolla insuficiencia renal.	Hacia el exitus en 50 % de los casos sin remisión por: uremia o LED activo a menudo + infección. No se registra insuficiencia renal progresiva durante la remisión.	Durante el síndrome nefrótico persistente hay insuficiencia renal lentamente progresiva. No existe insuficiencia renal progresiva durante la remisión.	No progresa a menos que exista transición. El curso posterior viene determinado por la forma de nefritis lúpica desarrollada.
Mortalidad	30 % a los 5 años	53 % a los 2 años. 71 % a los 5 años.	30 % a los 5 años.	

variables según los pacientes. La hipertensión arterial se observa de forma casi exclusiva en pacientes con lesiones renales, pero no es un hecho constante de la GNL y excepcionalmente es maligna. Raramente se observa en estadios precoces y está en relación con el grado de afectación renal. Aproximadamente un 20 % de los pacientes con GNL desarrollan durante el curso evolutivo de la enfermedad un síndrome nefrótico típico, que a veces cursa con normocolesterolemia. En el sedimento urinario puede encontrarse hematuria y leucocitosis variable y a veces una imagen en telescopaje caracterizado por contener todo tipo de cilindros y otros elementos que se ven durante el estadio evolutivo de una glomerulonefritis primitiva ordinaria. La piuria sin bacteriuria puede ser en ocasiones un signo temprano de nefropatía.

La originalidad de la nefropatía lúpica radica en que aparece generalmente en un contexto clínico muy particular de fiebre, manifestaciones cutáneas (eritema facial en alas de mariposa, alopecia, fotosensibilidad, telangiectasias, etc.), artralgias, a veces alteraciones hematológicas (leucopenia, anemia y trombopenia autoinmunes), cardíacas, pulmonares, neuropsíquicas, etc. La biopsia de piel puede ayudar al diagnóstico del proceso sistémico, revelando anomalías evocativas asociadas a depósitos de inmunoglobulinas visibles por inmunofluorescencia.

No parece existir una correlación entre la gravedad de la afectación renal y la severidad de otras lesiones sistémicas. De formas muy evolutivas y pluriviscerales pueden acompañarse nefropatías muy benignas. En ciertos casos, la nefropatía puede ser aislada o predominante, sin signos extrarrenales, por lo que es importante en estos casos la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-DNA ante toda glomerulonefritis primitiva o idiopática, sobre todo en una mujer joven. La biopsia renal con carácter diagnóstico estará indicada en caso de toda anomalía urinaria, y debe ser entonces repetida para seguir la evolución de las lesiones, por ejemplo a los seis meses del comienzo del tratamiento. Su indicación es más discutible en las formas sin alteraciones del sedimento urinario o proteinuria. Las glomerulonefritis son entonces en efecto más raras, pero no excepcionales, y ciertas GNL proliferativas debutantes no van asociadas a signos urinarios patentes. Es por ello que la biopsia renal es muy útil en todos los casos presentando signos extrarrenales de gravedad clínica o anomalías inmunológicas importantes, incluso en ausencia de alteraciones clínicas mayores.

Tratamiento

El tratamiento de la nefropatía lúpica es uno más de los problemas no resueltos en nefrología y debe ser abordado en el contexto de todas las manifestaciones del LES [16,31]. Toda terapéutica racional debería ir dirigida a la vez contra los factores etiológicos responsables y los mecanismos patogénicos implicados. La etiología del LES está lejos de ser conocida, pero el conjunto de los conocimientos actuales concurren a incriminar a los complejos inmunes circulantes como principal responsable de las lesiones renales observadas en los pacientes con LES. Sin embargo, fuera del hecho primordial de los

complejos DNA anti DNA [1,29], muchas lagunas quedan sin dilucidar. Así se comprende mal por qué las lesiones renales presentan este gran polimorfismo asociado a evoluciones variables e imprevisibles. Algunos enfermos no tratados sobreviven durante numerosos años, sin agravación visible clínica o biológica y pueden incluso ser considerados como aparentemente curados. Otros en cambio ven agravarse su estado a pesar de todos los tratamientos, a veces con una mejoría transitoria. Otros, en fin, tienen una evolución intermedia, con fases de agudizaciones y remisiones a lo largo de los años.

Los glucocorticoides y en concreto la prednisona constituyen la base terapéutica de la nefropatía lúpica. Si bien su eficacia ha sido probada hace ya muchos años, ejerciendo su efecto tanto sobre las manifestaciones clínicas como los signos biológicos, la elección del mejor método terapéutico queda por dilucidar o es objeto de controversias [10,20,30,32]. A dosis altas (0,75-1,25 mg/kg) producen una mejoría clínica franca y la atenuación de las anomalías biológicas con disminución de los niveles de los diversos autoanticuerpos, desaparición de los complejos inmunes circulantes y elevación de las diversas fracciones del complemento sérico.

Las dosis utilizadas dependen de las diferentes escuelas, teniendo los autores anglosajones tendencia a dar dosis inferiores a los autores franceses. Las formas sin afectación renal son en general tratadas con dosis del orden de 0,3 a 0,5 mg/kg de prednisona, y las formas con nefropatía dosis más elevadas entre 0,75 a 1,25 mg/kg y día durante semanas o meses dependiendo del tipo de nefropatía y del grado de actividad [2,10,31,32,33].

La forma de administración es variable, y si bien inicialmente se prescribía la prednisona en dosis fraccionadas de tres a cuatro veces al día, recientemente hay evidencia de la misma eficacia en dosis única e incluso a días alternos [31,32].

Los tratamientos a largo plazo pueden en ocasiones ser el origen de efectos secundarios graves, como el desarrollo de un síndrome de Cushing yatrógeno severo, úlcera péptica, diabetes mellitus, osteoporosis, gran susceptibilidad a las infecciones incluida la tuberculosis, y de insuficiencia suprarrenal. Para minimizar dichos efectos tóxicos algunos autores proponen el uso de la prednisona a días alternos o en ocasiones la utilización de fuertes dosis aisladas de metilprednisolona. A veces, sin embargo, los corticoides aisladamente no dan resultado satisfactorio, bien por sus efectos secundarios o por su incapacidad de frenar la evolución de la nefritis, que se comporta en estos casos como una glomerulonefritis primitiva ordinaria. Es la razón por la que numerosos grupos han intentado asociar diversos agentes inmunosupresores a los corticoides. Ello es lógico en una enfermedad caracterizada por una exagerada producción de anticuerpos. La azatioprina y la ciclofosfamida son los productos más utilizados, si bien lo han sido también pero más raramente el clorambucil, diversos agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas. Varios ensayos controlados han sido realizados [9,11,12,13,17,36,37], con resultados no del todo concluyentes en cuanto a su eficacia superior a la utilización aislada de corticoides. En general, la ciclofosfamida se ha revelado más eficaz que la azatioprina. El análisis crítico de los diversos resultados en los diferentes tipos de asociaciones por Wagner [40], indica que en el momento actual no es posible concluir de manera formal sobre el interés de los inmunosupresores químicos en el tratamiento de la GN lúpica.

Atendiendo al tipo de nefropatía podemos considerar siguiendo las indicaciones de Pirani y Pollak [31], las siguientes consideraciones terapéuticas:

a) Los pacientes con GNL mesangial (lesiones mínimas) tienen buen pronóstico y esto parece ser independiente de la dosis de prednisona utilizada para tratarlas, evolucionando raramente a una GNLP severa. Sin embargo, la orina debe analizarse periódicamente para detectar cualquier evidencia de agravación. La supervivencia a los cinco años es aproximadamente del 80-90 % y la muerte por influencia renal es poco común. La dosis de prednisona prescrita será la requerida para tratar las manifestaciones sistémicas del lupus.

b) El pronóstico de los pacientes con GNLP focal (moderada) es peor que en la precedente con una supervivencia aproximada a los cinco años del 60-70 %. La mayoría de las muertes en estos enfermos han sido por causas extrarrenales. En general se cree en la actualidad que la dosis de prednisona utilizada para tratarlos debe ser la necesaria para controlar las manifestaciones generales de la enfermedad, pero con bastante frecuencia deberá incrementarse dicha dosis dependiendo del grado y severidad de las lesiones focales.

c) El pronóstico de los pacientes con GNLP difusa es a menudo grave y las dosis bajas son inadecuadas para prevenir la progresión de las lesiones histológicas renales, si bien suprimen los signos y síntomas extrarrenales. Por ello se deben utilizar dosis altas de prednisona (0,75-1,25 mg/kg) y de larga duración entre cuatro y seis meses, dependiendo del resultado evolutivo analítico de la orina y serológico para mejorar el pronóstico vital. En caso de no mejora de la insuficiencia renal o proteinuria y tendencia a la elevación de la creatinina sérica se suspenderá la medicación y se preparará al paciente para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal.

d) La GNL extramembranosa tiene buen pronóstico, con una supervivencia a los cinco años del 70 a 90 %. Esta buena supervivencia es independiente de la dosis de prednisona utilizada.

Con la utilización de los corticoides se ha mejorado el pronóstico vital de la nefropatía lúpica y alterado las causas de muerte de estos pacientes, en los que la insuficiencia renal era la forma más frecuente de desenlace fatal de la enfermedad. En la actualidad no hay que olvidar que estos pacientes son susceptibles de ser tratados en régimen de hemodiálisis periódica y también mediante un trasplante renal, no siendo necesariamente la uremia equivalente a muerte cierta [7,16,24]. En las estadísticas recientes la muerte de los pacientes con GNL está más a menudo causada por infección secundaria a los tratamientos con corticoides e inmunosupresores, sobre todo en la forma de GNLP difusa, que a la insuficiencia renal [15].

Es interesante notar en este sentido el carácter bimodal de la inestabilidad de los enfermos con LES. Estos pueden morir precoz y rápidamente en casos de formas muy activas, sometidas a tratamientos muy agresivos y con gran incidencia de procesos infecciosos sépticos, o al contrario al término de muchos años con lupus inactivo y tratamiento prolongado esteroideo por infarto de miocardio y enfermedad cardíaca arteriosclerótica avanzada [15,22,39].

El modo de acción de los corticoides y de los inmunosupresores en el LES está poco claro [4]. No se trata sin duda de una acción antiinflamatoria, puesto que junto a la mejoría clínica se detecta una disminución de los niveles de anticuerpos antinucleares. Probablemente actúan por la disminución de la producción de complejos inmunes, como lo testimonia la desaparición de las

crioglobulinas. Ello no quiere decir que el tratamiento afecte la causa principal de la enfermedad, pues los diversos factores etiológicos del LES (genéticos, inmunológicos, endocrinos, virus, etc.) no son a priori modificables por un tratamiento inmunosupresor. Esperemos que futuros estudios dilucidarán la clave etiológica de la reacción inmunológica aberrante en el LES y permitirán un tratamiento etiológico adecuado.

Bibliografía

1. Agnello V, *Immunopathogéniede la néphrite lupique.* P. 71. En "Actualites Néphrologiques". Hôpital Necker, 1976. Editado por Hamburger J, Crosnier J, Funck-Brentano JL. Flammarion. Paris. 1976.
2. Appel GlB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. *Renal involvement in systemic lupus erithematosus (SLE): A study of 56 patientes emphasizing histologic classification.* Medicine 57, 371, 1978.
3. Bach JF. *Le lupus érithémateux disséminé (LED).* P. 609. En "Nephrologie". Editado por Hamburger J, Crosnier J, Grüngeld JP. ed Flammarion. Paris. 1979.
4. Bach JF. *The mode of action of immunosuppressive agents.* North Holland. Amsterdam. 1975.
5. Baldwin DS, Glück MC, Lowenstein J, Gallo GR. *Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions.* Am J Med. 62, 12, 1977.
6. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo F, Mc Cluskey RT. *The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis.* Ann Intern Med. 73, 929, 1970.
7. Beary J, Lockshing M. *Renal dialisis in systemic lupus erythematosus: predictive factors and outcome in 35 patients.* Arthritis Rheum (abstract) 22, 591, 1979.
8. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC y col. *Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Bull Rheum Dis. 21, 643, 1971.
9. Dillard MG, Dujovne I, Pollak VE, Pirani CL. *The effect of treatment with prednisone and nitrogen mustard on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis.* Nephron, 10, 273, 1973.
10. Donadio JV. *Treatment of lupus nephritis.* Nephron, 19, 186, 1977.
11. Donadio, JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. *Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide.* New Eng J Med. 299, 1151, 1978.
12. Donadio JV, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. *Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined predinose and azothioprine.* Ann Intern Med. 77, 829, 1972.
13. Drinkard JP, Stanley TM, Dornfeld L, Autsin RC, Barnett EV, Pearson CM, Vernier RL, Adams DA, Latta H, Gonick HC. *Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis. Clinical, histological and immunological changes with therapy.* Medicine (Baltimore), 49, 411, 1970.
14. Epstein WV, Grausz H. *Favorable outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus.* Artritis Rheum. 17, 129, 1974.
16. Friedman EA. *Lupus nephritis: What to do until the data arrive.* Nephron, 19, 190, 1977.
17. Friess J, Sharp, GC, Mc Devitt HD, Holman, HR. *Cyclosphosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymiositis.* Arthritis Rheum. 16, 154, 1973.
18. Germuth FG, Rodriguez E. *Immunopathology of the renal glomerulus.* P. 227. Little Brown and Co., Boston. 1973.
19. Ginzler EM, Nicastri AD, Chen CK, Friedman EA, Diamond HS, Kaplan D. *Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis.* New Eng J Med. 291, 693, 1974.
20. Hayslett JP, Siegel NI. *Treatment of lupus nephropathy.* Nephron, 19, 193, 1977.
21. Hills GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF. *Systemic lupus erythematosus: morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy.* Am J Med, 64, 61, 1978.
22. Karsh J, Klippel JH, Ballow JE. Decker JL. *Mortality in lupus nephritis.* Arthritis Rheum. 22, 7, 1979.
23. Lindsey S, Berne BH, Sryder KL, Lawless OL. *Circulating immune complex response to standard steroid therapy in acute systemic lupus erythematosus nephritis.* Arthritis Rheum. (abstract) 22, 635, 1979.
24. Maxey RW, Rao TKS, Ginzler E, Butt KMH, Kountz SL, Friedman EA. *Course of treated uremia due to systemic lupus erythematosus.* Abstr ASAIO 6, 56, 1977.
25. Mc Cluskey RT. *Lupus nephritis.* P. 435. En "Kidney pathology decennial 1966-1975". Editado por Sommers SC. Appleton-Century Crofts. New York. 1975.
26. Miescher PA, Paroneto F. *Systemic lupus erythematosus.* En "Textbook of immunopathology", vol. 2, p. 675. Editado por Miescher PA., Müller-Eberhard HJ. Grune and Stratton, New York. London 1969.
27. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, Godin M, Verroust P, Kourilsky O, Richet G. *Aspects évolutifs des glomérulonéphrites lupiques: Apport des biopsies rénales itératives.* En "Actualités néphrologiques - Hôpital Necker. P. 71. Editado por Hamburger J, Crosnier J. Flammarion. Paris. 1976.
28. Muerhcke RC, Kark RM, Pirani CL, Pollak VE. *Lupus nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies.* Medicine (Baltimore) 36, 1, 1957.
29. Noriyuki K, Hara I, Miawari S, Ofujii, T. *Heterogeneity of glomerular immune complex in patients with systemic lupus erithematosus.* Arthritis Rheum. (Abstrc), 22, 632, 1979.
30. OVI BS, Pollak VE. *Treatment of lupus nephritis.* Nephron. 19, 197, 1977.
31. Pirani CL, Pollak VE. *Systemic lupus erythematosus (SLE) glomerulonephritis (lupus nephritis).* En "Immunologically mediated renal diseases: criteria for diagnosis", p. 19. Editado por Mc Cluskey RT y Andres GA, ed. New York-Basel. 1978.
32. Pollak VE. *Traitement de la néphropathie lupique.* En "Actualités Nephrol". Hôpital Necker, p. 136. Editado por Hamburger J, Crosnier J, Funck-Brentano JL. Flammarion. Paris. 1976.
33. Pollak VE, Pirani CL. *Pathology of the Kidney in systemic lupus erythematosus. Serial biopsy studies and the effect of therapy.* En "Lupus erythematosus", p. 54. Editado por Dubois E. University of Southern California Press. Los Angeles. 1974.
34. Pollak VE, Pirani CL, Dujovne I, Dillard MG. *The clinical course of lupus nephritis: relationship to the renal histologic finding.* En "Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment" p. 1.167. Editado por Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker LE. Wiley. New York. 1973.
35. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz JH. *Natural history of the renal manifestation of systemic lupus erythematosus.* J Lab Clin Med. 63, 537, 1964.
36. Steinberg AD, Decker JL. *A double blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis.* Arthritis Rheum. 17, 923, 1974.
37. Steinberg AD, Ikaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. *Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial.* Ann Inter Med. 75, 165, 1971.

38. Striker GE, Kelly MR, Quadracci LJ, Scribner BH. *The course of lupus nephritis: relationship to the renal histologic finding. En "Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment".* Editado por Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker LE. Wiley. Vol. 2, p. 1.141. 1973.

39. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. *The bimodal mortality of systemic lupus erythematosus.* Am J Med. 60, 221, 1976.

40. Wagner L. *Immunosuppressive agents in lupus nephritis: a critical analysis.* Medicine (Baltimore), 55, 239, 1976.

41. Zimmerman SW, Jenkins PG, Shelp WD, Bloodworth JMB, Burkholder PM. *Progression from minimal or focal to diffuse proliferative lupus nephritis.* Lab Invest. 32, 665, 1975.

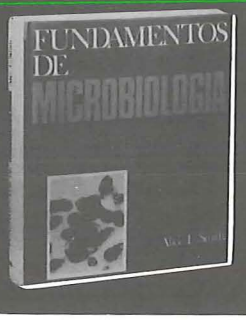
42. *Théorie étiopathogénique actuelle du lupus érythémateux aigu disséminé.* Nouv Presse Med. 6, 2737, 1977.

COLECCION CIENCIAS MEDICAS

LIBROS DE MEDICINA

NOVEDADES

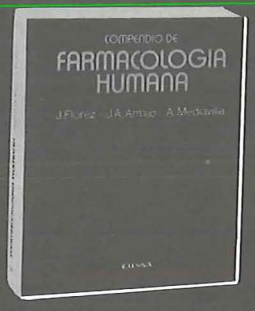
FUNDAMENTOS DE MICROBIOLOGIA



ALICE LORRAINE SMITH
Versión española: RAMON DIAZ
1980. ISBN 84-313-0666-1
916 págs. 3.500 ptas.

COMPENDIO DE FARMACOLOGIA HUMANA

(2.ª edición)
J. FLOREZ
J. A. ARMIJO
A. MEDIAVILLA
1980. ISBN 84-313-0631-9
848 págs. 3.100 ptas.



ATLAS DE HISTOPATOLOGIA
R.C. Curran
1979. ISBN 84-313-0613-0.
96 págs. 3.400 ptas.

FUNDAMENTOS DE QUIMICA ORGANICA
(Para médicos y biólogos)
Esteban Santiago y Félix M. Goñi
1977. ISBN 84-313-0238-0.
312 págs. 1.000 ptas.

LESIONES DEL CARTILAGO DE CRECIMIENTO
José Cañadell y cols.
1976. 264 págs. 900 ptas.

QUIMICA FARMACEUTICA EN PROBLEMAS
Antonio Monge
1977. ISBN 84-313-0481-2.
336 págs. 1.400 ptas.

EMBRIOLOGIA (Humana)
Luis María Gonzalo y José Ullán
1976. ISBN 84-313-0061-2.
216 págs. 1.800 ptas.

FISIOLOGIA CLINICA CARDIO-RESPIRATORIA
Diego Martínez Caro
1974. ISBN 84-313-0347-6.
136 págs. 107 gráficos
Rústica: 500 ptas.
Tela: 750 ptas.

TECNICAS DE MICROCIRUGIA
José M.ª Serra Renom y José Cañadell
1979. ISBN 84-313-0582-7.
100 págs. 550 ptas.

ATLAS DE PATOLOGIA MACROSCOPICA
R.C. Curran y E.L. Jones
1978. ISBN 84-313-0511-8.
148 págs. 3.200 ptas.

CARDIOLOGIA
Ayres & Gregory
1977. ISBN 84-313-0501-0
704 págs. 3.000 ptas.

DE PROXIMA APARICION:

FUNDAMENTOS DE ENDOCRINOLOGIA CLINICA
Hall y cols.

EUNSA
EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850* BARAÑAIN-PAMPLONA (ESPAÑA)