

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SUBDIVISIÓN GENERAL MÉDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

CORRELACIÓN CLINICO PATOLÓGICA Y  
EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON  
NEFROPATÍA LÚPICA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DRA. MARÍA VANESSA GORDILLO HUERTA

ASESOR DE TESIS: DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA



ISSSTE

MÉXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2003 4



Universidad Nacional  
Autónoma de México



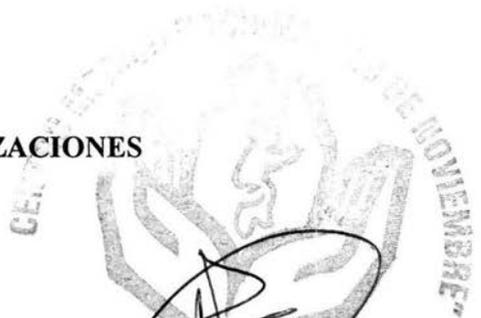
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES



Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos  
Profesor Titular del Curso de Reumatología  
CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Lilia Andrade Ortega  
Asesora de Tesis  
Profesor Adjunto del Curso de Reumatología  
CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. María Vanessa Gordillo Huerta  
Residente de Reumatología  
CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

## **Agradecimientos**

A mi familia por su cariño y ayuda incondicional

A la vida por darme la oportunidad de realizar lo que más disfruto

A todos los que amo y me aman por iluminar los días oscuros

A mis compañeros Angeles y Pablo por hacer divertida ésta travesía

A mis maestros por la enseñanza diaria con el ejemplo

A los pacientes por el difícil papel que les tocó y la gran enseñanza que me dan día a día

## Indice

Autorizaciones .....	2
Agradecimientos .....	3
Indice .....	4
Introducción .....	5
Justificación .....	6
Antecedentes .....	7
Objetivos .....	16
Material y Métodos .....	17
Análisis Estadístico .....	18
Resultados .....	19
Discusión .....	23
Conclusiones .....	24
Bibliografía .....	25
Anexos .....	28

## **Introducción**

El Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad autoinmune prototipo , con una gran heterogeneidad de presentación clínica , dada su afectación multiorgánica. La prevalencia en la población general es aproximadamente 1 en 2000 <sup>1</sup>. La relativamente alta incidencia (10-16%) de más de un caso en una familia sugiere bases genéticas. La tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es del 24 al 47%.

Genes de componentes tempranos de complemento así como genes polimórficos incluyendo moléculas de CMH clase II y III , receptores Fc $\gamma$  , proteínas de unión a manosa , IL-6, Bcl2 y genes codificadores de IL-10 han sido asociados a la presentación de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Nefritis Lúpica (NL).

La NL resulta de una respuesta inmunológica y antiinflamatoria aguda por depósito de inmunocomplejos en el tejido renal. Esta fase aguda se caracteriza por activación de leucocitos circulantes en células parenquimatosas renales generando la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento; en todos los casos ésta respuesta es seguida de una respuesta crónica que se caracteriza por excesivo depósito de colágena y otras macromoléculas de la matriz extracelular con el consecuente desarrollo de enfermedad renal terminal <sup>2</sup>. El análisis y comprensión de los mecanismo fisiopatogénicos causantes de éstos fenómenos autoinmunes ha llevado al desarrollo de terapéuticas enfocadas a limitar su potencial lesión.

Una de las herramientas clave es el análisis histopatológico renal y la correlación del comportamiento clínico y bioquímico con la intención de dirigir certeramente la terapéutica y por tanto limitar la progresión del daño renal crónico ; éste es el tópico de esta investigación clínica.

## **Justificación**

La Nefropatía Lúpica es una de las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico que mayor morbimortalidad conlleva dada su potencial evolución a Insuficiencia Renal Crónica. El análisis de la correlación clínico-patológica y evolución de nuestros pacientes nos permitirá situar la efectividad de nuestras estrategias diagnósticas y terapéuticas y comparar con lo reportado en la literatura mundial.

## Antecedentes

Una de las manifestaciones más severas en pacientes con LES es la afección renal. Estudios de autopsia y biopsias renales han documentado que el 100% de los pacientes cursan en algún momento de la enfermedad con cierto grado de afección renal aún sin existencia de datos clínicos y/o bioquímicos correlacionables. Numerosos reportes clínicos refieren un curso impredecible de la nefritis lúpica <sup>3</sup>. Ciertos datos de involucro renal forman parte de los criterios de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 ; éstos incluyen : proteinuria persistente igual o mayor a 500 mg/d, cilindros celulares : de eritrocitos , hemoglobina, tubulares o mixtos; si bien lo anterior es útil para clasificar e incluir a los pacientes a estudios clínicos existen muchas otras características importantes en la presentación de la nefritis lúpica <sup>4</sup>. La presentación clínica de la nefropatía lúpica varía desde anomalías urinarias asintomáticas , síndrome nefrótico y/o nefrítico , hasta insuficiencia renal aguda o crónica <sup>5</sup>. Con la finalidad de detectar en forma temprana la nefritis lúpica debe realizarse examen general de orina basal al momento o como parte del diagnóstico de LES , así como interrogatorio de nicturia que pudiese traducir inicio de disfunción tubular o glomerular y orina espumosa que traduciría indirectamente proteinuria considerable <sup>6</sup>.

La evaluación sistemática de la NL incluye evaluación clínica , examen general de orina, pruebas de función renal , biopsia renal y determinación serológica. Con respecto a la primera debe buscarse edema periorbitario , en sitios declive y en casos severos anasarca, así como determinación de cifras de tensión arterial como puntos cardinales . El examen general de orina es uno de los métodos más importantes y eficaces en la detección y monitorización de actividad de nefropatía lúpica ; idealmente debe colectarse en la segunda orina del día , en condiciones higiénicas y de ayuno, deben contemplarse alteraciones con la ingesta de alimentos y/ o fármacos como por ejemplo la vitamina C que puede producir un falso positivo de sangre en la tira reactiva , de ahí deriva la importancia de la evaluación tanto bioquímica de condiciones tales como el pH , densidad , proteinuria , hemoglobinuria y leucocituria con tira reactiva o reactantes químicos como la evaluación microscópica de

sedimento celular. Un estudio de Dubois y cols en 520 pacientes con LES analizó los hallazgos más frecuentes en el examen general de orina encontrando que la albuminuria fué el hallazgo más frecuente con un 46.1% , seguido de leucocituria 35.5% , hematuria 32.6% y cilindros granulares en un 31.5% , y otros con menor frecuencia como cilindros hialinos , eritrocitarios , grasos , céreos y mixtos. La albuminuria indica la presencia, pero no necesariamente la severidad de la nefritis. En general en rangos nefróticos ( $\geq 3.5$  g/d) refleja lesión glomerular difusa y es frecuentemente vista en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa o membranosa. La hematuria probablemente sea el resultado de la fuga de eritrocitos de la membrana basal glomerular. La presencia de 5 leucocitos o eritrocitos en ausencia de infección sugieren nefritis activa.; conforme el proceso progresa incrementa la eliminación de éstos al igual que la albuminuria. Otros hallazgos de franca actividad nefrítica son los cilindros granulares finos que traducen lesión glomerular ; datos adicionales de nefrosis son los cuerpos grasos ovalados 7,9.

Las mediciones más relevantes para evaluar la función renal son el nitrógeno uréico en sangre (BUN), creatinina sérica y depuración de creatinina. La utilidad del BUN es limitada dada su sensible alteración en el caso de deshidratación , sangrados , condiciones hepáticas y alimentarias; la determinación de creatinina sérica es la medida inicial , aunque también puede tener variaciones independientes de la nefritis tales como masa muscular , peso corporal , estado de hidratación , y tiende a sobreestimar la función renal aproximadamente un 20% , es hipersecretada en caso de lesión tubular en pacientes con glomerulopatía. Dado que la creatinina es calculada en una escala logarítmica un incremento de 1 a 2 mg/dl representa un incremento del 50%. Sin embargo aunque las dos mediciones anteriores son necesarias , la depuración de creatinina es considerada el standard de oro para determinar la función renal y correlaciona con severidad de la enfermedad . La proteinuria en orina de 24 horas al igual que la depuración de creatinina es considerada como prueba standard de oro correlacionando su incremento con mayor lesión glomerular , su determinación es relevante en el aspecto terapéutico ya que su reducción se considera como respuesta favorable al tratamiento , aunque raramente llega a valores normales ( $\leq 200$  g/d ). La proteinuria puede persistir tras la remisión de la nefritis lúpica denominándose residual y es debida a daño irreversible de capilares glomerulares 3,10.

Incluso ha sido propuesta como predictor de buen pronóstico en los pacientes con disminución de la misma a 1 g/d o menos tras el tratamiento .

1. La biopsia renal en los pacientes con nefritis lúpica debe ser usada para : evaluar actividad de la nefritis , determinar pronóstico, definir terapia y hasta en el 3% de los pacientes confirmar diagnóstico de nefropatía lúpica. Actualmente no se justifica la realización de una biopsia renal en todos los pacientes , especialmente en aquellos sin evidencia clínica o paraclínica de lesión renal o bien daño renal severo con alteración de la relación anatómica corticomedular. La biopsia percutánea es el método de elección guiada por ultrasonografía y tomografía computada , siendo mas frecuente la primera. A priori debe realizarse ultrasonido renal para determinar tamaño , integridad y localización renal . En caso de establecerse alteración en la relación corticomedular renal por insuficiencia renal crónica terminal no se sugiere realización de biopsia. Se descartará infección urinaria y/o diatesis hemorrágica e igualmente suspensión de antiinflamatorios no esteroideos de 7 a 14 días antes de la biopsia. El tejido renal debe ser evaluado por microscopía de luz (ML), inmunofluorescencia (IFI) y microscopía electrónica (ME). En el caso de confirmación diagnóstica la IFI puede discernir entre otras patologías. La tinción con hematoxilina y eosina en general es suficiente para clasificar la nefritis y establecer la actividad y cronicidad. Las coloraciones con tricrómico (Masson), PAS y metenamina de plata brindan información adicional sobre fibrosis y membrana basal. Las indicaciones de la biopsia renal en un paciente con LES pueden enlistarse de la siguiente manera <sup>11-13</sup>

2. Proteinuria  $\geq 0.5$  g/d
3. Deterioro de la filtración glomerular
4. Hematuria ( eritrocitos dismórficos) y cilindros celulares persistentes
5. Redireccionamiento de la terapia.

La OMS diseñó un sistema de clasificación para las lesiones histopatológicas encontradas en la biopsia renal , es mundialmente aceptado , contempla 6 categorías no excluyentes , y aunque se describen en grado progresivo , la severidad clínica y pronóstico no correlaciona

de la misma manera ; idealmente debe ser evaluada previo al inicio de la terapia dirigida a la nefritis. Evidentemente la combinación de hallazgos clínicos y patológicos conllevarán a una mejor interpretación del grado de afección renal <sup>14</sup>.

## **Clasificación de Nefritis Lúpica OMS**

- I. Glomérulos normales**
  
- II. Nefropatía mesangial**
  - a. Ensanchamiento mesangial leve o hiper celularidad leve
  - b. Hiper celularidad moderada
  
- III. Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria**
  - a. Lesiones necrotizantes activas
  - b. Lesiones necrotizantes activas y esclerosantes
  - c. Lesiones esclerosantes
  
- IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa**
  - a. Sin lesiones segmentarias
  - b. Con lesiones necrotizantes activas
  - c. Con lesiones necrotizantes activas y esclerosantes
  - d. Con lesiones esclerosantes
  
- V. Glomerulonefritis membranosa difusa**
  - a. Glomerulonefritis membranosa pura
  - b. Asociada con lesiones de clase II
  
- VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada**

En la **clase I** la biopsia muestra esencialmente un riñón normal , cambios menores como adelgazamiento irregular de la membrana basal ocasionalmente son observados por ME y no se asocian a anormalidad funcional, clínicamente hay un curso asintomático. La **clase II** presenta lesiones mesangiales puras , con dos subdivisiones, II a con mínimos o insignificantes cambios por ML , por IFI depósitos inmunes confinados al mesangio y la ME puede mostrar depósitos electrodensos en dicho sitio ; II b muestra hiper celularidad mesangial bien definida confinada a las áreas centrilobulares , depósitos de complejos inmunes y electrodensos mesangiales. Los cambios vasculares , intersticiales y tubulares son insignificantes, los pacientes habitualmente cursan con proteinuria y/o hematuria leve , con mínima o nulo descenso de la función renal. La **clase III** muestra por ML glomerulonefritis focal y segmentaria , 50% o menos de los glomérulos afectados muestran daño en el 50% o menos de la superficie glomerular . Los cambios segmentarios pueden ser proliferativos , necrotizantes , esclerosantes o una combinación de éstas alteraciones. Proliferación celular intra y extracapilar con obliteración de la luz capilar puede ser encontrada adicionalmente a la lesión mesangial. Por IFI hay depósitos mesangiales y granulares periféricos y por ME depósitos mesangiales y subendoteliales. Ha sido dividida en tres subclases, sin un claro significado clínico. Las manifestaciones clínicas son muy similares a los de clase IV ya que se considera que ésta última es una continuidad de las lesiones de la clase III con una afección más severa. La **clase IV** es la más común de las formas de nefritis lúpica se caracteriza por ser una glomerulonefritis proliferativa difusa ; la mayoría de los glomérulos están involucrados y cada glomérulo muestra hiper celularidad difusa. Algunos segmentos de la periferia capilar pueden ser dramáticamente adelgazados por depósitos subendoteliales de complejos inmunes formando las asas de alambre, otros hallazgos son los depósitos de complejos inmunes intracapilares formando los llamados trombos hialinos. La gran variedad de lesiones van desde hiper celularidad mesangial difusa sin necrosis a glomerulonefritis con lesiones necrotizantes severas o esclerosis focal y/o global. La IFI muestra gran depósito de inmunoglobulinas en el mesangio y las paredes capilares periféricas, frecuentemente acompañado de depósito de componentes del complemento , fibrinógeno y properdina. Por ME es muy similar a la clase III . La localización de complejos inmunes en la región subendotelial permite el acceso a mediadores plasmáticos inflamatorios favoreciendo el inicio de la severa glomerulonefritis

observada en esta clase. La clase III y IV representan los tipos de nefritis lúpica más agresivos cursando con proteinuria frecuentemente en rangos nefróticos, insuficiencia renal, y sedimento urinario activo. En algunos casos éstas lesiones constituyen la presentación inicial del Lupus Eritematoso Sistémico y en otras muy raras cursan con ésta manifestación en forma silente. Un alto porcentaje de éstos pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica a pesar de tratamiento agresivo. La **clase V** describe una glomerulopatía membranosa difusa, la ML muestra un adelgazamiento generalizado de las paredes capilares periféricas. Depósitos subendoteliales pueden ser observadas con tinción de Masson. La IFI muestra depósitos en paredes capilares de forma difusa y mesangiales. Depósitos electrodensos epimembranosos (subendoteliales) y tardíamente intramembranosos por ME. Se contempla un mejor pronóstico comparativamente con otras clases de nefritis lúpica como III o IV, clínicamente cursan con síndrome nefrótico con proteinuria severa, la evolución a falla renal crónica es baja. Finalmente la **clase VI** se caracteriza por esclerosis glomerular avanzada, fibrosis intersticial y atrofia tubular, todas manifestaciones de lesión renal irreversible; éstos pacientes cursan con insuficiencia renal establecida. La frecuencia de presentación de cada tipo histológico de nefritis es variable con respecto a la serie evaluada, sin embargo en población mexicana Gamba y cols reportaron en una serie de 154 pacientes, 2% de clase I, 8% de clase II, 6% de clase III, 71% de clase IV, y 11% de clase V<sup>15</sup>.

La subclasificación del sistema de la OMS incluye lesiones de varios compartimentos del riñón; ésta provee un análisis semicuantitativo de lesiones crónicas y agudas, denominándose como marcadores de lesión aguda índices de actividad, y de lesión crónica índices de cronicidad. Los estudios clínicopatológicos han mostrado que una terapia agresiva puede modificar un índice alto de actividad no así de cronicidad<sup>16</sup>. Aunque su reproducibilidad no parece ser tan buena como inicialmente se creía, son un buen complemento a la clasificación de la OMS. En ambos índices se da una calificación del 0 al 3 con un puntaje máximo de 24 en el índice de actividad y 12 en el de cronicidad.

### **Índice de actividad**

- Hiper celularidad: Proliferación endocapilar que afecta asas capilares glomerulares

- Exudado leucocitario: Leucocitos PMN en los glomérulos
- Cariorrexis/necrosis fibrinoide: cambios necrotizantes en el glomérulo
- Medias lunas celulares: capa de proliferación de células endoteliales y monocitos en la cápsula de Bowman
- Depósitos hialinos: Materiales eosinofílicos y PAS positivo cubriendo (asas de alambre) o llenando (trombos hialinos) las asas capilares
- Inflamación intersticial: Infiltrado de leucocitos, predominantemente PMN entre los túbulos

### **Índice de cronicidad**

- Esclerosis glomerular: Colapso y fibrosis de los penachos capilares
- Medias lunas fibrosas: capas de tejido fibroso cubriendo la cápsula de Bowman
- Atrofia tubular: Engrosamiento de las membranas basales tubulares
- Fibrosis intersticial: Depósito de tejido conectivo colágeno entre los túbulos

A pesar de la descripción categórica anterior algunos estudios han revelado tras las subsecuentes tomas de biopsia renales que hasta el 40% de los pacientes han pasado de una clase a otra en la clasificación de la OMS <sup>17-18</sup>. El mecanismo por el cual la transformación ocurre no está definido pero podría relacionarse con la modificación de la naturaleza de la respuesta inmune o las características fisicoquímicas de los complejos inmunes, clínicamente puede detectarse por variaciones bruscas en la proteinuria, deterioro de función renal y/o activación del sedimento urinario <sup>19</sup>. Algunos estudios de correlación clínicopatológica han mostrado que la evolución de los pacientes catalogados como nefritis lúpica II o V preservan la función renal a largo plazo, aún cuando los pacientes de clase V muestran proteinuria significativa a lo largo de su enfermedad. En contraste los catalogados como de clase III o IV usualmente tiene un deterioro progresivo de la función renal. Sin embargo otros estudios como el de Najafi y colaboradores en el cual se analizó el comportamiento clínico en 10 años de 85 pacientes, se observó que los pacientes con clase III y Vc tuvieron un riesgo relativo de progresión a falla renal crónica de 2.9 veces más que la categoría IV <sup>20</sup>. En general se contempla que hay una baja correlación clínica entre la

sospecha clínica y el reporte de biopsia , por lo que se considera a la biopsia renal como un método auxiliar para la toma de decisiones en la ruta terapéutica.

Ante la variedad de reportes algunos autores se han dedicado a estudiar factores asociados con el desarrollo de insuficiencia renal crónica . Arce Salinas y cols en una cohorte de 121 pacientes mexicanos con glomerulonefritis proliferativa difusa demostrada por biopsia encontraron que el sexo masculino, índice de actividad, proliferación extracapilar, inflamación intersticial, hipertensión arterial sistémica e infecciones severas se asociaron con desarrollo de insuficiencia renal ; el tratamiento y el mayor nivel de educación fueron factores protectores <sup>21</sup>. Gamba y cols en un estudio de 154 pacientes mexicanos con nefropatía lúpica encontraron que a mayor creatinina sérica y menor edad , mayor es la posibilidad de desarrollar IRCT (insuficiencia renal crónica terminal); 27 de los 28 pacientes que desarrollaron IRCT fueron clasificados histológicamente como tipo IV <sup>15</sup>.

Finalmente un tópico a estudiar en los pacientes con nefritis lúpica es la determinación de marcadores serológicos. Niveles de antiDNAs en el momento de la toma de biopsia han correlacionado con el tipo y el grado de actividad histológica, títulos altos se han detectado con mayor frecuencia en los tipos II y IV. Disminución por consumo de componentes del complemento como C3 y C4 se han correlacionado con mayor índice de actividad. Incremento en los títulos de antiDNAs y descenso de C3 ha sido relacionado a exacerbaciones o recaídas <sup>22-23</sup>. Una aportación mexicana a éste respecto son los estudios de Herrera–Esparza de la Universidad Autónoma de Zacatecas en los cuales analizó la utilidad en el diagnóstico de nefropatía lúpica de los títulos de antiDNA así como la identificación de los que son fijadores del complemento en contraste con los que no lo son ; y la detección de depósitos de IL-6 y FNT $\alpha$  en glomérulos y túbulos en 10 de 19 biopsias de pacientes con nefropatía lúpica IV y en un caso de tipo III <sup>24-25</sup>.

Con respecto a las correlaciones clínicas actualmente bien definidas con Síndrome Antifosfolípidos , el Dr Mintz publicó en 1984 que la trombosis de la vena renal y la cava inferior era más frecuente en pacientes que tenían antecedente de tromboflebitis (61%) y antecedentes de síndrome nefrótico (27%) <sup>26</sup>. Con respecto a vasculopatía intracapilar glomerular , Miranda Limón y cols destacaron su asociación con hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal en 70 biopsias de pacientes con nefritis lúpica. Y

posteriormente en 1993 la importancia que reviste el hallazgo de trombosis intracapilar glomerular en pacientes con LES por su asociación con componentes del índice de actividad , particularmente necrosis fibrinoide y proliferación intracapilar, así como mayor cantidad de esclerosis glomerular en una segunda biopsia 27-29.

El enfoque terapéutico y su agresividad tiene una relación directamente proporcional con el tipo histológico y la sospecha clínica ; los objetivos son prevenir la pérdida progresiva de función renal, y en caso de insuficiencia renal crónica terminal sustituir la función.

Los índices de actividad y cronicidad así como el tipo histológico son clave para determinar la agresividad y duración del tratamiento. Si bien no hay criterios unificados para el tratamiento por reumatólogos y nefrólogos se tiene un consenso de lo siguiente 30-31.

Clase I : No requiere ningún tratamiento específico

Clase II: Algunas lesiones mesangiales no requieren tratamiento , sin embargo la clase II B acompañada de 1 g de proteinuria, títulos altos de antiDNA y C3 bajo requieren dosis medias de prednisona por 6 semanas a 3 meses seguida de un ajuste en base a la actividad de la nefritis. Frecuentemente se acompañará de manifestaciones lúpicas extrarenales que deberán ser tratadas como requieran .

Clase III y IV Dado que el riesgo de falla renal crónica del 50% a 10 años se manejan de forma similar a. Prednisona a dosis de 1 mg/kg/dpor al menos 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica , b. Adicionar un citotóxico el cual requerirá al menos de 8 a 10 semanas para ser efectivo , c. Cuando la dosis de prednisona sea de 40 mg aproximadamente podrá disminuirse lenta y paulatinamente 10 mg aproximadamente cada 4 a 8 semanas con fines de mantenimiento a dosis de 10-15 mg/d. d. Dependiendo de la situación clínica e histopatológica podrá seleccionarse el inmunosupresor , en el caso de la clase IV o tipos III c y d se sugiere uso de ciclofosfamida intravenosa mensual por 6 meses y posteriormente espaciar a cada 2 o 3 meses y mantener hasta 36 meses su uso, los Institutos Nacionales de Salud sugieren al menos un año posterior a la remisión clínica. e. Pulsos de metilprednisolona pueden ser adicionados mas no sustituidos por ciclofosfamida. F. En fases incipientes de la clase III o tras la culminación de ciclofosfamida deberá continuarse con un inmunosupresor como azatioprina o micofenolato de mofetilo como primera

elección o ciclosporina A e incluso se refiere ciclofosfamida oral , la cual ha caído en desuso por su toxicidad .

Clase V : En general deben ser manejados con prednisona a dosis de 1 mg/kg/d por un tiempo de 6 a 12 semanas ; combinándose con inmunosupresor en el caso de que coexistan lesiones proliferativas lo cual sucede en más del 85% de las biopsias renales; se sugiere ciclosporina A .

Clase VI : Fundamentalmente el enfoque deberá ser dirigido al tratamiento sustitutivo y planeación de trasplante , en algunas ocasiones se sugieren dosis bajas de prednisona sin combinación de inmunosupresor esto aunado al concepto de que en general en ésta fase las manifestaciones clínicas lúpicas extrarenales son mínimas.

Asociado a cada manejo específico deberá contemplarse un estricto control dietético, de hipertensión arterial sistémica , dislipidemias y cualquier manifestación extrarenal asociada en caso de coexistencia.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar la casuística y comportamiento clinicopatológico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica en el período comprendido de Enero del 2002 a Junio del 2004 que acuden al Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **Objetivo Particular**

1. Evaluar la certeza de la sospecha clínica con respecto al reporte de biopsia renal y la evolución tomando como punto final la función renal al final de la evaluación.
2. Determinar la evolución tomando en cuenta la supervivencia tanto del paciente como de la función renal a uno y cinco años.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional del ISSSTE en la Ciudad de México. Se revisaron un total de 94 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica que acudieron al Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el período comprendido de Enero del 2002 a Junio del 2004, con el apoyo del Servicio de Archivo Clínico del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. El nombre de los pacientes se obtuvo a través de la revisión de las libretas de citas de los años 2002 al 2004. La obtención de datos se basó en revisión del expediente clínico y en caso necesario complementación con el expediente electrónico del SIAH. De cada expediente se obtuvieron los siguientes datos: nombre, edad y sexo del paciente, tiempo en años de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, tiempo en años de diagnóstico de Nefropatía Lúpica, hipertensión arterial sistémica al inicio y final del padecimiento, datos bioquímicos al momento de la toma de biopsia definiéndose como datos iniciales y los determinados en la última consulta del paciente definiéndose como finales tales como: creatinina sérica, nitrógeno uréico en sangre (BUN), sedimento en examen general de orina, cilindruria, depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 horas, fecha de realización de biopsia renal y reporte de la misma tomando en cuenta la clasificación histológica de la OMS, índices de actividad y cronicidad si contaban con ellos, fracción C3 del complemento, determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y Anti-DNA de doble cadena y tratamiento otorgado. Se consignó la sospecha clínica del evaluador en base al pronóstico del reporte de biopsia con la intención de correlacionar la sospecha clínica del comportamiento de la nefropatía lúpica con el tipo histológico de la biopsia renal. En caso de haberse realizado más de una biopsia se consignó el dato, sin embargo solo se evaluó la correlación clínico patológica inicial. asociación a otras. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico confirmado con apoyo de los criterios de clasificación del ACR de 1982, diagnóstico confirmado de nefritis lúpica por sospecha clínica y confirmación histológica. Se excluyeron a pacientes con diagnóstico dudoso de Lupus Eritematoso Sistémico, que no cursáran con Nefropatía Lúpica o que por alguna razón no se hubiese realizado biopsia

renal confirmatoria o reporte fallido de la misma. Los resultados de laboratorio se agruparon de la siguiente manera: Nitrógeno ureico en sangre ( BUN ) <20 mg/dl normal , 20-40 mg/dl incremento leve , 40-60 mg/dl incremento moderado , > 60 mg/dl incremento severo; creatinina < 1 mg/dl normal , 1-1.49 mg/dl incremento leve , 1.5-1.99 mg/dl incremento moderado , > 2 mg/dl incremento severo; depuración de creatinina >70 mg/dl función renal normal , 69-30 mg/dl insuficiencia renal crónica moderada , < 30 insuficiencia renal crónica severa en base a la Clasificación de la OMS. La albuminuria se catalogó como rango nefrótico  $\geq 3500$  mg/24 h , rango no nefrótico 3499 a 500 mg/24 hh,  $\leq 500$  mg/24 h albuminuria leve , el sedimento urinario se catalogó como activo e inactivo. Fracción del complemento C3 catalogándose como alta o baja. Las biopsias renales fueron analizadas en el Servicio de Patología del CMN 20 de Noviembre observadas en el 100% a microscopía de luz , unicamente en el 35% de los casos se reportó inmunofluorescencia , datos de actividad y cronicidad y subtipo de la clase de nefropatía lúpica según la OMS por lo que éstas últimas variables no fueron analizadas. Con respecto al tratamiento todos los pacientes utilizaron prednisona a dosis variables , y se siguieron los lineamientos de uso de inmunosupresor comentados en los antecedentes , no se categorizó ni se analizó como variable particular.

## **Análisis Estadístico**

Se utilizó el programa SPSS.10 utilizando prueba de t en variables pareadas ( iniciales pre y finales post) analizando BUN, creatinina sérica , depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 h y sedimento urinario, esto debido a que son variables cuantitativas. Para analizar relaciones entre variables categóricas como son sospecha diagnóstica y reporte histológico del tipo de nefropatía lúpica ; se utilizaron tablas de contingencia y se utilizó la prueba de Chi-cuadrada de Pearson a un nivel de significancia del 5% ( $\alpha=0.05$ ) tomándose un valor de  $p < 0.05$  como diferencia estadísticamente significativa.

## Resultados

Se revisaron 94 expedientes clínicos , de los cuales 21 fueron excluidos, 16 por reporte de biopsia fallida y 9 por carecer de la misma , de éstos últimos 6 fueron enviados de forma tardía con insuficiencia renal crónica terminal para valoración de actividad lúpica con fines de realización de trasplante, 3 pacientes no aceptaron el procedimiento.

De los 69 pacientes analizados , 61 son mujeres (88.4%) y 8 (11.6%) son hombres (Ver Gráfica 1). La frecuencia de edad por rangos fué de entre 1 y 19 años 10.1% , de 20 a 29 años 18.8% , de 30 a 39 años 21.7%, de 40 a 49 años 30.4% , y de 50 o más 18.8% (Ver Gráfica 2 ). La media de años de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fue de 10.9 años . La media de años de diagnóstico de Nefropatía Lúpica fué de 8.8 años , con una media en la diferencia entre el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica de 2 años , presentándose de forma concomitante en el 45% de los casos (31 pacientes).

La distribución del reporte histológico de biopsias fue de la siguiente manera : tipo I 7 pacientes (10%), tipo II 28 (41%), tipo III 3 (4%), tipo IV 23 (34%), tipo V 7 (10%), tipo VI 1 (1%) (Ver Gráfica 3 )

La correlación entre la sospecha clínica y el reporte histológico fue la siguiente: En ningún caso se sospechó NL tipo I ni tipo VI. En 13 pacientes se sospechó NL tipo II acertando en 6 casos (46 %) , en 5 casos (39%) se reportó tipo I , en un caso se reportó tipo III y en 1 más tipo V (15%). En 18 pacientes se sospechó NL tipo III acertando en un caso (6%) , en 13 casos (73%) se reportó tipo II , en 2 casos tipo I , en 2 tipo IV y tipo V respectivamente (21%). En 36 pacientes se sospechó NL tipo IV acertando en 21 casos (59%), en 9 casos (25%) se reportó tipo II , en 4 , 1 y 1 se reportó tipo III, V y VI respectivamente (16%). En 2 pacientes se sospechó NL tipo V encontrándose en 1 caso (50%) , reportándose el segundo como tipo IV (50%). Ver tabla 1.

**Tabla 1. Correlación de sospecha clínica con reporte de biopsia renal**

Sospecha Clínica	Tipo de biopsia	I	II	III	IV	V	VI	Total
<b>II</b>	No. de pacientes	5	6	1	0	1	0	13
	% Certeza diagnóstica	38.5	46.2	7.7	0	7.7	0	100
	% Total	7.2	8.7	1.4	0	1.4	0	18.8
<b>III</b>	No. de pacientes	2	13	1	1	1	0	18
	% Certeza diagnóstica	11.1	72.2	5.6	5.6	5.6	0	100
	% Total	2.9	18.8	1.4	1.4	1.4	0	26.1
<b>IV</b>	No de pacientes	0	9	1	21	4	11	36
	% Certeza diagnóstica	0	25	2.8	58.3	11.1	2.8	100
	% Total	0	13	1.4	30.4	5.8	1.4	52.2
<b>V</b>	No. de pacientes	0	0	0	1	1	0	2
	% Certeza diagnóstica	0	0	0	50	50	0	100
	% Total	0	0	0	1.4	1.4	0	2.9
<b>Total</b>	No. de pacientes	7	28	3	23	7	1	69
	% Certeza diagnóstica	10.1	40.6	4.3	33.3	10.1	1.4	100
	% Total	10.1	40.6	4.3	33.3	10.1	1.444	100

Los Anticuerpos Antinucleares fueron positivos en el 100% de los casos , dado que en algunos reportes de laboratorio se omitió el patrón de inmunofluorescencia no se estudio dicha variable. Los AntiDNA ds fueron positivos en el 42 (60%) de los casos , negativos en 25 (37%) y sin reactivo en 2 casos ( 3%).

Como grupo en el momento inicial 45 ( 65 %) pacientes tuvieron hipertensión arterial sistémica , al final 41 (60%) .

De los 69 pacientes analizados el 100% sobrevivieron al año y a los 5 años , todos terminaron el estudio y siguen en vigilancia en el Servicio de Reumatología . Una paciente falleció con NL de 20 años de evolución , post transplantada renal e infección activa por CMV .

Con respecto a la sobrevivencia de la función renal al final del estudio 7 pacientes (10%) presentan insuficiencia renal crónica severa , 2 son NL tipo II , 1 tipo V , y 1 tipo VI. El 33% de los pacientes (23 ) cursa con insuficiencia renal crónica moderada 2 son tipo I , 7 son tipo II , 2 son tipo III , 10 son tipo IV , y 2 son tipo V. El 57% (39) cursa con función renal normal , 5 son tipo I , 19 son tipo II , 1 tipo III , 10 tipo IV y 4 tipo V. Ningún paciente se encuentra en insuficiencia renal crónica terminal al final del estudio. Los 4 pacientes con insuficiencia renal crónica severa de la categoría tipo IV y VI fueron transplantados. Ver tabla 2.

**Tabla 2. Sobrevivencia renal con respecto a tipo de biopsia renal**

<b>BIOPSIA</b>	<b>***FRN (%)</b>	<b>**IRCM (%)</b>	<b>*IRCS (%)</b>	<b>TOTAL (%)</b>
<b>I</b>	5 (71)	2 (29)	0	7 (10)
<b>II</b>	19 (68)	7 (25)	2 (7)	28 (41)
<b>III</b>	1 (33)	2 (67)	0	3 (4)
<b>IV</b>	10 (43.5)	10(43.5)	3 (13)	23 (34)
<b>V</b>	4 (57)	2 (29)	1(14)	7 (10)
<b>VI</b>	0	0	1(100)	1 (1)
<b>TOTAL</b>	39 (57)	23 (33)	7 (10)	69 (100)

\* IRCS= Insuficiencia Renal Crónica Severa \*\* Insuficiencia Renal Crónica Moderada \*\*\* Función Renal Normal

Evidentemente hubo correlación clínica de los resultados pre y post tratamiento en el caso de las variables BUN , creatinina sérica , depuración y albuminuria en orina de 24 horas, e hipertensión arterial sistémica con una p de 0.031, 0.004, 0.003 , 0.001 y 0.001 respectivamente . No hubo correlación con respecto al sedimento urinario con una p de 0.585. La única variable que se correlacionó con la realización de la sospecha clínica en el caso de NL tipo IV fue la hipertensión con una  $p < 0.001$ .

En dos de los pacientes se presentaron complicaciones moderadas como hematoma perirenal post biopsia que se resolvió con tratamiento de sostén y 48 pacientes (70%) reportaron dolor leve a moderado post biopsia.

## Discusión

Se estudio a una población con relación mujer: hombre de 9 a 1 , y con pico de edad de presentación de la enfermedad en la quinta década de la vida. En el 45% de los casos el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fué acompañando de manifestación renal. En este grupo de pacientes estudiados se encontró que el 74% de las biopsias realizadas tuvieron un reporte histopatológico valorable , el 17% fueron fallidas y 9% de los pacientes no aceptan el procedimiento.

La certeza clínica fue concordante con el reporte histopatológico en 29 casos (42%), se sobreestimó la severidad del cuadro en 35 casos (51%) y se subestimó en 5 casos (7%) . En base a que la presentación histológica relacionada con mayor severidad es la tipo IV y la tipo VI. La mayor correlación clinicopatológica con respecto a la certeza clínica y el reporte de biopsia renal es con la nefropatía lúpica tipo IV en el 30.4% (21 ) de los casos , seguida de la tipo II en 8.7% (6) , y finalmente la tipo III y la tipo V cada una con una correlación clinicopatológica del 1.4% ( 1 caso por tipo) Ver tabla 3. La tendencia a sobreestimar la gravedad es del 51% por lo que la terapéutica dada se contempla con mayor agresividad y tiempo de duración . La subestimación es baja , en 5 casos equivalentes al 7%. La terapéutica requerida se fundamenta habitualmente en el tipo de manifestaciones clínicas , lo que traduce que si el comportamiento clínico sugiere una forma grave , a pesar del reporte de biopsia de menor gravedad se intensifica el tratamiento. Con lo anterior podríamos decir que la sobreestimación supera a la correlación. Comparando lo anterior podemos observar que el comportamiento de la función renal en base al tipo de biopsia referido al final del estudio es en el 57% de los casos (39 pacientes) el mantenimiento o alcance de la función renal normal , en el 33 % (23 pacientes) insuficiencia renal moderada (30-70 ml/min) y en el 10% (7 pacientes) establecimiento de insuficiencia renal severa , de éstos 4 llegaron a transplante renal , 3 catalogados por biopsia como tipo IV y 1 como tipo VI. De los casos subestimados , 1 catalogado en sospecha clínica tipo IV y por reporte de biopsia VI llegó a insuficiencia

renal severa y trasplante , y los restantes 4 conservan función renal normal al final del estudio.

Los pacientes que llegaron a insuficiencia renal crónica severa se catalogaron como tipo IV (3 ), VI (1) , V (1) y II (2), correlacionando con el comportamiento referido en la literatura mundial en los 5 primeros casos , no así en los últimos 2 catalogados como tipo II , lo cual hace alusión a las múltiples referencias de la probabilidad de viraje de la nefropatía a una forma más severa o bien a la concomitancia de más de un tipo histológico en un paciente , situación que confiere mayor riesgo de evolución hacia el deterioro severo <sup>33-35</sup>.

## Conclusiones

1. Existe correlación clinicopatológica con respecto a la sospecha clínica y el reporte histopatológico de biopsia renal en 29 casos equivalente al 42% .
2. Existe sobreestimación con respecto a la gravedad del comportamiento clínico y el reporte histopatológico de biopsia renal en 31 casos equivalente al 45% .
3. Existe subestimación con respecto a la gravedad del comportamiento histopatológico de biopsia renal en 9 casos equivalente al 9%.
4. La mayor correlación clinicopatológica se observó en la nefropatía lúpica tipo IV con un 58.3%.
5. La menor correlación clinicopatológica se observó en la tipo III con un 5.6%.
6. La sobrevivencia en años posteriormente al diagnóstico de Nefropatía al año y los cinco años es del 100%.
7. La sobrevivencia renal con respecto a función de la misma fue buena por ser normal en 39 casos (57%) , regular por cursar con insuficiencia renal moderada a 23 casos (33%) , y mala por cursar con insuficiencia renal severa en 7 casos (10%).
8. La sospecha clínica es en éste estudio útil en el 58% de los casos para discernir de forma correcta la correlación clinicopatológica, por lo que sigue siendo una herramienta tan o más útil que la biopsia.

## Bibliografía

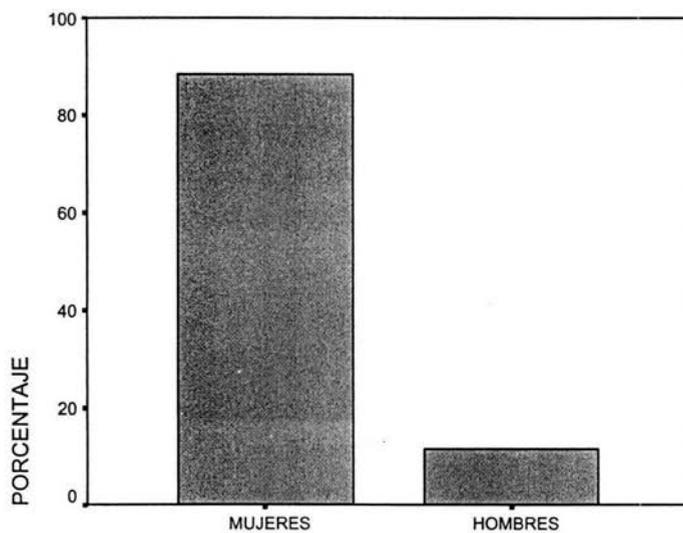
1. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1996;85:303-306.
2. Grande JP. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: Pathogenesis of renal scarring. *Lupus* 1998;7:604-610.
3. Wallace DJ. Dubois' Lupus Erythematosus . Lupus Nephritis. 6ta ed Lippincott Williams&Wilkins 2002 pp1061-1092.
4. Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Sem Nephrol* 1999; 19: 2-11.
5. Criterios para Lupus Eritematoso Sistémico ACR 1982.
6. Fraenkel L, Mackensie T et al. Response to treatment as a predictor of long term outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994;21:2052.
7. Sfogazzi GB, Passerini P , Ponticelli C , Ritz E: **The Urinary Sediment**. Chapman & Hall Medical, London, 1994.
8. Banfi G, Bertani T, Boevi Vv et al . Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kydney Dis* 1991; 28:240-248.
9. Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998; 7 :618-621.
10. 13 de Lahita
11. Donadio JV , et al . Prognostic determinants in lupus nephritis: a long term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4:109-115.
12. González-Crespo MR et al. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* .1996; 26 : 468-476.
13. Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7 : 611-617.
14. Churg J, bernstein J, Glassock RJ. Lupus nephritis. In: Renal Disease: **Classification and Atlas of Glomerular Diseases**, 2<sup>nd</sup> ed. IgakuShoin: New York, 1995, pp 151-179.
15. Gamba G , Quintanilla L, y cols. Evolución y factores pronósticos de la nefropatía lúpica. *Rev Invest Clin* 2000; 52:397-405. México
16. Moroni G , Pasqualli S, Quagini S et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1999:530-539.

17. Mc Laughlin J, Gladman D, Urowitz M , et al. **Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus. II Survival Analyses According to Biopsy results.** *Arthritis Rheum.* 1991; 1268-1273.
18. Appel GB, Valeri A. **The course and treatment of lupus nephritis.** *Ann Rev Med* 1994; 45:525-537.
19. McLaughlin J, Bombardier C, Farewell V , et al . **Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus. III Survival Analysis Controlling for Clinical and Laboratory Variables.** *Arthritis Rheum.* 1994 ;4:559-567.
20. Najafi C , Korbet S , Lewis E et al .**Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long term prognosis in severe lupus glomerulonephritis.** *Kidney Int.* 2001; 59:2156-2163.
21. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martínez JO y cols. **Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case control study.** *Lupus.* 1995;4:197-203. México
22. Hill G, Hinglais N , Tron F et al . **Systemic Lupus Erythematosus : Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy.** *Am J Med* 1978; 64:61-79.
23. Pillerner SR. Austin HA, Tsokos GC . **Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures.** *J Rheumatol* 1998; 15:284-288.
24. Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos R y cols. **Renal expression of IL-6 and TNF genes in lupus nephritis.** *Lupus* 1998;7:154-158.México
25. Herrera-Esparza R et al. **Complement fixing antibodies to ds DNA detected by immunofluorescence technique with Crithidia lucilliae. A critical appraisal.** *J Rheumatol* 1985 ; 12:1109-1117.México
26. Mintz G , Acevedo E, Gutiérrez G Avelar F. **Renal vein thrombosis and inferior cava thrombosis in systemic lupus erythematosus. Frequency and risk factors.** *Arthritis Rheum.* 1984; 27:539-544. México
27. Miranda JM. **Análisis y perspectivas en el manejo de la nefropatía del lupus eritematoso sistémico.** *Rev Mex Reumatol* 1995;3:25-9.México
28. Miranda JM. **Análisis y perspectivas en el manejo de la nefropatía del lupus eritematoso sistémico.** *Rev Mex Reumatol* 1995;10:119-124.México

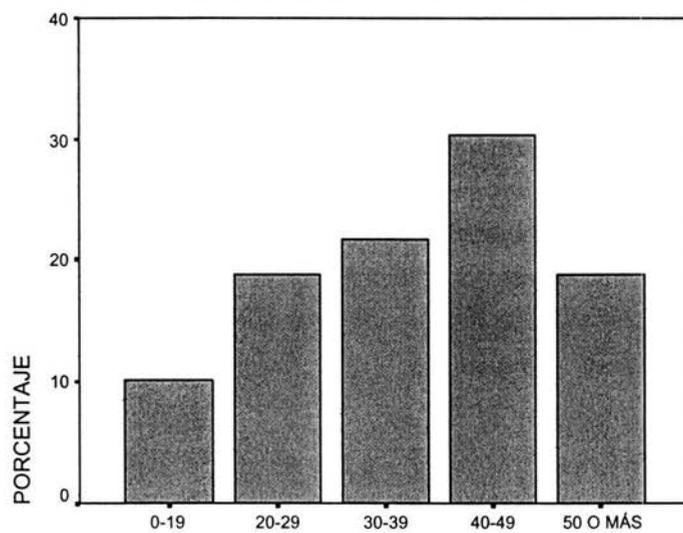
29. Miranda JM, Jara LJ , Medina F, Cervera H y cols. **Intrarenal vasculopathies in systemic lupus erythematosus. Significance of thrombotic microangiopathy.** *Arthritis Rheum Suppl* 1995;347. México
30. Austin H , balow J . **Treatment of Lupus Nephritis .** *Semin Nephron* 2000 ;3:265-276.
31. Illei GG , Klippel JH . **Novel approaches in the treatment of lupus nephritis.** *Lupus* 1998;7:644-648.
32. Kashgarian M. **The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis.** *Ren Fail* 1996 ;18:765-73.
33. Shayakul C, Ong-aj-yooth L , et al . **Lupus nephritis in Thailand : clinicopathological findings and outcome n 569 patientes.** *Am J Kidney Dis* 1995 ;26:300-307.
34. Leaker B , Fairley K , Dowling J. **Lupus nephritis; clinical and pathological correlation.** *Q J Med* 1987 ; 62:163-79.
35. Chu SJ , Chang DM , Kuo SY , et al . **Lupus nephritis: an analysis of 70 cases.** *Am J Med* 1994;53:27-36.

## Anexos

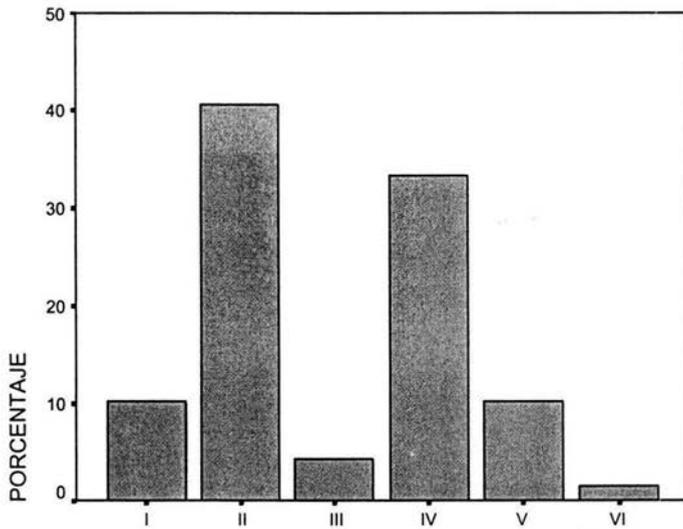
### DISTRIBUCIÓN POR SEXO



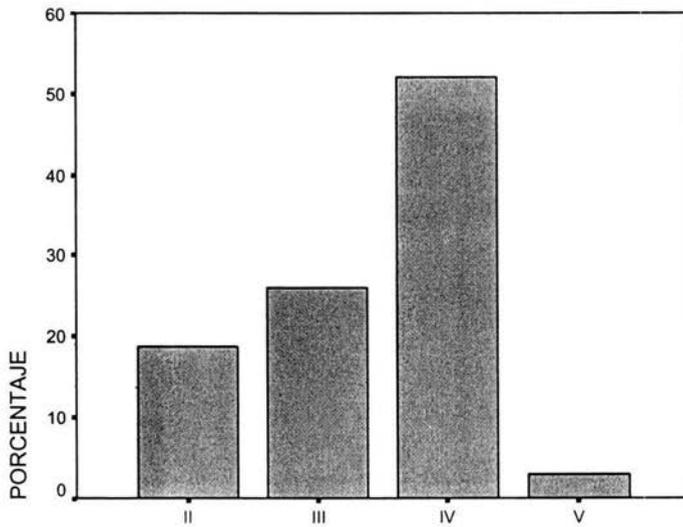
### DISTRIBUCIÓN POR EDAD



### REPORTE DE BIOPSIA RENAL



### SOSPECHA CLÍNICA



ESTA TESIS NO SALIÓ  
DE LA BIBLIOTECA

**Tabla 3. Concordancia de sospecha clínica y reporte de biopsia**

<b>SOSPECHA CLÍNICA</b>	<b>CONCORDANTE %</b>	<b>MAS SEVERA %</b>	<b>MAS LEVE %</b>
<b>II</b>	46.2	15.4	38.4
<b>II</b>	5.6	11.2	83.3
<b>IV</b>	58.3	2.8	38.9
<b>V</b>	50	50	0
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>45</b>	<b>13</b>