

112447

9
25

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
IMSS

BIOPSIA RENAL SISTEMÁTICA
EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

tesis de postgrado
para obtener el título de

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
PRESENTA

DRA. MA. DE LOURDES SÁNCHEZ GONZÁLEZ

México, D.F.
1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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).

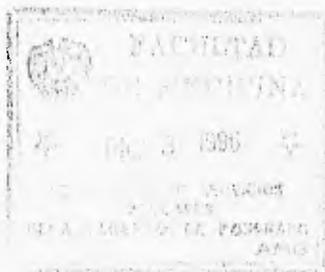
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"



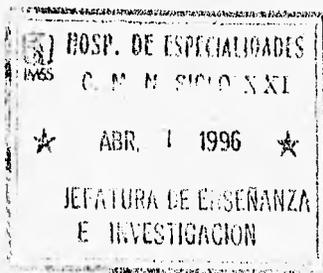
Dr. Antonio Fraga Mouret
Asesor de tesis



Dr. Antonio Fraga Mouret
Jefe del Departamento de
Reumatología



Dr. Niels Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación



A aquéllos que
me acompañan desde el Infinito,
no permanecen en el olvido.

Ma. Cristina González Olin
Dr. Francisco del Villar C.
Dr. Gregorio Mintz S.

Tesis realizada en el
Departamento de Reumatología

**BIOPSIA RENAL SISTEMÁTICA
EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional, IMSS
México, D.F.

Dirigida por:

Dr. Gregorio Mintz S.

En años recientes se ha observado un incremento en la morbi-mortalidad por enfermedad renal entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), en parte explicable a la mejoría de la terapia de otras manifestaciones, mientras que el tratamiento de la nefropatía no ha sido del todo satisfactoria.

La frecuencia de la nefropatía lúpica es variable dependiendo del método diagnóstico utilizado; con el análisis general de orina se detecta del 16 al 65% de los casos en diferentes series¹ y utilizando biopsia renal se llega del 70 al 95% mediante el uso de microscopía de luz, electrónica e inmunofluorescencia².

La historia natural no ha sido bien establecida, debido a las diversas clasificaciones histológicas utilizadas, la imposibilidad de obtener controles no tratados y la tendencia a efectuar biopsias en pacientes con las manifestaciones clínicas más graves. Sin embargo, para Morel³, Baldwin⁴ y Helch⁵, los depósitos inmunes mesangiales

son comunes en todos los pacientes con LES, a veces con anomalías histológicas mesangiales. Ciertos eventos inmunológicos específicos serían los responsables de la glomerulonefritis membranosa, proliferativa focal y difusa, los cuales generalmente se desarrollan dentro del primer año de la enfermedad en dos terceras partes de los pacientes, mientras que en el tercio restante continúa como mesangial. Una vez establecida la forma particular de nefritis, sólo variará en severidad reflejando cambios cuantitativos en los complejos inmunes circulantes espontáneos o inducidos por el tratamiento.

Baldwin acepta el concepto de nefritis lúpica como un proceso continuo si se usa este término para describir la presencia invariable de cambios mesangiales antes del desarrollo de las 3 formas de nefritis lúpica o la aparición ocasional de una forma transitoria en el curso del desarrollo de una lesión difusa.

Aunque la remisión completa puede ocurrir, en las formas difusas y membranosas generalmente ocurre daño renal progresivo.

Para Ginzler⁶, así como para Appel⁷ las formas mesangial, focal o difusa representan 3 estadios continuos de una lesión que avanza

continuamente en el riñón del paciente con LES. La evidencia de progresión histológica se asoció a evidencia clínica de nefritis activa.

Así para Morel⁷, Hetch⁸, Baldwin⁹, la historia natural de la nefritis lúpica sería la siguiente: los depósitos inmunes mesangiales a veces con anomalías histológicas mesangiales son probablemente comunes en todos los pacientes con LES y pueden o no asociarse con evidencia clínica de enfermedad renal.

Otros autores han intentado evaluar la importancia pronóstica de la enfermedad renal comparando el curso de pacientes con y sin nefritis,^{5,9,10,11} concluyendo que la presencia de participación renal al tiempo de la valoración inicial indicaba un pobre pronóstico. En otros estudios se ha tratado de determinar si alguna característica de laboratorio correlaciona con las diferentes formas de nefropatía, obteniéndose pobres resultados.^{8,12,13,14}

Desde los primeros reportes de biopsia renal por Kark y Muehrcke⁹ en 1957 y los avances en la clasificación por Pollack^{12,13} en 1969 y posteriormente por Baldwin⁹, se ha enfatizado en el valor de la misma principalmente desde el punto de vista pronóstico.

Actualmente varios autores recomiendan seleccionar a los pacientes con LES para biopsia renal en base a los resultados del análisis general de orina y de función renal sin embargo, se ha ndescrito pacientes con ausencia de proteinuria y con creatinina normal, anomalidades histopatológicas que varían desde lesiones mesangiales hasta lesiones proliferativas focales o difusas^{15,16}.

La biopsia renal es la única oportunidad para examinar la localización de los complejos inmunes, siendo ésta la base para la clasificación histológica, la cuál está íntimamente ligada a la patogenia y pronóstico.

Más recientemente se ha llegado a un acuerdo general acerca de la importancia de la detección temprana de la enfermedad renal mediante biopsia renal sistemática, en vista de que el tratamiento y pronóstico de la nefropatía lúpica podría variar de acuerdo al tipo y severidad de la lesión glomerular^{4,12,17}.

La verdadera incidencia de los diferentes tipos de lesión histológica no ha sido bien definida, ya que inicialmente no se había reconocido la lesión mesangial y era incluida en el grupo de las

proliferativas y porque se efectuaban biopsia renales sólo en aquéllos con evidencia clínica de daño renal.

En nuestro medio no se han efectuado estudios en pacientes con LES con el objeto de evaluar la nefropatía y determinar la utilidad de la biopsia renal temprana, sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

En el presente estudio efectuado en el Hospital General del Centro Médico Nacional (México, D.F.), nosotros valoramos la utilidad de efectuar biopsia renal sistemática en pacientes con lupus eritematoso sistémico con o sin manifestaciones clínicas o de laboratorio de enfermedad renal.

OBJETIVOS

1. Determinar mediante el estudio histológico por microscopía de luz la incidencia de nefropatía en nuestra población de pacientes con LES.
2. Determinar la incidencia de los diferentes tipos histológicos de lesión renal en la misma población.
3. Evaluar el curso de la enfermedad renal de acuerdo a cada tipo de lesión histológica y respuesta al tratamiento a través de la detección temprana de enfermedad renal por biopsia.
4. Determinar la sobrevida y causas de mortalidad.

MATERIAL Y METODOS

Entre 1975 y 1978 se efectuó biopsia renal percutánea a todos los pacientes que reunían los criterios diagnósticos preliminares de la ARA¹⁰ para LES con o sin manifestaciones de enfermedad renal, a excepción de aquéllos con contraindicación formal (trastornos de coagulación, infección, hipertensión, embarazo).

Se estudiaron 91 pacientes a quienes se les efectuó biopsia renal percutánea, que se procesó para microscopía de luz con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, PAS y tinción de plata. Posteriormente las biopsias fueron revisadas por un patólogo sin conocimiento previo de los datos clínicos o de laboratorio. De acuerdo a los criterios de Baldwin⁸ fueron clasificadas en 5 grupos: normal, mesangial, proliferativa focal, proliferativa difusa y membranosa.

Se evaluaron los siguientes criterios: sexo, edad de inicio del LES, intervalo entre el inicio y el descubrimiento de la enfermedad renal; esta última definida por la presencia de alteraciones en el

urianálisis en más de una ocasión en forma consecutiva, descartando otras causas de alteración del mismo, tiempo de evolución de la nefropatía al momento de la biopsia.

Para valorar la presencia y grado de afección renal, se registraron semestralmente los siguientes parámetros: urea, creatinina, C3, depuración de creatinina, albúmina sérica y proteinuria, hemoglobinuria.

Se consideraron como manifestaciones de actividad renal la presencia de más de dos de ellos, siempre y cuando dichas alteraciones persistieran en dos tomas consecutivas y no se presentaran en determinaciones previas como secuela de enfermedad renal.

Se considero síndrome nefrótico en presencia de hipoalbuminemia y proteinuria de 3.5g/l determinada en orina de 24 hrs, e insuficiencia renal cuando la creatinina era >2 mg/dl.

Todos los pacientes excepto uno recibieron esteroides; las dosis administradas fueron variables dependiendo del tipo de lesión histológica, así aquéllos con nefropatía mesangial y proliferativa focal recibieron dosis suficientes para suprimir las manifestaciones sistémicas del LES, independientemente del daño renal.

A los pacientes con proliferativa difusa y membranosa se les administró prednisona a dosis de 45-60 mg/día una vez detectada la lesión renal y se mantuvieron por un mínimo de 6 meses con reducción progresiva de la dosis a excepción de aquéllos que persistieran con manifestaciones importantes de enfermedad renal, las cuáles se prolongaron hasta su control. Además a 4 pacientes se les administró pulsos de metilprednisolona (1 mesangial, 3 proliferativa difusa), indicados por glomerulonefritis rápidamente progresiva a pesar del tratamiento habitual.

En cuanto a la administración de inmunosupresores, estos sólo estuvieron indicados por la enfermedad renal en glomerulonefritis proliferativa difusa y membranosa o en aquéllos con otras formas de lesión que con el tratamiento convencional no se pudo lograr su control. Así mismo en aquéllos que requirieron por largo tiempo dosis altas de prednisona, los que presentaban complicaciones por esteroides y en los que por otras manifestaciones sistémicas así lo requirieran.

Se hizo un registro mensual de las dosis de esteroides e inmunosupresores, obteniéndose las dosis promedio semestrales anotándose la indicación de los mismos.

Los pacientes fueron seguidos por un mínimo de un año hasta 4 años con un promedio de 26 meses.

Las causas de mortalidad fueron obtenidas mediante revisión de estudio necrópsico o a través del expediente clínico. La sobrevida fue calculada de acuerdo al método de análisis de tabla de vida¹⁹.

RESULTADOS

De las 91 biopsias renales; 4 fueron histológicamente normal, lo que da una incidencia de nefropatía en nuestra población de 95.6%.

La incidencia de los diferentes tipos de lesión histológica se observan en la tabla 1.

No. biopsias	91
Incidencia nefropatía	95.6%
Normal	4.4%
Mesangial	59.7%
Proliferativa focal	11.4%
Proliferativa Difusa	20.6%
Membranosa	8%

Tabla 1

CARACTERISTICAS GENERALES

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 24.4 años (rango 13-59), el desarrollo de nefropatía dentro del primer año de la enfermedad en aquéllos pacientes donde éste dato pudo ser obtenido se observó en 56 pacientes (64.36%), el intervalo promedio entre el inicio del LES al desarrollo de daño renal fue de 2 años (rango 0-12 años), el tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 6 años (rango 1-28 años) y el tiempo promedio de evolución de la nefropatía fue de 3.45 años (rango 1-10 años). Tabla 2,3,4.

Edad de inicio	24.4 años (13-59)
Nefropatía en primer año	56 pac (64.36%)
Intervalo entre LES y daño renal	2 años (0-12 años)
Evolución del LES	6 años (1-28 años)
Evolución de la nefropatía	3.45 años (1-10)

Tabla 2

NEFROPATIA LUPICA

DATOS GENERALES

Total 91 pacientes (95.6%)

Biopsia normal 4	Mesangial	Proliferativa focal	Proliferativa difusa	Membranosa
No. pacientes 87	52 (59.7%)	10 (11.4%)	18 (20.6%)	7 (8%)
Edad de inicio (años)	27.6	21.5	24	24.5
Nefropatía dentro del 1er año del LES	33 (68.7%)	5 (50%)	13 (92.3%)	5 (71.4%)
Intervalo entre el inicio al desarrollo de la nefropatía	1.97 años	4.1 años	6.4 meses	1.28 años

Tabla 3

DATOS CLINICOS AL TIEMPO DE LA BIOPSIA RENAL

	MESANGIAL N=52	PROLIFERATIVA FOCAL N=10	PROLIFERATIVA DIFUSA N=18	MEMBRANOSA N=7
Sin evidencia de enfermedad renal	18 (34.6%)	2 (20%)	1 (5.55%)	2 (28.5%)
Proteinuria > 1g/l	1 (1.9%)	0	8 (44.4%)	3 (42.8%)
Síndrome nefrótico (>3.5g/l)	1 (1.9%)	0	6 (33.3%)	1 (14.2%)
Hematuria	4 (7.6%)	4 (40%)	3 (16.6%)	0
Insuficiencia renal	2 (3.8%)	3 (30%)	3 (16.6%)	0

Tabla 4

CAMBIOS MESANGIALES

Se encontraron en un total de 52 pacientes; 48 mujeres y 4 hombres; 11 menores de 20 años al iniciar el LES y la edad promedio de inicio fue de 27.6 años (rango 13-60). En 33 pacientes la enfermedad renal inició en el primer año de evolución del LES, y el intervalo promedio entre el inicio al desarrollo de la nefropatía fue de 1.97 años (rango 0-8 años). Al tiempo de la biopsia, la nefropatía tenía una evolución promedio de 3 años (1-10 años).

DATOS CLINICOS AL INICIO

Al momento de la biopsia renal, 30/48 pacientes (62.5%) tenían evidencia clínica de enfermedad renal. Sólo un paciente tenía síndrome nefrótico y el grado de albuminuria en los restantes era menor de 1 g/l; 4 presentaban además hematuria (+ a ++++) y sólo 2 insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dL).

EVOLUCION

El seguimineto promedio de los enfermos fue de 24.6 meses promedio (rango 12-48). A un año después de la biopsia, se controlaron 25/30 (83%) que inicialmente se encontraban activos (83%); de los 5 restantes, 1 se controló a los 2 años y 4 permanecían activos al finalizar el estudio.

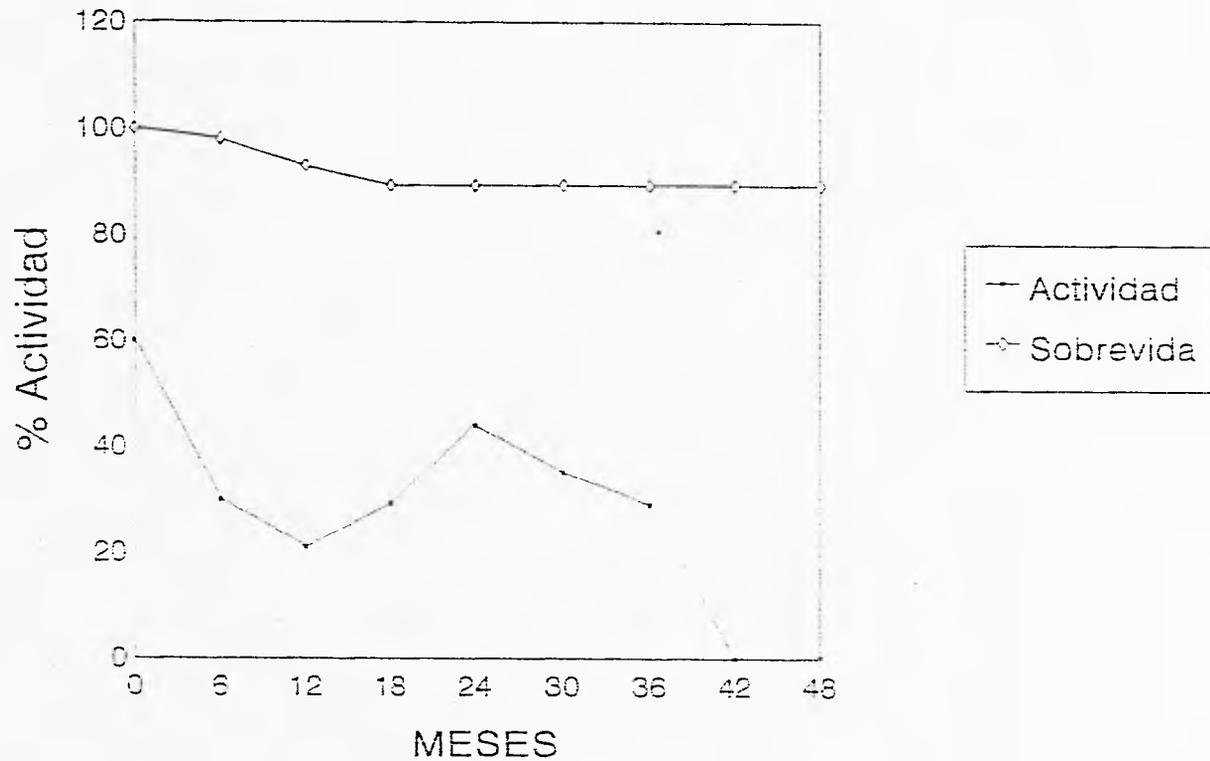
De los 30 pacientes inicialmente activos, 8 presentaron reactivación (26.6%) y de los 18 que no presentaban anormalidad al inicio, 9 presentaron evidencia de enfermedad renal en alguna etapa de su evolución; los 9 restantes (18.75%) nunca tuvieron evidencia clínica ni de laboratorio de enfermedad renal.

Dos pacientes tuvieron síndrome nefrótico; uno de ellos con remisión a los 6 meses y reaparición del mismo al año, cursando actualmente con función renal normal y sin anormalidades en el urianálisis a este paciente se le administraron 2 series de pulsos de metilprednisolona.

Cuatro de los 48 pacientes (8.3%) desarrollaron insuficiencia renal en alguna etapa de su evolución.

estuvieron indicados por la enfermedad renal (14.58%). Un paciente además recibió dos series de pulsos de metilprednisolona indicados por síndrome nefrótico e insuficiencia renal rápidamente progresiva.

MESANGIAL



gráfica 1

PROLIFERATIVA FOCAL

En 10 pacientes se demostró glomerulonefritis proliferativa focal; de los cuáles 8 eran mujeres; 4 tenían menos de 20 años al inicio de la enfermedad y la edad promedio al inicio del LES fue de 21.5 años (12-27).

La enfermedad renal al año de la evolución del LES se presentó en 5 pacientes; el intervalo entre el inicio y el desarrollo de la nefropatía fue de 4.11 años (rango 0-12). Al momento de la biopsia, la evolución de la misma fue de 4.3 años (1-8 años).

DATOS CLINICOS AL INICIO

Al inicio del estudio, 9 tenían evidencia de enfermedad renal pero ninguno síndrome nefrótico. La proteinuria máxima fue de 300 mg/dl, 4 presentaron además hematuria y 3 insuficiencia renal.

EVOLUCION

Los pacientes fueron seguidos por 30 meses promedio (12-48 meses). Al año después de la biopsia 7 se controlaron, 1 a los 2 años y a los 3 años todos estaban controlados.

Todos a excepción de 1, tuvieron evidencia de enfermedad renal en alguna etapa y en 3 hubo reactivación. Ninguno desarrolló síndrome nefrótico y 3 cursaron con insuficiencia renal sin haber quedado con déficit al finalizar el estudio. (figura 3).

Ninguno falleció y la *sobrevida* fue de 100% a 4 años. (gráfica 2)

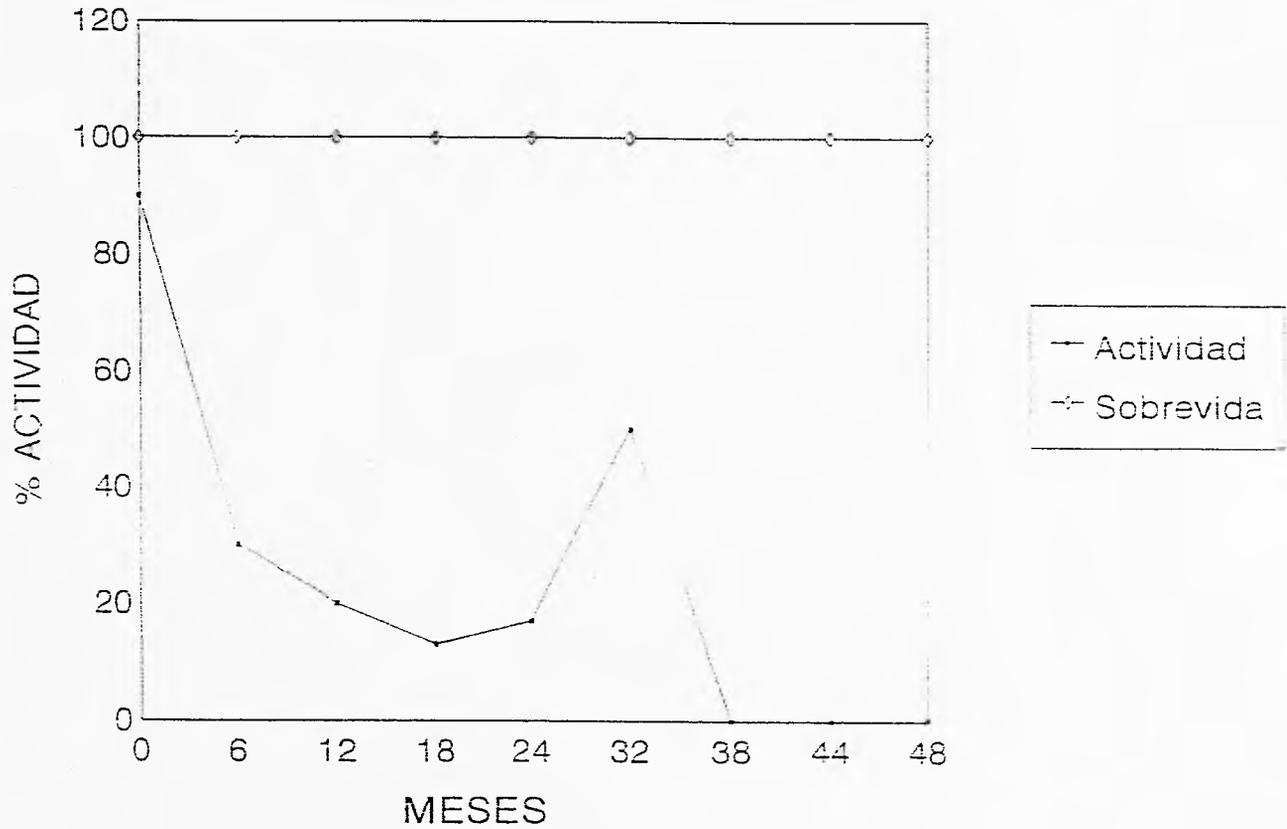
TRATAMIENTO

Todos fueron manejados con esteroides y 8 de ellos recibían prednisona al tiempo de la biopsia con dosis promedio de 32.4 mg/día (5-60) indicados para control de manifestaciones diferentes a la enfermedad renal. 6 recibían > 30 mg/día.

Al año postbiopsia, solo uno recibía dosis \geq de 30 mg/día, la dosis promedio fue de 20 mg/día (5-43); al igual, a los 2 años uno recibía 30 mg/día o más, y la dosis promedio fue de 11 mg/día.

Al inicio 2 tenían además inmunosupresores y 4 los recibieron en alguna etapa; pero sólo en uno de ellos indicado por la enfermedad renal (10%).

PROLIFERATIVA FOCAL



gráfica 2

PROLIFERATIVA DIFUSA

En 18 pacientes (20.6%) se presentó este tipo de lesión renal, de los cuales 17 eran mujeres. 4 eran menores de 20 años al inicio de la enfermedad, con una edad promedio de inicio del LES de 24 años (17-37 años). En 13 de 14 pacientes la nefropatía se desarrolló dentro del primer año de la enfermedad, con un intervalo promedio entre el inicio al desarrollo de la nefropatía de 6.4 meses (0-5 años). El tiempo de evolución de la nefropatía al momento del estudio fue de 4.25 años (1-20).

DATOS CLINICOS AL INICIO

Al inicio 13/14 pacientes (92.8%) tenían evidencia de enfermedad renal, 6 con síndrome nefrótico y 3 con insuficiencia renal. Todos a excepción de 1 tenían cierto grado de proteinuria con variación de huellas a 6.6 g/l; de éstos el 57% tenían proteinuria mayor de 1 g/l, 7 tenían además hematuria

EVOLUCION

El período promedio de observación en este grupo fue de 26.8 meses (12-48), y al año de la biopsia sólo 1 paciente tenía síndrome nefrótico y otro insuficiencia renal sin embargo, 8 tenían aún evidencia de actividad renal.

A los 2 años, 3/10 aún continuaban activos, a los 3 años sólo 1/7 tenían aún actividad. 3 pacientes (21.4%) presentaron reactivación, 5 cursaron con insuficiencia renal en alguna etapa (35.7%) y 7 con síndrome nefrótico (50%). De los que cursaron con síndrome nefrótico, en 4 desapareció a los 6 meses, en otro a los 12 meses y otro a los 18 meses.

En otro se desarrolló a los 18 meses de la biopsia, con remisión 6 meses después.

Al finalizar el estudio ninguno cursaba con insuficiencia renal o síndrome nefrótico. El paciente que inicialmente no presentaba evidencia de daño renal, nunca presentó alteraciones.

MORTALIDAD

Fallecieron 4 pacientes, ninguno por causa de la enfermedad renal; en 2 la causa fue secundaria a procesos infecciosos, 1 por enfermedad del SNC y el último por pancreatitis hemorráica.

La *sobrevida actuarial* en este grupo fue de 75% a 4 años.

(gráfica 3)

TRATAMIENTO

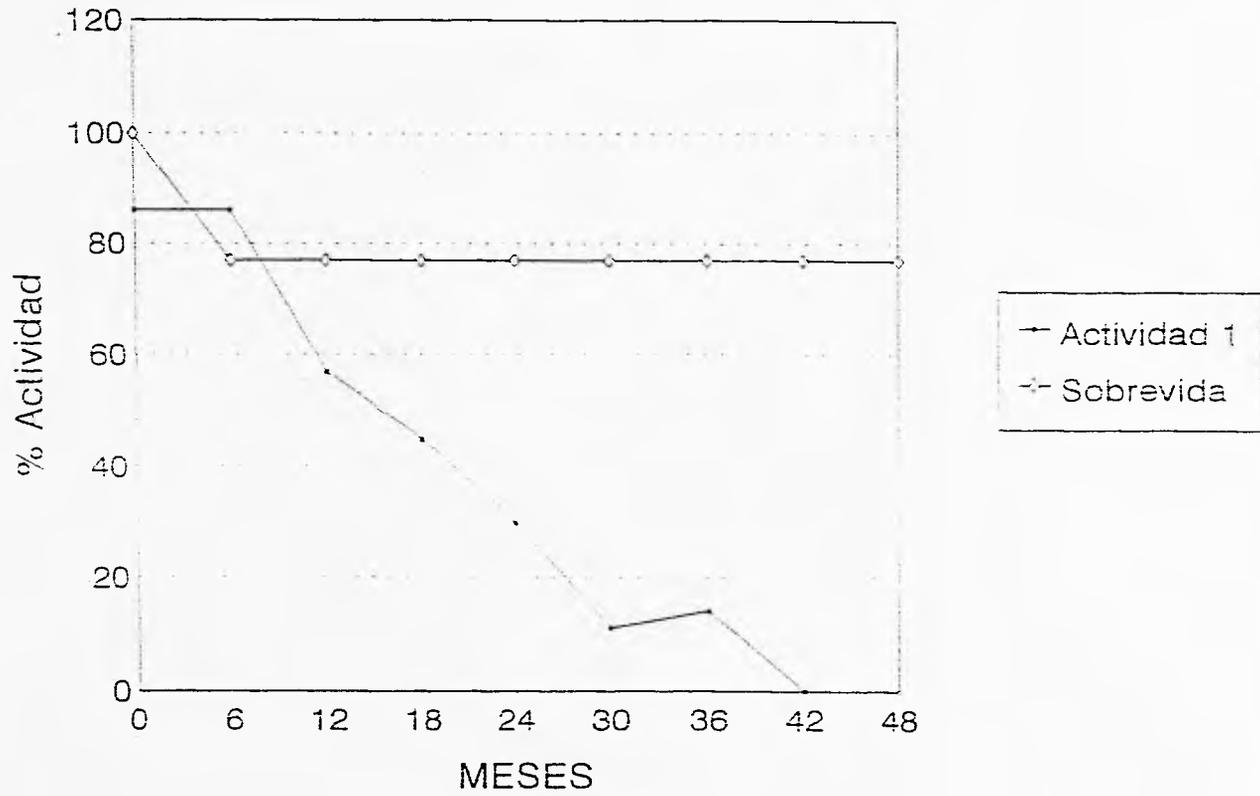
Al inicio, todos fueron tratados con esteroides a excepción de 1.

La dosis promedio inicial fue de 43.5 mg/día (15-100 mg/día), 11 tenían > de 30 mg/día. A los 3 años 1/7 recibía > de 30 mg/día y la dosis promedio fue de 14.4 mg/día.

A 3 pacientes se les administró además pulsos de metilprednisoloma indicados por insuficiencia renal o síndrome nefrótico rápidamente progresivos.

Al inicio, 5 pacientes recibían además IMN (35.7%) y en 11 se administraron en alguna etapa de su evolución; en todos ellos indicados por la enfermedad renal (78.5%).

PROLIFERATIVA DIFUSA



gráfica 3

MEMBRANOSA

El 8% (7 pacientes) cursó con glomerulonefritis membranosa, 6 de ellos eran mujeres, 2 menores de 20 años (28.5%) al inicio del LES. La edad promedio de inicio fue de 24.5 años (rango 18-35). Cinco iniciaron con nefropatía al año de haber iniciado la enfermedad y el intervalo promedio entre el inicio del LES y el de la nefropatía fue de 1.28 años (0-5). El tiempo de evolución del daño renal promedio de 3.42 años (2-7).

DATOS CLINICOS AL INICIO

Al momento de la biopsia, 5 tenían evidencia clínica de enfermedad renal; uno síndrome nefrótico, 3 tenían más de 1 gr/l de proteinuria. Dos cursaron además con hematuria y ninguno tenía insuficiencia renal.

EVOLUCION

Los pacientes fueron seguidos con un promedio de 32.5 meses (24-48). Al año de la biopsia ninguno tenía síndrome nefrótico

o insuficiencia renal. Todos tuvieron evidencia clínica de enfermedad renal en alguna etapa y 3 cursaron con reactivación. Al año 4 de los 5 inicialmente activos se inactivaron y el otro a los dos años sin embargo, los dos que previamente no tenían anomalías presentaron al año evidencia clínica de participación renal.

Tres de los 7 pacientes presentaron síndrome nefrótico en alguna etapa (42.85%) y solo uno (14.2%) de insuficiencia renal.

Un paciente falleció con insuficiencia respiratoria aguda por TB miliar. La *sobrevida* fue de 34% a 4 años. (gráfica 4,5)

TRATAMIENTO

Todos fueron manejados con esteroides con dosis promedio al inicio de 41.7 mg/día (15-60), dos tenían dosis menores de 30 mg/día.

Al año solo uno continuaba con > 30 mg/día, la dosis promedio fue de 18.4 mg/día. A los 2 años 2 tenían > 30 mg/día y a los 3 ninguno.

Solo 2 recibían IMN al inicio y todos los recibieron en alguna etapa; en 5 de ellos indicados por la enfermedad renal (71.4%).

MORTALIDAD

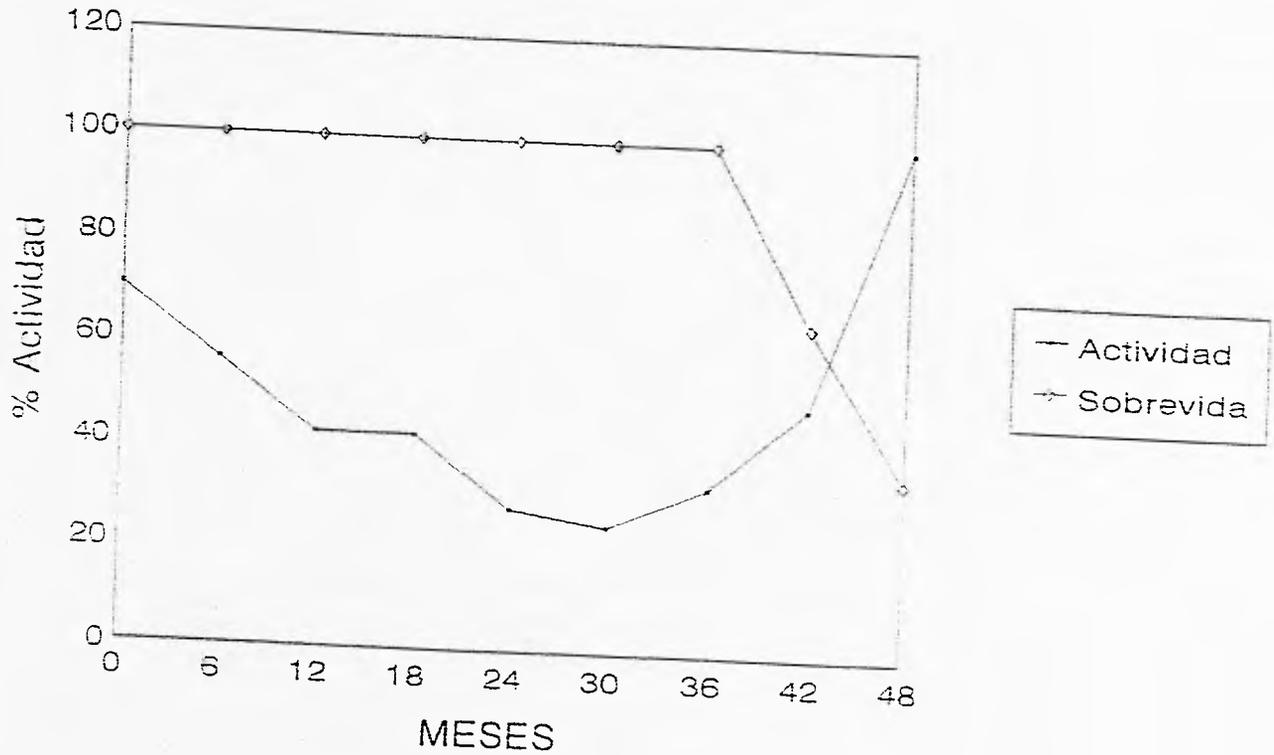
De los 91 pacientes, 10 pacientes fallecieron, ninguno atribuible a

la enfermedad renal; las causas se observan en la tabla 5.

91 pacientes	10 defunciones	11.4%
Mesangial	5	3 SNC, 2 infección
Proliferativa Difusa	4	1 pancreatitis hemorrágica 2 infección
Membranosa	1	1 TB miliar

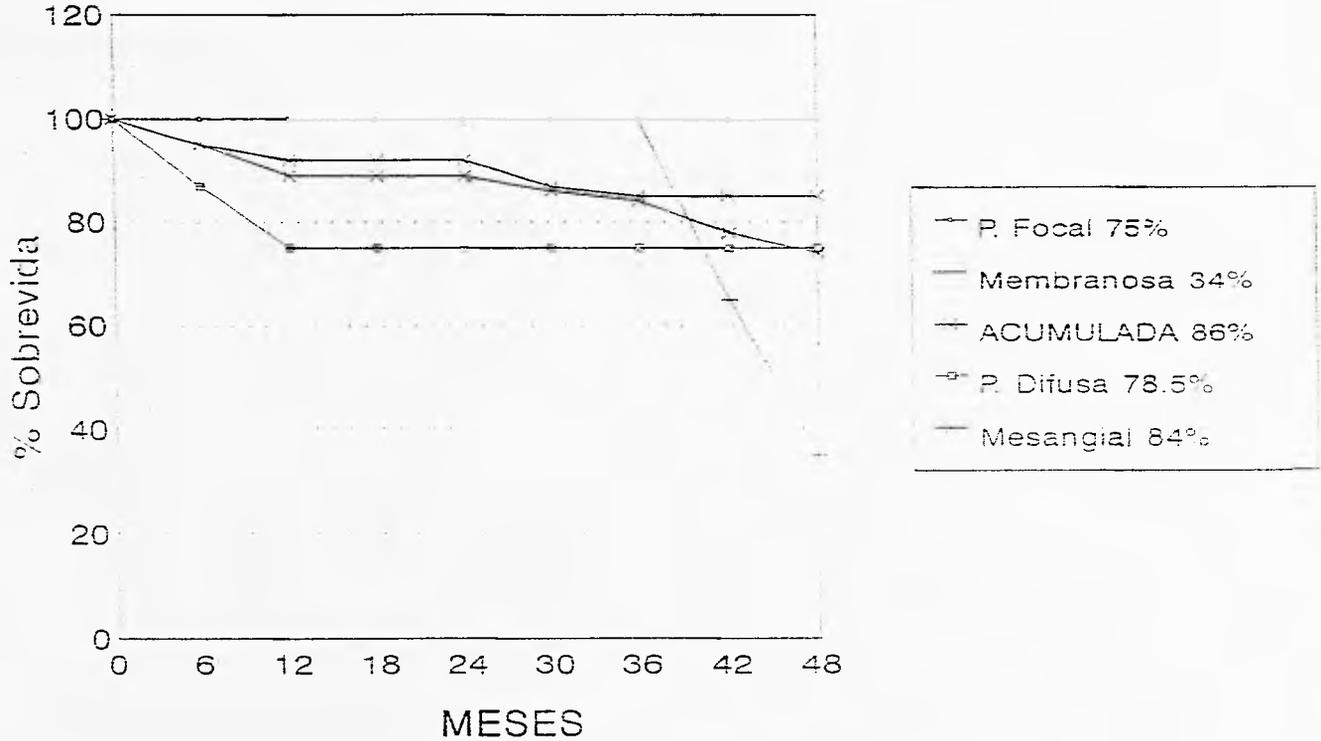
La sobrevida actuarial en el grupo total fue de 86%. (gráfica 5)

MEMBRANOSA



gráfica 4

SOBREVIDA ACUMULADA



gráfica 5

DISCUSION

El tratamiento y el pronóstico del LES varía de acuerdo al tipo y severidad de la lesión glomerular¹², por lo que su diagnóstico temprano es importante.

Aunque actualmente todavía se recomienda seleccionar a los pacientes con LES para biopsia renal en base a los resultados del EGO, presencia de proteinuria o de la depuración de creatinina, las anomalías no siempre tienden a correlacionar con la histopatología renal y lesiones renales importantes pueden pasar desapercibidas.

Varios autores han demostrado en pacientes con EGO normal ausencia de proteinuria y creatinina normal, la presencia de anomalías histopatológicas que varían desde lesiones mesangiales hasta lesiones proliferativas focales o difusas^{10,12,15}.

El desarrollo de glomerulonefritis proliferativa difusa asintomática parece ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con LES menores de 30 años de edad.

Según Morel³, las biopsias renales son importantes durante el curso de la nefritis y deben efectuarse en forma temprana como una

guía en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Las biopsias seriadas nos permiten observar el efecto del tratamiento y seguir la evolución de las lesiones que aunque sean severas pueden revertir con el tratamiento.

Ciertos eventos inmunológicos específicos son responsables de la nefritis proliferativa focal, difusa y la membranosa; estos se desarrollan durante el primer año aproximadamente de la evolución del LES en 2 de 3 pacientes; el tercio restante continúa como mesangial. Una vez establecida la forma particular de nefritis, generalmente permanece fijo para un paciente dado y la lesión renal sólo variará en severidad; presumiblemente reflejando cambios cuantitativos en los complejos inmunes circulantes espontáneos o inducidos por el tratamiento.

Ocasionalmente los eventos inmunológicos requeridos para la iniciación de uno de estos 3 tipos de nefropatía no ocurre sino hasta una etapa tardía en la evolución del LES, dando así la impresión de transición de las formas mesangiales a la focal, difusa o membranosa.

Morel¹, en un estudio no observó correlación entre los depósitos electrodensos por microscopía electrónica o los depósitos inmunofluorescentes de la biopsia inicial y el pronóstico del paciente.

Zimmerman¹⁷ observó progresión a la forma difusa en 6 de 17 casos de glomerulonefritis focal o mesangial (35%), asociado a deterioro clínico; encontró correlación entre la cantidad de depósitos electrodensos subendoteliales y el pronóstico del paciente. Así también observó que los 6 casos que progresaron tenían más proteinuria inicial que aquéllos que no progresaron.

Sigue en discusión si es recomendable efectuar biopsia renal a todos los pacientes con LES, aún sin evidencia clínica de enfermedad renal y no hay consenso en cuanto a su utilidad.

Nosotros consideramos que se encuentra justificada en base a que aún en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de laboratorio, pueden existir alteraciones histológicas que pueden variar desde cambios en el mesangio hasta proliferación intensa como se demostró en el presente estudio en donde en el 25% (23/87) de los pacientes no tenían evidencia de enfermedad renal al momento de la toma de la biopsia; de los cuales 18 tenían cambios mesangiales, 2 proliferación focal, 1 glomerulonefritis proliferativa difusa y 2

membranosa. Esto ha sido demostrado en otras series como la de Zweiman (12%)¹¹, Kashgarian (30%)²⁰, Appel' (21.4%). Por otra parte no siempre existe correlación entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones histológicas, además de que permite estudiar la evolución de la enfermedad y evaluar el tratamiento.

En el presente estudio se demuestra una alta incidencia de enfermedad renal en 91 pacientes con LES (95.6%) a quienes se les efectuó biopsia renal temprana analizada por microscopía de luz a pesar de no haberse utilizado técnicas más complejas. Encontramos un franco predominio de la forma mesangial (59.7%) a diferencia de estudios previos como Baldwin⁸ que reporta una incidencia de 13%, Zweiman¹¹; 25%, Hill²¹; 23%, Appel⁷; 37%, Decker²²; 16%. Esta diferencia es probablemente debida a que este tipo de lesión era incluida dentro del grupo de las proliferativas y a la tendencia a efectuar biopsias renales en los pacientes con las manifestaciones clínicas más graves. En la mayoría de estas series se ha encontrado un predominio de la glomerulonefritis proliferativa difusa, la que ocupa el segundo lugar en frecuencia en nuestra serie.

El desarrollo de nefropatía dentro del primer año de iniciada la enfermedad ocurrió en el 64% de los casos, lo cual se presentó

principalmente a expensas de la forma proliferativa difusa (92.8%). Esto es similar a los reportes previos, en los que se hace hincapié que es un dato de mal pronóstico el detectar afección renal en la valoración inicial^{9,23,24}. En este grupo el intervalo promedio entre el inicio del LES al desarrollo del daño renal fue de 6.4 meses, lo cual difiere grandemente de la forma proliferativa local (4 años).

En el grupo con cambios mesangiales, el 18.7% nunca presentó alteraciones clínicas o de laboratorio de afección renal probablemente explicable por la toma de biopsia en un estadio temprano de la enfermedad. La proteinuria fue poco frecuente y cuando se presentó se manifestaba por huellas, en forma intermitente a excepción de 2 casos que cursaron con síndrome nefrótico (4%); a uno de ellos se le efectuó una segunda biopsia renal al año demostrando nuevamente nefropatía mesangial (este paciente recibió pulsos de metilprednisolona en 2 ocasiones). Esta segunda biopsia se llevó a cabo ante la posibilidad de cambio en el patrón histológico, lo que se ha observado en casos similares.

Cuatro pacientes además, presentaban insuficiencia renal inicial que posteriormente cedió sin dejar secuelas, lo que apoya el buen

pronóstico de estos pacientes, con una forma benigna de enfermedad renal⁴.

Cinco pacientes en este grupo fallecieron, sólo 2 por infección a diferencia de lo reportado en donde la sepsis es la principal causa de muerte⁷; los restantes fueron por enfermedad del sistema nervioso central secundaria a LES.

La supervida acumulada en este grupo fue del 84% a 4 años lo que es similar a lo reportado previamente, con la diferencia de que la causa de mortalidad en ninguno de nuestros casos fue debido a la enfermedad renal.

En la glomerulonefritis proliferativa focal, al igual que en el grupo previo, la proteinuria siempre fue menor de 1 g/24hr y no se presentó ningún caso con síndrome nefrótico, aunque encontramos con mayor frecuencia retención nitrogenada (30%) y hematuria microscópica (40%); esta última incluso con mayor frecuencia que en los grupos restantes lo cual también ha sido observado en estudios previos^{5,25}. Cabe mencionar que en ningún caso con deterioro de la función renal quedó con déficit de la misma.

La supervida actuarial a 4 años en este tipo de lesión fue del 100% a diferencia de la reportada por Baldwin⁴ de 70% a 5 años,

Appel⁷ 68% a 4 años, aunque es similar a la observada por Fish de 87% a 10 años, Cheatum 80% a 8 años. En general este tipo de nefropatía se ha asociado a buen pronóstico y en nuestro grupo sólo 1 paciente (10%) requirió de la adición de inmunosupresores para el control de la enfermedad renal.

Las características clínicas de aquéllos que cursaron con glomerulonefritis proliferativa difusa difieren grandemente de los dos previos; primeramente, en este grupo el 92.8% desarrolló enfermedad renal dentro del primer año de iniciada la enfermedad, con un intervalo promedio de 6.4 meses lo cual ha sido asociado con mal pronóstico ya que es más factible que desarrollen insuficiencia renal progresiva¹¹. En contraste con las lesiones focales, las formas difusas se caracterizan por manifestaciones clínicas más graves aunque Appel⁷ no encontró esta asociación; en nuestra serie sólo 1 paciente (7.14%) nunca presentó evidencia de afección renal. Nosotros encontramos en el 42% de los casos al síndrome nefrótico como manifestación inicial y retención nitrogenada en el 21%; la proteinuria mayor de 1g/l fue una manifestación predominante (57%), lo que concuerda con reportes previos^{4,8,7,21}. Sin embargo, este grupo de pacientes respondió favorablemente al tratamiento,

con remisión progresiva de las manifestaciones, lo que en parte es explicable a la adición de inmunosupresores en el 78.5% y a la utilización de pulsos de metilprednisolona. Por otra parte la vigilancia estrecha de los pacientes nos permitió detectar en forma temprana las alteraciones que sugieren progresión de la enfermedad renal y por tanto instituir el tratamiento adecuado.

Existen varios estudios publicados que valoran la utilidad de los inmunosupresores en estas formas graves de enfermedad, reportándose un aumento en la sobrevida cuando estos son administrados^{26,27,28}.

En cuanto a la sobrevida actuarial en este grupo de glomerulonefritis proliferativa difusa, de 78.5% a 4 años a partir de la toma de la biopsia, sin muertes debido a la enfermedad renal es similar a lo reportado por Appel⁷ de 70% a 4 años y Fish de 73% a 10 años y mejor sobrevida que la reportada por Baldwin⁴ de 53% a 2 años, Cheatum 53% a 6 años y Decker²² 45% a 6 años.

En la glomerulonefritis membranosa a diferencia de reportes previos⁴, nosotros encontramos que el síndrome nefrótico como manifestación inicial es poco frecuente sin embargo, el 42.8% lo desarrolló en algún tiempo de su evolución con una incidencia

similar a la encontrada en la proliferativa difusa. Por otra parte, la retención nitrogenada en este grupo se presentó en el 14.2% y el curso de estos pacientes fue más abigarrado, con difícil control a pesar del uso de inmunosupresores en el 71%, aunque se logró remisión del síndrome nefrótico en todos excepto un caso.

Es de llamar la atención que la supervivida en este grupo fue del 34% a 4 años, mucho menor a la reportada, pero quizás sin significancia por el pequeño número de pacientes (7 pacientes). La supervivida reportada en este grupo es del 70% aunque Decker²², la encuentra del 30% a 4 años similar a nuestro resultados.

La supervivida en el grupo total de 86%, sin muertes atribuible a la enfermedad renal probablemente es debida a la toma de biopsia en forma temprana, la cual nos ha permitido determinar el grado de afección renal y por tanto iniciar el tratamiento adecuado para cada caso. Por otro lado, la vigilancia estrecha de estos pacientes nos hace posible detectar alteraciones en forma oportuna con el fin de evitar progresión de la enfermedad.

Por último cabe mencionar que es difícil la comparación con otras series, primeramente por las diferencias en el tratamiento administrado para lesiones similares debido a que aun no han sido

estandarizadas; por el cálculo en la supervivencia por diferentes métodos y que en algunos casos son iniciados a partir del inicio del LES, otros a partir del inicio de la nefropatía o bien a partir de la toma de la biopsia renal como en nuestra serie.

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 1 Dubois EL. Lupus erythematosus. Second edition. Los Angeles, University of Southern California, press pp 603-604, 1974
- 2 Koffler D, Agnello V, Caar RI, Kunkel HG. Variable patterns of Immunoglobulin and complement deposition in the kidneys of patients with SLE. Am J Pathol 1969;56:305-16
- 3 Morel-Maroger L, Mery JP, Draz D. The course of Lupus nephritis. Contribution of serial renal biopsies. Adv Nephrol 1976;6:79-118
- 4 Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo G, McCluskey RT. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. Ann Intern Med 1970;73:929-42
- 5 Hetch B, Siegel N, Adler M, Kashgarian M, Hayslett JP. Prognostic indices in lupus nephritis. Medicine 1976;55:163
- 6 Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus I. Entry variables as predictors of prognosis. Arthritis Rheum 1982;25:601-611
- 7 Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Melzer J and Estes D. Renal Involvement In systemic lupus erythematosus. Medicine 1978; 7(5):371
- 8 Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis :clinical course as related to morphologic forms and their transitions. Amer J Med 1977;62:12-28
- 9 Muchrcke RC, Kark RM, Pirani CL and Pollack VE. Lupus nephritis. Medicine 1957;6:1-145

- 10 Cavallo T, Cameron WR and Lapeñas D. Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am J Pathol* 1977;87:1
- 11 Zweiman B, Komblum J, Cornog J, Hildreth EA. The prognosis of lupus nephritis. Role of clinical pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1968;69 (3):441-501
- 12 Pollack VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of SLE. *J Lab Clin Med* 1964; 63:537-550
- 13 Pollack VE, Pirani CL. Renal histologic findings in SLE. *Mayo Clin Proc* 1969;44:630
- 14 Mahajan SK, Ordoñez NG, Feitelson PJ, Lim VS, Spargo BH, Katz AL. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine* 1977;56 (6):493-501
- 15 Hollcraft RM, Dubois EL, Lundberg GD, Chandor SB, Gilbert SB, Qulsmorio FP, Barbour BH, Friou GJ. Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function. *J Rheumatol* 1976;3:251
- 16 Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer J and Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; 7(5):371
- 17 Zimmerman SW, Jenkins PG, Shelf WI, Bloodworth JMB, Burkholder PM. Progression from minimal or focal to diffuse proliferative lupus nephritis. *Lab Invest* 1975;32:665-672
- 18 Cohen AS, Canoso JJ. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1972; 15:540-543
- 19 Culler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chron Dis* 1958;8:699-710
- 20 Kashgarlan M. New approaches to clinical pathologic correlates in lupus nephritis. *Am J of Kidney Dis* 982,II(1): 164-69

- 21 Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF. Systemic Lupus Erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 1978;64:61-79
- 22 Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, Plotz PH, Balow JE, Klippel JH. Systemic Lupus Erythematosus: evolving concepts. *Ann Intern Med* 1979;91:587-604
- 23 Wilson RM, Maher J. Lupus nephritis clinical and histologic survey. *Arch Intern Med* 1963;111:429
- 24 Solfer LJ, Southren AL, Weiner HE, and Wolf RL. Renal manifestations of SLE : A clinical and pathologic study of 90 cases. *Ann Intern Med* 1961;54:215
- 25 Haylesll JP, Kashgarian M, Cokk CD and Spargo BH. The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis. *Medicine* 1972;51:393-412
- 26 Austin HA. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and citotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:79-94
- 27 Donadio JV Jr, Holley KE, Ilstrup DM. Citotoxic drug treatment of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982;2:178-181
- 28 Donadio JV Jr, Glasscock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis *Am J Kidney Dis* 1993;21:239-250