



11244
1
EJ
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
" SALVADOR ZUBIRAN "**

**DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN GLOMERULONEFRITIS
PROLIFERATIVA DIFUSA LUPICA**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
Asesor: Dr. Donato Alarcón Segovia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1993



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 está 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.

INDICE.

<i>I.- Introducción</i>	1
<i>II.- Pacientes y métodos</i>	7
<i>III.- Resultados</i>	11
<i>IV.- Discusión</i>	15
<i>V.- Bibliografía</i>	21
<i>VI.- Tablas</i>	28
<i>VII.- Figuras</i>	36

INTRODUCCIÓN.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que afecta primordialmente mujeres en edad reproductiva. Las manifestaciones clínicas y la evolución son variables y dependen principalmente de los órganos involucrados (1).

El LEG es una enfermedad intensamente estudiada, se conocen algunos de sus mecanismos patogénicos y se considera como el prototipo de las enfermedades autoinmunes. En las últimas décadas, se han identificado algunos factores implicados en su desarrollo, los más sobresalientes son: las alteraciones hormonales, que explicarían la diferencia de la proporción hombre/mujer y que han mostrado tener influencia en el control de las respuestas inmunes (2); algunas sustancias contenidas en los alimentos (3); ciertas drogas, que provocan cambios clínicos e inmunológicos similares a los vistos en la enfermedad sin el antecedente de su utilización (4,5), e incluso algunos compuestos químicos (6). Por otra parte, se ha demostrado un substrato genético en su desarrollo, observándose predisposición en individuos con ciertos alelos del Sistema Principal de Histocompatibilidad; los mejor conocidos son: el DR3 (7), los alelos nulos de C4A y C4B (8) y, asociados con mayor riesgo de nefropatía, DQ β 1.AZH, DQ β 1.1 y DQ β 1.9 (9). Sin embargo, debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, antecedentes y alteraciones inmunológicas, se ha planteado la posibilidad de que en su desarrollo y perpetuación intervengan a la vez diferentes mecanismos y estímulos (10,11).

La nefropatía constituye un indicador de gravedad asociado con peor pronóstico (12), hecho que se mantiene al estudiar poblaciones con diferentes factores de riesgo (12-14). Otras variables que han mostrado tener relación con pronóstico adverso han sido: anemia, duración de la enfermedad previa a la inclusión al estudio, acceso a los sistemas de salud, número de hospitalizaciones y proteinuria (12).

NEFROPATÍA LÚPICA

Epidemiología.

El análisis del material de biopsia obtenido de diferentes grupos de pacientes

con LEG, ha mostrado que todos los individuos tienen alteraciones renales detectables por microscopia electrónica (15,16), aunque sólo del 30% al 60% desarrollan manifestaciones clínicas (17).

Las alteraciones histológicas en la nefropatía lúpica son diversas, por lo que ha sido necesario desarrollar indicadores morfológicos que puedan ser uniformemente aplicados. A la fecha, el más aceptado es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (18), en el que se clasifica a la nefropatía en 6 grupos principales:

- I.- *Sin cambios* en microscopia de luz,
- II.- *Nefropatía mesangial*, con depósitos o incremento celular solamente en esta área del glomérulo.
- III.- *Proliferativa focal*, con aumento del número de células de manera segmentaria y focal,
- IV.- *Proliferativa difusa*, con aumento celular generalizado y difuso,
- V.- *Nefropatía membranosa*, sin aumento del número celular, sólo engrosamiento de membranas basales glomerulares y
- VI.- *Esclerosis glomerular*.

Aunque debido a su heterogeneidad morfológica, se establecen subclasificaciones para los casos en donde coexistan diferentes alteraciones, aduciendo algunos autores una asociación con gravedad en lesiones que pudieran pertenecer a más de un grupo (19).

Esta clasificación ha mostrado tener valor pronóstico (20) y ha permitido una correlación con la sobrevida y la elección de tratamiento para cada una de ellas (20,21). La nefropatía lúpica tipo IV se encuentra asociada a un riesgo mayor de insuficiencia renal crónica (IRC) y muerte (22-24), y por tanto, este subgrupo requiere tratamiento y seguimiento más intensos. En cohortes de pacientes con nefropatía lúpica seguidos por 10 años, el 30% desarrolla IRC en un tiempo promedio, desde el diagnóstico de enfermedad renal hasta la presencia de IRC, de 5 años (25,26). No obstante, también se ha visto gran variabilidad en el pronóstico y las manifestaciones clínicas, aun en pacientes que sólo presentan nefropatía clase IV, habiéndose reconocido un gradiente de lesiones inflamatorias y crónicas en el análisis histológico. Debido a ello, se han desarrollado criterios morfológicos que correlacionen con

pronóstico y que puedan emplearse como guías de tratamiento; tal es el caso del índice de actividad y cronicidad (27), que parece cumplir con estas exigencias y permite ubicar la gravedad de la lesión y mostrar correlación con sobrevida (24,28,29). Cada uno de sus parámetros está descrito de manera semicuantitativa, con valor de 1 cuando afecta a los glomerulos de manera leve o menor al 25%, valor de 2 cuando afecta de manera moderada o del 25% al 50% y valor de 3 al afectar a más del 50% o de manera grave o extensa; dos parámetros, considerados como ominosos, tienen el doble del valor, es decir, se califican de 2 a 6.

El índice es el siguiente:

Índice de actividad:

**proliferación glomerular,
exudados leucocitarios,
cariorrhexis y necrosis fibrinoide (*),
medias lunas celulares (*),
depósitos hialinos e
inflamación intersticial, {(*) por 2}**

el total máximo posible es 24.

Índice de cronicidad:

**esclerosis glomerular,
medias lunas fibrosas,
atrofia tubular y
fibrosis intersticial,**

el total máximo posible es de 12.

La reproducibilidad, medida con variabilidad inter e intraobservador, ha tenido una concordancia por análisis de correlación intraclase de más del 0.8 (30).

El lupus ha sido considerado como una enfermedad grave con mal pronóstico ya que puede afectar órganos vitales, sin embargo, la mortalidad asociada a esta enfermedad ha cambiado en los últimos años. Los estudios realizados en la década de los 50's, mostraban que más de la mitad de los individuos afectados morían en los primeros cuatro años de

seguimiento (31). No obstante, debido a la posibilidad de hacer diagnósticos más tempranos y las modificaciones en tratamiento, la sobrevida ha mejorado a 70% en cinco años de seguimiento, en sujetos estudiados en la década de los 60's; a 80% en cinco años de seguimiento en sujetos evaluados en un ensayo publicado en 1971; a 95% en otro de 1975; y, a 87% después de un seguimiento de pacientes a diez años, en los ensayos publicados durante la década de los 80's (32).

Las causas de mortalidad en los individuos que padecían LEG, antes del uso extenso de esteroides, antihipertensivos y antibióticos era diferente a la actual. El incremento en la sobrevida ha condicionado que cada vez más pacientes tengan la probabilidad de desarrollar nefropatía grave y es ésta la principal causa de mortalidad, relacionada a la enfermedad (13,14).

Fisiopatología de la nefropatía lúpica.

Como se ha comentado, el daño producido en el riñón en pacientes con LEG puede ser diverso, se encuentran principalmente alteraciones glomerulares, pero también pueden observarse cambios intersticiales y vasculares. Los mecanismos que inician el daño renal no se conocen, aunque, algunos de los trastornos que perpetúan las lesiones de las estructuras renales han sido aclarados (33). El mecanismo preponderante parece ser el daño producido por el atrapamiento de complejos inmunes o su formación *in situ*, especialmente de DNA/anti-DNA (34), capaces de despertar una respuesta inflamatoria mediada por complemento (33); sin embargo, también se han visto alteraciones en las respuestas celulares (35), cambios en el equilibrio de sustancias presoras (36) y hormonas (37) y anticuerpos dirigidos contra algunas células (38). Posiblemente sean varios los mecanismos que intervengan, tanto en la alteración histológica, como causa de las manifestaciones clínicas o en la perpetuación del daño renal.

Manifestaciones clínicas y tratamiento de la nefropatía lúpica.

Los individuos con nefropatía lúpica pueden desarrollar casi todos los síndromes renales clínicos, entre los más frecuentemente vistos están la proteinuria o hematuria aislada, síndrome nefrótico y nefrítico, nefropatía intersticial, insuficiencia renal

aguda, hipertensión secundaria y nefropatía perdedora de sal (23,37,39,40). Además, estos pacientes tienen también riesgo para desarrollar complicaciones no relacionadas con los mecanismos antes señalados, habiéndose descrito la nefropatía secundaria al uso de anti-inflamatorios no esteroideos (41) y la trombosis venosa.

Hay aspectos controvertidos en la nefropatía lúpica, principalmente en cuanto a la utilidad de la biopsia y la eficacia del tratamiento. Algunos autores han comentado que la biopsia no puede utilizarse como apoyo en la decisión de tratamiento, sin embargo, esto parece ser correcto sólo cuando se analizan pacientes con enfermedad renal avanzada, como los del trabajo de Fries (42). Otros trabajos, han mostrado que la biopsia renal sí puede utilizarse como guía útil en la elección de la terapéutica y la evaluación del pronóstico, sobre todo al inicio de la nefropatía (antes de alteraciones en los niveles séricos de creatinina) (20,23,25,29). La opinión de nuestro grupo es que la biopsia debe realizarse cuando no sea clara la necesidad de administrar un tratamiento intenso o se piense suspenderlo ante la posibilidad de sobretratar una lesión poco grave o un riñón terminal.

En relación al tratamiento de la nefropatía lúpica, y a pesar de la gran cantidad de trabajos dedicados a este aspecto, pocos son los que realmente prueban la eficacia de un esquema terapéutico sobre otro. Los estudios iniciales para evaluar los esquemas de drogas inmunosupresoras se desarrollaron en la década de los 70's, casi todos fueron retrospectivos e informaron de las ventajas de algunos inmunosupresores, principalmente azatioprina y ciclofosfamida oral en ensayos abiertos o comparándolas con glucocorticoides en dosis altas (43-48); de igual forma, otros grupos utilizaron mostaza nitrogenada (49). Posteriormente, se informaron ensayos clínicos en los que se evaluaba ciclofosfamida intravenosa (50) y comparaciones entre varios esquemas terapéuticos (26,51-53). Los resultados de estos trabajos han precisado que el uso de prednisona sola en glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica (GNPDL), aun en dosis altas, no altera la evolución natural de la enfermedad, presentándose IRC en un alto número de individuos con este tratamiento (54). De igual manera, se ha mostrado que la adición de drogas inmunosupresoras, mejora el pronóstico en GNPDL, sin embargo, no se ha probado la superioridad de alguna de ellas. Por otra parte, el seguimiento en algunos ensayos ha sido corto, tomando en cuenta el promedio de 5 años para el desarrollo de IRC, así como la utilización de diversos puntos de corte en el análisis e inclusión de

diversos grupos histológicos. hecho que dificulta las comparaciones en tratamiento al emplearse diferentes desenlaces (55).

Basados en estos aspectos, decidimos realizar un estudio de casos y controles, con el fin de evaluar algunos de los factores asociados con mal pronóstico e implicados en el desarrollo de IRC en la población del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. un Hospital de Enseñanza Universitario y centro de referencia de pacientes con enfermedades reumáticas de todo el país.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se revisaron los registros de biopsias del departamento de Patología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán desde 1970 hasta 1988 para identificar las que tuvieran el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa, glomerulonefritis con proliferación intracapilar y glomerulonefritis con proliferación extracapilar. Se determinó este lapso de tiempo con la intención de que el seguimiento no fuera menor de 5 años. Sólo se incluyeron en el estudio:

a) Las biopsias que estuvieran aún almacenadas en el departamento de Patología cuya revisión fuera posible,

b) Las biopsias de los pacientes en quienes durante el seguimiento en el Hospital o previo a su ingreso se hubieran identificado por lo menos 4 criterios del *American College of Rheumatology* (anteriormente ARA) para la clasificación del LEG (56),

c) Las de pacientes que no tuvieran IRC al ingreso, determinada por los médicos de los Servicios de Medicina Interna, Nefrología y Reumatología del INNSZ, basados en el aumento de creatinina sérica ≥ 2.8 mg/dL en dos o más ocasiones, separadas entre sí por 6 o más meses, o la necesidad de cualquier forma de diálisis.

d) Las de pacientes con seguimiento por parte del Departamento de Reumatología del INNSZ por 6 o más meses, y

e) Las biopsias con alteraciones histológicas que pudieran ser clasificadas como de la variedad IV de la OMS (18).

De acuerdo con estos criterios, se obtuvieron los registros de 270 biopsias durante el período señalado, practicadas en 259 sujetos. La revisión de los expedientes mostró que 93 tenían nefropatía primaria o secundaria a otra enfermedad diferente del LEG. De las 177 biopsias restantes de 169 pacientes con LEG, se excluyeron 16 por tener seguimiento menor a 6 meses, nueve por haber ingresado con IRC (todos en diálisis) y veinte más debido a que la revisión de la biopsia no podía calificarse categóricamente como nefropatía clase IV. Finalmente, quedaron incluidos 124 biopsias de 121 pacientes.

De los expedientes de estos pacientes se evaluaron los siguientes datos:

a) Demográficos: la fecha de nacimiento, la del inicio de la primera manifestación

clínica atribuida al LEG, la del diagnóstico de lupus realizado por un médico, la de la biopsia renal; las fechas de admisión al INNSZ y última consulta; el género y la edad; la causa de la última evaluación hospitalaria, ya fuera asistencia (al 15 de septiembre de 1991), muerte, pérdida o envío a otro Hospital; así como las fechas de la primera vez en que se tuvo una muestra de orina con hematuria (más de 5 eritrocitos por campo) o más de 500 mg de proteína, la de la primera vez con elevación de creatinina a más de 1.5 mg/dL, con más de 2.8 mg/dL y segunda vez con más de 2.8 mg/dL. Como datos adicionales, también se incluyeron la escolaridad y la clasificación socioeconómica del INNSZ.

b) Manifestaciones clínicas (*Apéndice 1*), tanto de LEG como de síndrome antifosfolípido secundario (57); las que se codificaron como presentes o ausentes, de acuerdo a la descripción realizada por el médico tratante, ya fuera de forma clínica o apoyada en estudios de laboratorio o gabinete. Todas estas manifestaciones debieron haber sido vistas y ocurrir durante el seguimiento en el INNSZ.

c) De laboratorio: la cifra más alta de anticuerpos anticardiolipina determinados por técnica de ELISA (58), tanto del isotipo IgG como IgM; el título de factor reumatoide, considerado como positivos los títulos mayores o iguales a 1:80; el patrón de anticuerpos antinucleares con técnica de inmunofluorescencia indirecta, inicialmente en substratos de células animales y posteriormente en células HEP-2 y su título, considerado como positivos los mayores o iguales a 1:40; los anticuerpos anti-RNP por hemaglutinación y sus títulos antes y después del tratamiento con RNAse. Además, se evaluó la captación de DNA por técnica de Farr de manera anual, tomando en cuenta, en caso de haber más de una determinación, la más cercana a la mitad del año, cuantificación de la fracción 3 del complemento (C3) y depuración de creatinina, también practicados a mitad de año en caso de haber más de una determinación y por cada año de seguimiento.

d) Terapéuticos: número de antihipertensivos por año de seguimiento, fecha de inicio y suspensión de: más de 20 mg de prednisona (PDN), \leq 20 mg de PDN, azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida intravenosa en esquema mensual y trimestral y antimaláricos; los que se cuantificaron por separado cada vez que se administraron. De la ciclofosfamida oral y azatioprina, se obtuvo también la dosis promedio durante el tiempo de administración y posteriormente se determinaron sus percentiles.

Los *casos* fueron aquellos pacientes lúpicos con GNPDL que desarrollaron IRC, definida como un aumento mayor o igual a 2.8 mg/dL de creatinina sérica en dos ocasiones diferentes, separadas entre sí por más de seis meses. Los *controles* fueron los demás pacientes lúpicos con GNPDL, que no desarrollaron IRC con este criterio.

Posteriormente, un patólogo (LM) evaluó todas las biopsias y les asignó una nueva calificación de los índices de actividad y cronicidad sin conocer la evolución de cada uno de los pacientes.

Los datos fueron analizados de la siguiente forma: a las manifestaciones clínicas se les probó con la finalidad de conocer si había diferencia en la frecuencia de cada una de ellas al comparar los casos y los controles mediante tablas cruzadas, estimación de la razón de momios y estadística X^2 . Con la prueba U de Mann-Whitney se determinó la diferencia de los títulos de anticardiolipina, promedio de captaciones de DNA/años de seguimiento, de C3/años de seguimiento, del número de antihipertensivos/años de seguimiento y de cada una de las drogas mencionadas, resumidas como tiempo de exposición total en años, >20 mg PDN, ≤ 20 mg de PDN, ciclofosfamida intravenosa mensual o trimestral y cloroquina. Para azatioprina y ciclofosfamida oral, se multiplicó el tiempo total de exposición con el promedio de la dosis en cada período de administración y se obtuvo un índice: tiempo de exposición/dosis promedio y éste fue evaluado de la misma forma. De igual manera, se analizó también la calificación total del índice de actividad y de cronicidad y cada uno de sus componentes (6 para el de actividad, 4 para el de cronicidad). En aquellas variables que se encontró diferencia, se calculó la razón de riesgo (*hazard ratio*) de cada una, inicialmente cada una por separado en el análisis univariado y, posteriormente, controlando por otras, para conocer su asociación, por separado o en modelos de riesgo, en relación al desarrollo de IRC. Se utilizó como tiempo de riesgo el que transcurrió entre el diagnóstico hasta la fecha de la segunda elevación de creatinina para los casos y el total del seguimiento para los controles. Después se probaron las variables histológicas con un análisis de regresión por pasos y las que mostraron significancia se analizaron en modelos de interacción multiplicativa. Finalmente, se contruyó una curva de sobrevida, mediante el modelo de Kaplan-Meier, empleando el tiempo de exposición antes mencionado.

Todos los cálculos fueron realizados en una computadora personal, con el

empleo de D-Base para la creación de las bases de datos, SPSS para las frecuencias, tablas de contingencia, estadística descriptiva y evaluación de diferencia de cada variable entre casos y controles, y EGRET para el análisis de los riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS:

Se estudiaron 121 pacientes, 111 mujeres (91.7%) y 10 hombres (8.3%), con una mediana de criterios del ACR de 6 (extremos [E] de 4 a 11, modo 4), de los cuales 34 reunieron los criterios para ser considerados casos y 87 controles, para una razón de caso:control de 1 a 2.5. La edad de inicio de la primera manifestación atribuida al LEG se presentó a los 24.1 ± 7.9 años (mediana 22; E, 9.5 a 47.4), mientras que la edad al diagnóstico fue de 25.5 ± 8.1 años (mediana 22.74; E, 11.3 a 48), el tiempo promedio de seguimiento desde que se hizo el diagnóstico fue de 7.4 años (E, 1-25) para los controles y de 4.3 años (E, 1-16.4) para los casos. El tiempo total de evolución de la enfermedad, desde el primer síntoma atribuible al LEG, fue de 9.2 ± 6.1 años (mediana 7.94) para los controles y 6.15 ± 5 años (mediana 4.1) para los casos. Otras variables demográficas se encuentran resumidas en la *Tabla I*. En el 37.2% de los pacientes el diagnóstico de LEG se realizó hasta su ingreso al Instituto, mientras que el 62.8 % se había establecido previamente.

Con respecto a la creatinina sérica, 62 (51%) pacientes desarrollaron durante su evolución incrementos de creatinina mayores o iguales a 1.5 mg/dL, de éstos, 40 (33% del total) registraron elevaciones hasta 2.8 mg/dL; seis tuvieron regresión de los niveles de azoados a cifras de 1.5 mg/dL o menores de creatinina sérica y los demás, (34; 26%) desarrollaron IRC.

En la *Tabla II* se enlistan las comparaciones de las manifestaciones clínicas entre casos y controles, y en la *Tabla III* las de los estudios serológicos más relevantes. Después de probar la diferencia de la frecuencia de las manifestaciones clínicas con tablas de contingencia y estadística X^2 , entre los casos y los controles, se encontró que anemia hemolítica, miocardiopatía y prueba de Coombs positiva tenían una tendencia a presentarse con una mayor frecuencia en los casos. No se encontró una mayor frecuencia de algún tipo de autoanticuerpo, específicamente anti-RNP o Sm en alguno de los grupos de pacientes.

Para evaluar las manifestaciones de síndrome antifosfolípido secundario a LEG, se clasificó a los pacientes como positivos para anticuerpos antifosfolípidos si tenían VDRL falso positivo, títulos positivos de anticuerpos anticardiolipinas (58) o anticoagulante lúpico, debido a que no en todos los pacientes se había determinado el título de anticuerpos

anticardiolipinas en razón del tiempo de seguimiento. Para la clasificación se emplearon los criterios clínicos y serológicos previamente establecidos (57). El 3.3% ($n=4$) tuvo síndrome definido, el 11.6% ($n=14$) probable, el 23.1% ($n=28$) dudoso, y el 62% ($n=75$) negativo. No se encontró diferencia en los títulos de anticardiolipinas o la frecuencia de las categorías del síndrome secundario entre uno y otro grupo, ni con estadística χ^2 o con el análisis de Cox, realizado posteriormente. Enseguida, se evaluó, mediante la prueba U de Mann-Whitney, la diferencia de los datos de laboratorio y tratamiento entre los casos y los controles, para luego incluir a aquellas que mostraran diferencia significativa en el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

El promedio durante todo el seguimiento, tanto de la captación de DNA y de C3 no mostró diferencia ($p=0.2$) entre ambos grupos. En cuanto a tratamiento, se observó que el grupo de casos, ingería un promedio de antihipertensivos mayor por año, en comparación con el grupo de controles, posiblemente como traducción de la gravedad de la hipertensión arterial; los casos ingerían 1.51 drogas en promedio y los controles, sólo 0.90 ($p=0.001$). Del mismo modo, se compararon las diferentes formas de tratamiento, evaluadas como el tiempo total de exposición a prednisona, dividido (arbitrariamente) en más de 20 mg o \leq 20 mg, azatioprina y ciclofosfamida oral, (tiempo total de exposición por promedio de dosis recibida de cada una); cloroquina, y los esquemas de ciclofosfamida intravenosa mensual y trimestral. En la *Tabla IV* se describen las cifras promedio de cada droga y el resultado del análisis de sus diferencias con la prueba U de Mann-Whitney. Los medicamentos con diferencia significativa fueron: \leq 20 mg de prednisona, ya que los casos tuvieron 1.9 ± 1.6 años de exposición y los controles 3.9 ± 4.1 ($p=0.001$) y ciclofosfamida intravenosa trimestral, casos 1 año y controles 1.8 ± 0.82 años ($p=0.05$).

De igual manera, se analizó la nueva asignación del índice de actividad y cronicidad y cada uno de sus indicadores. Hubo mejores calificaciones para los casos, en la calificación total del índice de actividad y del de cronicidad ($p<0.001$ y $p=0.02$, respectivamente, U-Mann Whitney), así como las siguientes variables: necrosis fibrinoide, medias lunas celulares e infiltrado intersticial ($p<0.01$ para todas las comparaciones) del índice de actividad; y medias lunas fibrosas ($p=0.029$), del de cronicidad. En la *Tabla V* se enlistan los valores de estas variables para los casos y los controles, y en las *Figuras 1, 2 y 3*

se muestran los datos de manera gráfica.

Las variables que mostraron diferencia estadística significativa o sentido clínico, fueron incluidas en el análisis de riesgos proporcionales de Cox (*Apéndice 2*), para evaluar la fuerza de asociación de cada variable con el desenlace, inicialmente de manera univariada y posteriormente con control de otras variables de interés en el análisis multivariado. Las variables clínicas que mostraron asociación significativa en los distintos modelos se describen en la *Tabla VI*. Destacan la presencia de infecciones graves (que requirieran hospitalización) y, marginalmente, anemia hemolítica. La única variable de laboratorio significativa fue el promedio de las cifras menores de C3. En cuanto a los indicadores de tratamiento, se encontró asociación con las dosis menores o iguales a 20 mg de prednisona y con ciclofosfamida oral, azatioprina oral y el número promedio de antihipertensivos por año. Finalmente, también se halló asociación con el desarrollo de IRC para los valores más altos de los índices de actividad y cronicidad.

Posteriormente, se construyeron modelos multivariados, en donde se evalúa la fuerza de asociación de un grupo de variables con el desenlace. Varios modelos mostraron asociación significativa, éstos se señalan en la *Tabla VII*. Las variables que mostraron asociación significativa en los distintos modelos se resumen la *Tabla VIII*. Sobresalen en esta forma de análisis las siguientes variables: de las clínicas, la presencia de infecciones graves; de tratamiento, adversa, el número de antihipertensivos por año y, de protección, la azatioprina o ciclofosfamida oral recibida durante más tiempo o en mayor dosis y prednisona en dosis menores o iguales a 20 mg al día por más tiempo.

Las variables histológicas más significativas fueron aquellas relacionadas con el índice de actividad, como son medias lunas celulares e infiltrado intersticial e incluso el índice de actividad mismo. Además, persistió de manera significativa un efecto protector de la mayor duración de la educación formal. De las variables de tratamiento e histológicas se evaluó su asociación con IRC de acuerdo con su interacción multiplicativa, ya que en el seguimiento clínico no son administradas las drogas de manera aislada, ni las lesiones son únicas. En la *Tabla IX* se establecen los modelos con efectos multiplicativos más significativos, destacan las interacciones: dosis menores de 20 mg de PDN y azatioprina oral, con efecto protector mayor: el efecto multiplicativo de los valores del índice de cronicidad y

del índice de actividad y la potenciación de efecto adverso en la interacción de medias lunas celulares e infiltrado intersticial aun al controlar por número de antihipertensivos, presencia de infecciones y educación. Finalmente, se construyó una curva de sobrevida con el modelo de Kaplan-Meier, utilizando el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico, descrita en la *figura*

DISCUSIÓN.

El mayor indicador de pronóstico adverso en LEG, encontrado en diferentes estudios de manera consistente, es la nefropatía. La presencia de esta condición, o su consecuencia, el tratamiento con dosis altas de prednisona e inmunosupresores potentes, son las causas más importantes de muerte en sujetos afectados por el lupus. Sin embargo, hablar de nefropatía lúpica conlleva mencionar una extensa gama de manifestaciones clínicas y lesiones histológicas. El consenso de los investigadores sugiere que de las diferentes formas de afección renal, es la glomerulonefritis clase IV la más grave. Efectivamente, al comparar la evolución de cada subgrupo histológico se observa una marcada diferencia en el desarrollo de IRC y la necesidad de tratamiento agresivo (21,39,59-62) en este tipo de lesión. Por otra parte, además de las diferencias observadas en la evolución de cada una de las formas de nefropatía, se pueden registrar cambios de un grupo a otro, de formas menos graves a otras más agresivas a lo largo del tiempo (23,25). La evolución, el pronóstico y el tratamiento, son diferentes al evaluar los subgrupos histológicos de la nefropatía lúpica, cuando se compara la forma proliferativa focal (o clase III), proliferativa difusa o membranosa (clase V), por ejemplo, tanto en la probabilidad de IRC como en la terapéutica requerida. Para ejemplificar este aspecto, citamos uno de los ensayos más importantes, el trabajo de Austin (53) en donde se analiza la eficacia terapéutica de diferentes esquemas; en este ensayo se incluyeron diversos grupos histológicos y la evolución parece ser diferente en el tiempo de seguimiento empleado; de 60 nefropatías clase IV, catorce (23.3%) desarrollaron IRC, mientras que sólo seis (14.6%) de las 41 no proliferativas difusas y notoriamente no se presentó en las proliferativas focales (7 incluidos) o mesangiales (1 de 6). Por esta razón, en el presente trabajo se incluyeron sólo glomerulonefritis clase IV, en las que hay acuerdo en cuanto a su gravedad (27.62), y se certificó el tipo histológico con una nueva lectura por solamente un patólogo, para minimizar la variabilidad interobservador.

La medición del desenlace en nefropatía lúpica es difícil de establecer (55). No hay uniformidad en la asignación de beneficio con el tratamiento instituido o en el establecimiento de variables asociadas con mal pronóstico, ya que se han empleado diversos puntos de corte; este hecho, impide la comparación y extrapolación de algunos ensayos a sitios que no sean los Hospitales de referencia en donde se realizaron. La mayoría de los

autores han empleado la IRC como variable a evaluar, pero, no hay uniformidad en qué es lo que se entiende por nefropatía terminal: algunos han utilizado el requerimiento de diálisis (64,68), otros, la disminución de la depuración de creatinina (44,46-48,53), la elevación de productos nitrogenados (34) o la elevación al doble de los niveles de creatinina. Por otro lado, en algunos ensayos se utilizan otras variables como desenlace en la comparación de tratamiento, como son; mortalidad (48,64,65), mejoría clínica (46-48,66), de la albuminuria, de los títulos de anticuerpos antiDNA o de complemento (44,48,64,66). En nuestro trabajo empleamos el nivel de creatinina de 2.8 mg/dL en más de dos ocasiones separadas entre sí por más de 6 meses, condición tomada por consenso de médicos del Hospital. Ningún paciente con esta elevación, de forma sostenida, presentó regresión o mejoría.

El tratamiento inmunosupresor en nefropatía lúpica, especialmente en la glomerulonefritis proliferativa difusa, es indiscutiblemente de mayor beneficio que la administración prolongada de esteroides, inclusive a dosis altas (26,53,54); sin embargo, aun no se ha podido definir cuál de los esquemas de inmunosupresores empleados es el mejor. Ello obedece a diferentes problemas, inicialmente, los de índole metodológico. Si se toma una diferencia significativa (δ) de 30% de mortalidad a 10 años, la cantidad de pacientes en cada grupo (n), en un ensayo clínico comparativo, debe ser de más de 60 para cada rama del estudio, teniendo un α de 0.05 y β de 0.20, con base en la fórmula:

$$n = \left\{ Z_{\alpha} \sqrt{(2\pi(1-\pi))} + Z_{\beta} \sqrt{P_E(1-P_E) + P_C(1-P_C)} \right\}^2 / \delta^2 ; \text{donde } \{ \pi = P_E + P_C \} / 2.$$

O de más de 200 por grupo, con menor frecuencia de presentación (δ) del desenlace medido (v.gr.: 20% de desarrollo de IRC a 5 años, en el cálculo de Felson [54]).

Son por tanto, requisitos para un ensayo adecuado en el que se evalúe la superioridad de un inmunosupresor en nefropatía lúpica: el tamaño de la muestra (*vide supra*), la definición precisa del desenlace que se compare, el seguimiento a largo plazo (cuando menos 5 años) y la inclusión de sujetos con un solo tipo de nefropatía. A la fecha, los trabajos más importantes (26,54) han tendido a mostrar superioridad en el esquema de ciclofosfamida intravenosa, sin embargo, no se cumplen los criterios antes señalados en ellos, además que se presentan grandes pérdidas de sujetos de estudio a lo largo del tiempo, lo que hace dudar de la contundencia de conclusiones.

En nuestro trabajo verificamos la superioridad del uso de inmunosupresores al

hallar una asociación protectora para el desarrollo de IRC con cualquiera de las drogas empleadas; utilizando un indicador con características más cercanas a la práctica cotidiana, que incluyera tiempo total de exposición y promedio de dosis administrada, debido a que probablemente haya variabilidad de efectos citotóxicos e inmunosupresores con diferentes dosis de administración de ambas drogas (67-69).

El número de sujetos incluidos en los grupos de ciclofosfamida intravenosa fue reducido, ya que la inclusión de sujetos al estudio se cortó en 1988, con el objeto de permitir al menos 5 años de seguimiento y también porque esta forma de tratamiento se ha administrado sólo de manera reciente en el Instituto y en muchos casos después de respuestas incompletas o fallas a otros tratamientos, con lo que se impide establecer asociaciones del todo contundentes.

La tendencia general, tanto en el análisis univariado, como en el multivariado fue hacia una asociación protectora para el desarrollo de IRC con el empleo de drogas inmunosupresoras por más tiempo y/o mayor dosis. El efecto protector de la ciclofosfamida, fue independiente del tiempo total de exposición a esteroides o la presencia de otras variables como se muestra en el modelo 14 de la *Tabla VII*; mientras que el efecto protector de la azatioprina, se describe en los modelos 11 y 12 de esta misma tabla, y fue independiente del tiempo total de exposición a esteroides, el número de antihipertensivos, el género y el nivel de educación formal.

En el análisis de interacción multiplicativa, el efecto protector se potenció con la asociación de tiempo total de exposición a glucocorticoides y azatioprina, independiente del número de antihipertensivos, los valores del índice de actividad o las infecciones graves, tal como se señala en los modelos 1 y 2 de la *Tabla IX*.

Otro aspecto de interés en el presente trabajo, es la asociación de las variables histológicas con el pronóstico. Previamente se ha hecho énfasis en el papel adverso de las cifras altas del índice de cronicidad (70,71); no obstante, es bien sabido que muchas de las lesiones activas evolucionan con el tratamiento a alteraciones crónicas, al realizar biopsias secuenciales (72). Importantemente, hubo una asociación con pronóstico adverso en valores más altos de medias lunas celulares y en infiltrado intersticial, reconocidos previamente como de mal pronóstico (73,25) e incluidos en el índice de actividad. Ello comprueba la

observación de otros investigadores (24,25,27), al informar que con valores más altos del índice de actividad se requiere de tratamiento y seguimiento más intensos. Este es el primer trabajo en que se muestra una asociación del índice de actividad con el desarrollo de IRC, destacando los resultados del análisis multivariado de Cox, en donde se verifica la fuerza de esta asociación, como se describe en los modelos 1 y 2 de la *Tabla VII*, en donde se registra la relación de esta variable.

Por otra parte, parece haber una gravedad especial con ciertos tipos de lesiones histológicas. Algunas de ellas, particularmente dentro del índice de actividad, tienen una fuerte asociación, con razones de riesgo muy elevadas, con el desarrollo de IRC. Tanto el infiltrado intersticial y las medias lunas celulares y su consecuencia, las medias lunas fibrosas, descritas en los modelos 3 a 7 de la *Tabla VII*, que previamente se habían relacionado con mal pronóstico (19,73), fueron confirmadas como adversas. No hubo relación de estas variables histológicas con hipertensión, tratamiento inmunosupresor o con prednisona, como se señala en los modelos mencionados; pero no se pudo establecer la independencia de estos indicadores morfológicos con el índice total de actividad, por lo que éste, en total, parece tener más relevancia en su asociación con IRC. El análisis multiplicativo, mostrado en los modelos 3 y 4 de la *Tabla IX* apoya la asociación de las medias lunas celulares potenciada con la presencia de infiltrados intersticiales y el desarrollo de IRC, independientemente del nivel de educación formal o el tratamiento. Aún más, con el hecho de que fueron las únicas variables encontradas como significativas en el análisis por pasos.

Se ha mencionado una estrecha relación con la sobrevida, la progresión de la enfermedad renal y el control de la hipertensión arterial (74). En el análisis simple, el univariado y el multivariado, se destaca la asociación del promedio de antihipertensivos por año y el desarrollo de IRC. Esta variable puede considerarse como un indicador de la gravedad de la hipertensión arterial, en la que no intervenga la variabilidad de las mediciones esporádicas de cada visita. El efecto adverso de este indicador fue independiente de su relación con otras variables, entre las más importantes, las de tratamiento, las histológicas o el nivel de educación formal, que pudieran influir en el control de la hipertensión o la gravedad de ésta, tal como se observa en la *Tabla VII*. El empleo del análisis actuarial (ajustado por tiempo de exposición) incrementa la fuerza de esta asociación al evitar el sesgo que pudiera

resultar de la diferencia de tiempo de seguimiento entre los casos y los controles.

Las infecciones graves, que definimos como aquellas que requirieran de hospitalización, estuvieron también asociadas con una mayor incidencia de IRC en este trabajo. Esto se encuentra apoyado con el hecho de que las infecciones son una de las principales causa de mortalidad en pacientes con LEG, relacionado estrechamente con el uso de drogas inmunosupresoras. Pueden establecerse diferentes razonamientos para explicar este hallazgo; por una parte, ante una infección grave, las drogas inmunosupresoras deben suspenderse, e incluso las dosis de esteroides tienen también que reducirse durante períodos de tiempo prolongados que se relacionan con la gravedad de la infección y sus complicaciones; por otra parte, los inmunosupresores, deben ser manejados más cautelosamente, en tanto se verifica la mejoría total del episodio infeccioso; y, finalmente, muchos antibióticos y cambios metabólicos secundarios a la infección, pueden tener efectos deletéreos sobre la función renal. Los modelos 1, 6 y 7 de la *Tabla VII* muestran las razones de riesgo de las infecciones graves, al controlar por otras variables de interés.

La población atendida en el INNSZ es heterogénea en cuanto a educación y nivel socioeconómico, por ello, se decidió valorar la influencia de estos aspectos en relación al desarrollo de IRC; sobre todo, debido a que en México no hay la relación de raza y estado socioeconómico o acceso a Servicios de Salud, como se presenta en las evaluaciones realizadas en otras poblaciones (75). Un nivel mayor de educación formal, estuvo asociado con protección para la presentación del desenlace, tal como se aprecia en el análisis multivariado, en los modelos 8 a 14 de la *Tabla VII*, siendo independiente su asociación con el tratamiento. La educación es una variable compleja, que está relacionada con actitudes ante la enfermedad, acceso a servicios de salud, adherencia terapéutica e inclusive uso de medicina no convencional, por lo que su interpretación debe ser cautelosa.

En el análisis univariado hubo asociación con IRC de niveles más bajos de C3, como se señala en la *Tabla VI*, hecho conocido previamente (23) y que tiene implicaciones patogénicas en la enfermedad. Esta fue la única variable de laboratorio que mostró significancia en relación al desenlace.

La metodología empleada en este trabajo, en que se evalúan los factores asociados con mal pronóstico en la nefropatía lúpica clase IV, y se incluyen diferentes

variables, tanto de tratamiento, demográficas, histológicas, de laboratorio y comorbilidad, conjuntamente con análisis ajustado por tiempo en el que se valora su interacción, se acerca a lo que ocurre en la evolución normal de los enfermos, en la que no es sólo uno de estas variables, la que tiene más influencia en el desarrollo de IRC o muerte: sino la concurrencia de varios de ellos que se presentan e interactúan de manera sinérgica para producir deterioro o mejoría.

El análisis de Kaplan-Meier mostró una supervivencia a 5 años de 78% en aquellos pacientes con GNPDL que no desarrollaron IRC, la que fue diferente de la observada en los pacientes que sí la presentaron, en quienes fue tan sólo del 48%. El porcentaje de mortalidad que encontramos en este trabajo, ha sido descrita para los enfermos con LEG y nefropatía (27), tal como se describe por McLaughlin (76), en cuyo trabajo la supervivencia de los pacientes con esclerosis glomerular es comparable con nuestro grupo que desarrolló IRC, y levemente mayor que la de los pacientes calificados como de alto riesgo en el trabajo de Austin (25), aunque, no había sido descrita la mortalidad para sólo esta clase de nefropatía lúpica. A pesar de ser comparable el porcentaje de mortalidad en este trabajo con el de otras series descritas (27,71,76): las características del Instituto, como Centro de referencia nacional, obligan a considerar que muchos de los pacientes admitidos, hayan sido previamente tratados en otras instituciones o presenten otras complicaciones, ello se sustenta en el alto número de sujetos ya diagnosticados y el tiempo que transcurre desde el diagnóstico y su admisión (*Tabla I*). Por tanto, posiblemente se presenten sesgos de selección en esta serie, que pudieran estar influyendo en la disminución de la supervivencia y en la alta mortalidad de quienes desarrollan IRC. La menor expectativa de vida, en aquellos que no desarrollaron deterioro renal crónico, puede también estar relacionada con la presencia de infecciones graves y el uso de inmunosupresores (12).

Finalmente, habrá de hacerse un énfasis especial en la interacción de diferentes variables y el pronóstico, tal como se señala en el análisis multivariado y en los modelos de riesgo después de la interacción multiplicativa, que permiten cuantificar la importancia de cada variable o grupo de ellas. Además, al realizar seguimientos en sujetos con LEG, deben contemplarse aspectos no sólo de tratamiento, sino la interacción de otras variables que influyan en su cumplimiento y la posibilidad de administrarlo de manera oportuna.

REFERENCIAS:

- 1.- Fries JF, Porta J, Liang MH. Estimating prognosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1974;57:561-565.
- 2.- Lahita RG. Sex steroids in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:121-126.
- 3.- Alcocer-Varela J, Iglesias A, Llorente L, Alarcón-Segovia D. Effects of L-canavanine on T cells may explain the induction of systemic lupus erythematosus by alfalfa. *Arthritis Rheum* 1985;28:52-57.
- 4.- Alarcón-Segovia D. Drug induced lupus syndrome. *Mayo Clin Proc* 1967;44:664-70.
- 5.- Alarcón-Segovia D, Palacios R. Differences in immunoregulatory T-cells circuits between diphenylhydantoin-related and spontaneously occurring systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1086-1092.
- 6.- Reidenberg MM. Aromatic amines and the pathogenesis of lupus erythematosus. *Am J Med* 1983;75:1037-1042.
- 7.- Smolen JS, Klippel JH, Penner E, et al. HLA-DR antigens in systemic lupus erythematosus: Association with specificity of autoantibodies responses to nuclear antigens. *Ann Rheum Dis* 1987;46:457-62.
- 8.- Howard PF, Hochberg MC, Bias WS, Arnett FC, McLean RH. Relationship of C4 null genes, HLA-D region antigens and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in caucasian and black Americans. *Am J Med* 1986;81:187-193.
- 9.- Frørek Z, Timmerman LA, Alper CA, Hahn BH, Kalunian K, Peterlis BM, McDevitt HD. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33:1542-1553.
- 10.- Alarcón-Segovia D. The pathogenesis of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus. A trioka. *J Rheumatol* 1984;11:588-590.
- 11.- Steinberg AD, Klinman DM. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:25-42.

- 12.- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Urowitz MB, Bomardier C, Farewell VT, Cole E. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982;25:612-617.
- 13.- Correia P, Cameron JS, Lian JD, Hicks J, Ogg CS, Williams DG, Chantler C, Haycock DG. Why do patients with lupus die? *Br Med J* 1985;290:126-131.
- 14.- Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33:37-48.
- 15.- Mahajan SK, Ordóñez NG, Feitelson PJ, Lim VS, Spargo BH, Katz AI. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine* 1977;56:493-401.
- 16.- Bennett WM, Bardana EJ, Norman DJ, Houghton DC. Natural of "silent" lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982;1:359-363.
- 17.- Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;30:769-787.
- 18.- Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphological clasification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982;2(suppl 1):142-149.
- 19.- Schwartz MM, Lan S, Bonsib SM, Gephardt GN, Sharma HM and The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Clinical outcome of three discrete histologics patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989;13:273-283.
- 20.- Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989;72:779-833.
- 21.- Lieberman JD, Schatten S. Treatment, disease-modifying therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:223-243.
- 22.- Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo GR, McCluskey RT. Clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970;73:929-942.
- 23.- Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977;62:12-30.

- 24.- Magil AB, Ballou HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, Sutton RAL. Diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Medicine* 1984;63:210-220.
- 25.- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382-391.
- 26.- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-950.
- 27.- Austin HA, Muenz LR, Joyce MK, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;26:689-695.
- 28.- Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe JW, Schreiber M. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;29:1066-1071.
- 29.- Nossert HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JMH, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:970-977.
- 30.- Gamba G, Reyes E, Angeles A, Quintanilla L, Calva J, Peña JC. Observer agreement in the scoring of the activity and chronicity indexes of lupus nephritis. *Nephron* 1991;57:75-77.
- 31.- Merrill M, Schulman LE. Determination on prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis* 1955;1:12-32.
- 32.- Gladman DD. Prognosis in systemic lupus erythematosus and factors that affect it. *Curr Opinion Rheum* 1990;2:694-702.
- 33.- Balow JE, Austin HA III, Tsokos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH. Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1987;106:79-94.
- 34.- Izui S, Lambert PH, Miescher PA. In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA: a possible basis for local formation of DNA-anti-DNA complexes in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1976;144:428-443.

- 35.- Caligaris-Cappio F, Bergui L, Tesio L, et al. HLA-DR+ T cells of the Leu-3 (helper) type infiltrate the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1985;59:185-94.
- 36.- Herrera-Acosta J, Reyes PA, López MG, Padilla L, Cerdas CM, Rufz A, Pérez-Grovas H. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas suprime la reserva funcional renal en pacientes con nefropatía lúpica. *Rev Invest Clin (Mex)* 1987;39:107-114.
- 37.- Herrera-Acosta J, Guerrero J, Erbesd ML, Paz-Barahona M, Chessal F, Alarcón-Segovia D, Peña JC. Normotensive hyperreninemia in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1978;22:128-134.
- 38.- D'Cruz DP, Houssiau FA, Ramirez G, Baguley E, McCutcheon J, Vianna J, Haga HJ, Swana GT, Khamashta MA, Taylor JC. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: A potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991;85:254-261.
- 39.- Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978;57:371-395.
- 40.- Fish AJ, Blau EB, Westberg NG, et al. Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life. *Am J Med* 1977;62:99-110.
- 41.- Ling BN, Bourke E, Campbell WG Jr, Delaney VB. Naproxen-induced nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1990;54:249-255.
- 42.- Fries AJ, Porta J, Liang MH. Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978;138:1386-1389.
- 43.- Maher JF, Schreiner GE. Treatment of lupus nephritis with azathioprine. *Arch Intern Med* 1970;125:293-298.
- 44.- Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med* 1971;75:165-171.

- 45.- Donadio JV, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 1972;77:829-835.
- 46.- Donadio JV, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined azathioprine and prednisone. *Arthritis Rheum* 1974;17:573-581.
- 47.- Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1975;83:597-605.
- 48.- Decker JL, Klippel JH, Plotz Ph. Cyclophosphamide or azathioprine in the lupus glomerulonephritis. A controlled trial: Results at 28 months. *Ann Intern Med* 1975;83:606-615.
- 49.- 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* 1973;10:273-291.
- 50.- Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982;96:728-736.
- 51.- McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox D. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1988;318:1423-1431.
- 52.- Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, McCurdy DK, Emery HM, Magilavay DB, Kovalesky A. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989;114:1055-1060.
- 53.- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986;314:614-619.
- 54.- Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of a pooled analysis. *N*

- Eng J Med* 1984;311:1528-1533.
- 55.- Ballow JE, Therapeutic trials in lupus nephritis: problems related to renal histology, monitoring of therapy and measures of outcome. *Nephron* 1981;22:171-176.
- 56.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JC, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revisited criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
- 57.- Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992;21:275-286
- 58.- Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68:353-365.
- 59.- Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. En: McCarthy, ed. *Arthritis and allied conditions*. 1989, Lea & Febiger, Philadelphia EUA.
- 60.- Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *J Lab Clin Med* 1964;63:537-550.
- 61.- Cheatum DE, Hurd ER, Strunk SW, Ziff M. Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1973;16:670-676.
- 62.- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JJ, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83:877-885.
- 63.- Decker JL, Steinberg AL, Reinertsen JL, Plotz PH, Balow JE, Klippel JH. Systemic lupus erythematosus. Evolving concepts. *Ann Intern Med* 1979;91:587-604.
- 64.- Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus nephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc* 1976;51:484-494.

- 65.- Carette S, Klippel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. *Ann Intern Med* 1983;99:1-8.
- 66.- Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974;16:923-937.
- 67.- Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide: A review of relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1115-1123.
- 68.- Clements PJ, Davis J. Cytotoxic drugs. The clinical application to the rheumatic diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1986;15:231-254.
- 69.- Luqmani RA, Palmer RG, Bacon PA. Azathioprine, cyclophosphamide and chlorambucil. *Ballière's Clin Rheum* 1990;4:595-619.
- 70.- Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe WJ, Schreiber M. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;29:1066-1071.
- 71.- Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:970-977.
- 72.- Shelp WD, Bloodworth JMB, Riesebach RE. Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1971;128:566-573.
- 73.- Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS. Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990;37:100-109.
- 74.- Seleznick M, Fries J. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1991;21:73-80.
- 75.- Petri M, Pérez-Gutthán S, Longenecker J, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991;91:345-353.
- 76.- GISNEL. Lupus nephritis. Prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992;19:473-479.

Tabla I. **PRINCIPALES VARIABLES DEMOGRÁFICAS.**

Variable	Tiempo (años) ($\mu \pm D.E.$)	extremos. (años)
Tiempo transcurrido entre:		
inicio del LEG y admisión al INNSZ	1.86 \pm 2.62	0 - 16.3
inicio del LEG y biopsia renal diagnóstico y biopsia renal	3.07 \pm 3.92	0 - 28.19
biopsia e IRC	1.74 \pm 2.81	0 - 18.34
1ª manifestación de nefropatía * e IRC	3.01 \pm 3.29	1 - 14.25
diagnóstico e IRC	3.62 \pm 3.56	1.3-14.31
	4.08 \pm 3.71	0.9-14.38
Duración de la enfermedad:		
para los casos	6.15 \pm 5.04 (4.19)	0.9-18.1
para los controles	9.2 \pm 6.1 (7.95)	1 - 31.7

μ = Media, D.E.= Desviación estándar.

* Hematuria más de 5 células por campo o proteinuria \geq 500 mg

¶ = Mediana.

Tabla II. COMPARACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Variable	casos, #	controles, #	p *
<i>POSITIVOS</i>			
anemia hemolítica	2	17	0.068
neuropatía	6	9	NS
convulsiones	10	17	NS
psicosis	9	18	NS
infartos cerebrales	2	8	NS
fenómeno de Raynaud	15	44	NS
miocardiopatía	4	24	0.062
leucopenia	28	68	NS
linfopenia	32	80	NS
serositis	25	59	NS
lupus discoide	7	17	NS
Hemorragia pulmonar	1	5	NS
Miositis	4	6	NS
Coombs positivo	8	0	0.069

* X^2 = antes de corrección de Yates.

NS = Sin diferencia significativa.

TABLA III. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES SEROLÓGICAS.

VARIABLE	# PACIENTES PROBADOS	POSITIVOS n (%)	p§
Factor Reumatoide *	90	15 (17)	NS
Anticuerpos antinucleares **	104	93 (89.4)	NS
Anticuerpos a ENA ¶	34	18 (53)	NS
Anticuerpos a Sm ¶¶	18	8 (45)	NS
Anticuerpos a RNP **¶	18	10 (55)	NS

* Título \geq 1:80, Singer-Plotz

** Por IFI en células HEP-2, título \geq 1:40, patrones homogéneo, periférico, moteado grueso y fino y nucleolar. Once pacientes no incluidos con títulos de 1:20

¶ Por hemaglutinación, títulos \geq 1:800

¶¶ Títulos \geq 1:800 después de RNAsa

**¶ Disminución de títulos más del 50% después de RNAsa

§ χ^2 , antes de la corrección de Yates.

TABLA IV. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE TRATAMIENTO.

DROGA	CASOS ($\mu \pm DE$)	CONTROLES ($\mu \pm DE$)	p[†]
CFM oral*	71,4±61,3	145,5±149,1	0,08
AZA oral*	291,3±241,5	362,8±285,9	0,3
Antihipertensivos**	1,5±0,9	0,91±,81	0,001
> 20 mg PDN	1,6±1,1	1,8±1,2	0,4
≤ 20 mg PDN	1,9±0,6	3,9±4,1	0,015
CFM/IV mensual	1,0	1,6±,7	0,4
CFM/IV trimestral	1,0	1,8±,8	0,05
CLQ	3,4±0,8	3,2±2,5	0,6

En todos se evalúa el tiempo total de exposición, en años; excepto cuando se indica.

* Tiempo total de exposición por dosis promedio

** Número de drogas por año

† U-Mann/Whitney.

TABLA V. VALORES DE LAS VARIABLES HISTOLÓGICAS.

Variable	Casos $\mu \pm DE$ (*)	Controles $\mu \pm DE$	p (**)
<u>INDICE DE ACTIVIDAD</u>	13.4 \pm 3.91	9.72 \pm 3.69	0.001
<i>proliferación glomerular</i>	2.96 \pm 0.19	2.89 \pm .388	0.44
<i>exudados leucocitarios</i>	1.66 \pm .87	1.32 \pm 0.92	0.08
<i>necrosis fibrinóide y</i>			
<i>carionexis</i>	2.37 \pm 1.5	1.36 \pm 1.68	0.026
<i>medias lunas celulares</i>	1.77 \pm 2.1	0.58 \pm 1.02	0.004
<i>depósitos hialinos</i>	2.51 \pm 0.58	2.2 \pm 0.78	0.082
<i>infiltrado intersticial</i>	2.14 \pm 0.94	1.37 \pm 0.92	0.001
<u>INDICE DE CRONICIDAD</u>	5.03 \pm 2.53	3.88 \pm 2.1	0.024
<i>esclerosis glomerular</i>	0.96 \pm 0.7	0.78 \pm 0.77	0.19
<i>medias lunas fibrosas</i>	0.7 \pm 0.86	0.32 \pm 0.54	0.029
<i>atrofia tubular</i>	1.55 \pm 0.89	1.29 \pm 0.78	0.12
<i>fibrosis intersticial</i>	1.66 \pm 0.83	1.49 \pm 0.68	0.29

* μ = media aritmética, DE = desviación estándar.

** U-Mann-Whitney.

TABLA VI.
ANÁLISIS UNIVARIADO, MODELOS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX.

<i>VARIABLE</i>	<i>RIESGO</i>	<i>IC 95% *</i>	<i>p</i>
Anemia hemolítica	1.19	0.71 - 1.26	0.10
Infecciones	2.2	1.06 - 4.6	0.03
≤ 20 mg PDN	0.218	0.09 - 0.49	0.001
CFM oral	0.49	0.30 - 0.81	0.04
Antihipertensivos	1.622	1.23 - 2.16	0.0001
AZA oral	0.63	0.46 - 0.87	0.005
Índice de actividad	1.207	1.12 - 1.33	0.0001
Índice de cronicidad	1.207	1.19 - 1.5	0.03
Necrosis fibrinoide	1.238	1.02 - 1.5	0.03
Medias lunas celulares	1.475	1.21 - 1.8	0.0001
Infiltrado intersticial	2.022	1.2 - 3.1	0.002
Medias lunas fibrosas	1.763	1.1 - 2.9	0.02
Niveles altos de C3	0.985	0.97-1.001	0.073

* Intervalos de confianza del 95%

Tabla VII. MODELOS DE ANALISIS MULTIVARIADO.

Variables Incluidas	MODELO 1**	MODELO 2**	MODELO 3**	MODELO 4**	MODELO 5**	MODELO 6**	MODELO 7**
INFECCION *	2,6 * [†] 1,07-6,3 0,0035					2,7 1,07-6,9 0,035	2,9 1,18-7,3 0,02
INDICE DE ACTIVIDAD	1,2 1,01-1,4 0,004	1,24 1,06-1,5 0,008					
≤20 mg PDN †	0,53 0,34-0,82 0,005			0,62 0,45-0,84 0,002	0,63 0,45-0,86 0,004	0,54 0,34-0,83 0,006	0,52 0,35-0,81 0,003
No. ANTIHIPERTEN- SIVOS/AÑO	1,8 1,1-2,9 0,022	2,3 1,34-3,9 0,002			1,9 1,2-2,86 0,004	1,8 0,95-2,6 0,075	1,78 1,1-2,82 0,019
AZATIOPRINA §		0,99 0,98-1,0 0,113					
MEDIAS LUNAS CELULARES			1,34 1,09-1,6 0,005	1,31 1,08-1,6 0,008	1,33 1,07-1,7 0,009	1,5 1,11-1,96 0,003	1,51 1,0-2,0 0,001
INFILTRADO INTERSTICIAL			1,77 1,1-2,85 0,018	1,52 0,97-2,4 0,067	1,44 0,9-2,28 0,121	1,54 0,89-2,6 0,118	

† Tiempo total de exposición en años.

§ Tiempo total de exposición en años multiplicado por la dosis promedio de la droga.

* Considerada grave cuando requirió hospitalización

† En cada columna se indica la Razón de riesgo, intervalo de confianza y valor de p.

** p < 0.01 para todos los modelos

Tabla VII. MODELOS DE ANALISIS MULTIVARIADO. (continuación)

Variables Incluida	MODELO 8**	MODELO 9**	MODELO 10**	MODELO 11**	MODELO 12**	MODELO 13**	MODELO 14**
EDUCACION FORMAL ¶§	0.47 *¶ 0.2-1.09 0.08	0.39 0.17-0.87 0.022	0.47 0.21-1.05 0.086	0.36 0.12-1.1 0.073	0.30 0.09-0.94 0.04	0.27 0.05-1.3 0.119	0.25 0.05-1.21 0.086
≤20 mg PDN ¶	0.18 0.07-0.52 0.001	0.59 0.43-0.81 0.001		0.32 0.09-1.24 0.10	0.31 0.08-1.23 0.096		0.22 0.05-1.1 0.086
No. ANTIHIPER- TENSIVOS	1.95 1.2-3.12 0.005		2.21 1.42-3.42 0.001	2.58 1.29-4.7 0.003	2.53 1.4-4.73 0.003		
AZATIOPRINA §				0.84 0.41-1.01 0.053	0.80 0.38-0.98 0.035		
SEXO MASCULINO					4.91 0.91-26.5 0.064	7.94 1.1-62.4 0.049	
CICLOFOSFAMIDA §						0.59 0.38-0.95 0.033	0.67 0.41-1.05 0.083

¶ Tiempo total de exposición en años.

§ Tiempo total de exposición en años multiplicado por la dosis promedio de la droga.

¶§ Años completos de escolaridad.

*¶ En cada columna se indica la Razón de riesgo, Intervalo de confianza y valor de p.

¶ Considerada grave cuando requirió hospitalización

** p < 0.01 para todos los modelos

TABLA VIII.
VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL ANÁLISIS MULTIVARIADO. *

<i>Variable</i>	<i>Riesgo</i>	<i>CI/95% **</i>	<i>p</i>
<i>Sexo masculino</i>	7.94	1.1-62.4	0.049
<i>Infecciones</i>	2.593	1.067 - 6.301	0.035
<i>≤ 20 mg PDN</i>	0.5338	0.334 - 0.827	0.005
<i>Número de anti-hipertensivos</i>	1.759	1.085 - 2.852	0.022
<i>Dosis AZA/tiempo</i>	0.998	0.995 - 1.000	0.113
<i>Índice de Actividad</i>	1.217	1.066 - 1.389	0.004
<i>Medias lunas celulares</i>	1.344	1.095 - 1.649	0.005
<i>Infiltrado intersticial</i>	1.777	1.105 - 2.859	0.018
<i>Educación</i>	0.3932	0.177 - 0.871	0.022

* Modelos de riesgos proporcionales de Cox.

** CI/95%, Intervalos de Confianza del 95%.

TABLA IX. MODELOS DE ANALISIS MULTIVARIADO CON EFECTO MULTIPLICATIVO.

Variables	MODELO 1*	MODELO 2*
[\leq 20 mg PDN][AZATIOPRINA] §	0.361 *¶ 0.15-0.82 0.016	0.25 0.75-0.85 0.027
\leq 20 mg PDN	6.87 0.53-88.6 0.139	23.7 0.73-76.4 0.074
AZATIOPRINA	2.87 0.91-9.05 0.071	4.25 0.79-22.7 0.091
NÚMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS	2.848 1.54-5.25 <0.001	3.986 1.58-10.1 0.004
INDICE DE ACTIVIDAD	1.41 1.17-1.72 <0.001	1.55 1.8-2.04 0.002
INFECCIONES ¶	4.474 0.75- >100 0.098	

* p < 0.01 para todos los modelos.

§ Modelos multiplicativos

*¶ En cada columna se indica la Razón de riesgo, intervalo de confianza y valor de p.

¶ Consideradas las que requirieran hospitalización

TABLA IX. MODELOS DE ANALISIS MULTIVARIADO CON EFECTO MULTIPLICATIVO. (continuación)

Variables	MODELO 3*	MODELO 4*
[MED. LUNAS CEL][INFILT INTERST]§	1.38 *¶ 0.94-1.94 0.006	1.395 0.957-2.03 0.084
MEDIAS LUNAS CELULARES	0.707 0.279-1.79 0.46	0.69 0.26-1.72 0.404
INFILTRADO INTERSTICIAL	1.28 0.64-2.53 0.48	1.04 0.51-2.08 0.92
INFECCIONES *	3.21 1.16-8.92 0.025	
NÚMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS	1.68 0.994-2.84 0.052	
≤ 20 mg PDN		0.193 0.57-0.65 0.008
EDUCACION ¶		0.341 0.115-1.04 0.059

p < 0.01 para todos los modelos.

§ Modelos multiplicativos.

* Si requirieron hospitalización.

*¶ En cada columna se indica la Razón de riesgo, intervalo de confianza y valor de p.

¶ Considerados años continuos de educación.

TABLA IX. MODELOS DE ANALISIS MULTIVARIADO CON EFECTO MULTIPLICATIVO. (continuación)

Variables	MODELO 5*
[IND. ACTIVIDAD][IND. CRONIC] §	1.061 *¶ 1.01-1.12 0.03
INDICE DE ACTIVIDAD	0.96 0.76-1.21 0.071
INDICE DE CRONICIDAD	0.487 0.22-0.99 0.006
NÚMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS	1.69 0.97-2.58 0.067
INFECCIONES ¶	3.99 1.48-10.82 0.001

* $p < 0.01$ para todos los modelos.

§ Modelos multiplicativos

¶ En cada columna se indica la Razón de riesgo, intervalo de confianza y valor de p .

¶ Consideradas las que requirieran hospitalización.

APENDICE I.
VARIABLES CLÍNICAS INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS.

Variable	presente /total de evaluados *	% **
Anemia hemolítica	19/116	16.4
Neuropatía	15/116	12.9
Mielitis transversa	0/121	0
Convulsiones	27/120	22.5
Psicosis	27/120	22.5
Infartos cerebrales	10/121	8.3
Fenómeno de Raynaud	59/118	50
Miocarditis	26/111	25.2
Artropatía deformante	1/121	0.8
Anticoagulante lúpico	7/41	17.1
TTP prolongado	10/100	10
Coombs directo positivo	8/71	11.3
VDRL falso positivo	18/108	16.7
Leucopenia	96/121	79.3
Linfopenia	112/121	92.6
Serositis	84/120	70
Lupus discoide	24/121	19.8
Lupus profundo	2/121	1.7
Alopecia	35/121	28.9
Hemorragia pulmonar	6/121	5
Trombocitopenia	19/120	15.8
Trombosis venosa profunda	15/121	13.4
Trombosis venosa recurrente	91/121	7.4
Trombosis arterial	5/121	4.1
Pérdida fetal recurrente	3/90	3.3
Miositis	10/117	8.5
Vasculitis	34/104	32.7
Infertilidad	8/89	9
Infecciones graves†	36/105	34.3

* Se toman en cuenta las manifestaciones positivas cuando se consigna en el expediente (las clínicas) y/o se apoya en datos de laboratorio, radiológicos o histológicos concluyentes. En total de evaluados se incluyen a aquellos en donde se encuentra consignada la búsqueda dirigida de dicha alteración.

** Porcentaje de positivos.

† Se consideran infecciones graves aquellas que hayan requerido hospitalización.

APENDICE II.
VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS UNIVARIADO.

Género,

Clínicas:

Anemia hemolítica
Presencia de infecciones graves

Serológicas:

Niveles promedio de C3

Tratamiento:

Número de anti-hipertensivos por año
Dosis \leq 20 mg de PDN
Promedio de azatioprina / años de seguimiento
Promedio de ciclofosfamida / años de seguimiento

Histológicos:

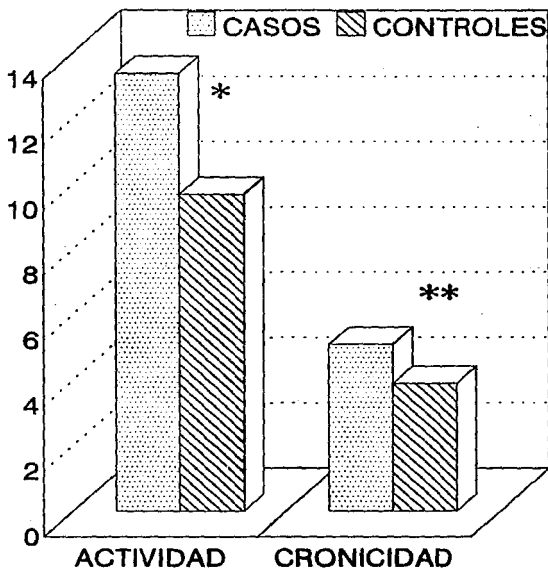
Índice de actividad (total)
Exudados leucocitarios
Necrosis fibrinoide y cariorrexis
Medias lunas celulares
Infiltrado intersticial
Depósitos hialinos
Índice de cronicidad (total)
Medias lunas fibrosas

Epidemiológicos:

Educación formal (en años)

Figura 1.

VALORES DE LOS ÍNDICES HISTOLÓGICOS



CASOS	13.4	5.1
CONTROLES	9.7	3.9

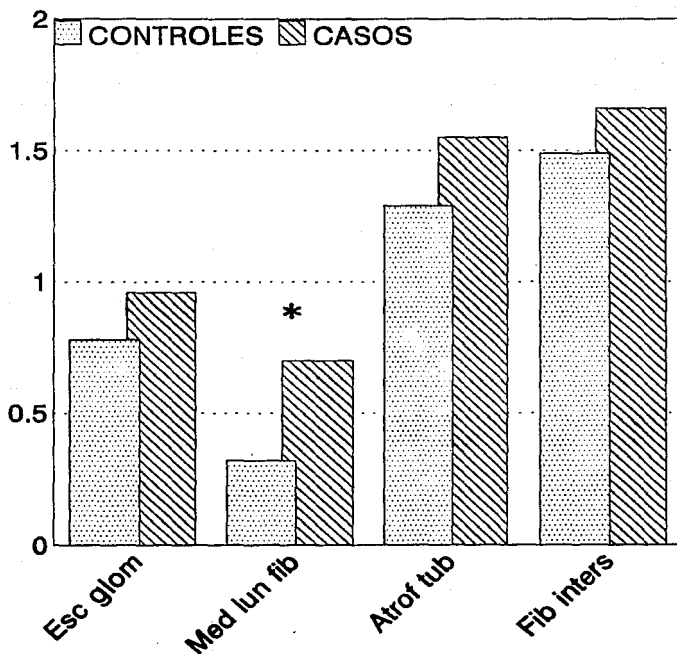
U-Mann-Whitney

* $p < 0.001$

** $p < 0.02$

Figura 2.

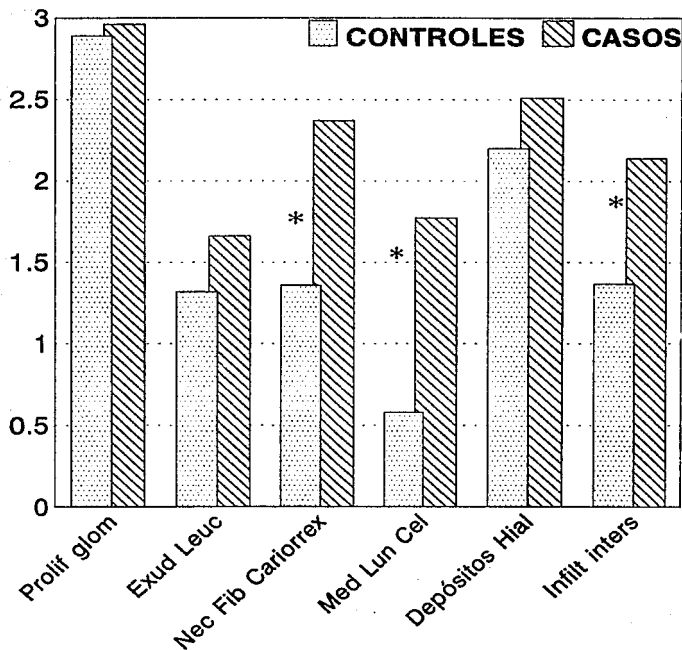
VALORES DEL ÍNDICE DE CRONICIDAD VARIABLES HISTOLOGICAS



U-Mann Whitney
* $p < 0.05$

Figura 3.

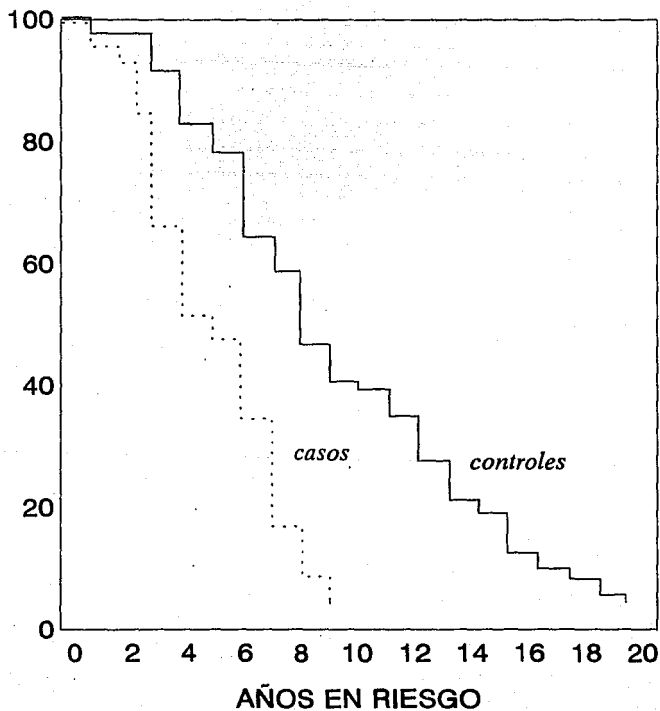
VALORES DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD INDICADORES HISTOLÓGICOS



U-Mann Whitney

* $p < 0.01$

Figura 4.
ANÁLISIS DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER



$p < 0.001$
Cox-Mantel