11201
10

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

COMPLICACIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. ESTUDIO DE AUTOPSIAS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ANATOMOPATOLOGO

P R E S E N T A :

DRA. ANA MARCELA CANEDO PATZI

ASESOR DE TESIS:
DR. EDGARDO REYES GUTIERREZ

INVESTIGADOR TITULAR B

1

2003

TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

COMPLICACIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ESTUDIO DE AUTOPSIAS

TESIS

DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO
PRESENTA
DRA. ANA MARCELA CANEDO PATZI

ASESOR DE TESIS
DR. EDGARDO REYES GUTIERREZ
INVESTIGADOR TITULAR B

2

FIRMAS DE APROBACIÓN

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza INCMNSZ

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Arturo Ángeles Ángeles
Jefe del Departamento de Patología INCMNSZ

Dr. Edgardo Reyes Jiménez
Asesor de Tesis. Investigador Titular B
Departamento de Patología INCMNSZ

Dra. Ana Marcela Canedo Paiz
Autor de Tesis. Médico Residente
Departamento de Patología INCMNSZ

FAL... ...EN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicado a los padres más maravillosos y ejemplares de todo el mundo, Armando y Dora, en agradecimiento a la comprension, al apoyo y al gran amor que siempre me han brindado, y en retribucion al gran sacrificio que hicieron para lograr que alcance esta meta.

Y dedicado a mi querido esposo, Martin, que siempre estuvo a mi lado y que con mucho amor, cariño, fuerza y firmeza me apoyo y alentó en todo momento, para continuar en esta empresa y vencer todos los obstáculos que se me presentaron a lo largo del camino.

Indice

1. Utilidad de la autopsia en población selectiva

Actualmente el estudio de autopsia ha mostrado un descenso importante. Las razones que se han planteado para explicar esta disminucion en diferentes centros hospitalarios incluyen los avances en los estudios paraclinicos y la mayor certeza del medico clinico para establecer el diagnostico. A esto se agrega el costo y el tiempo que toma al patologo rendir el informe final del estudio de autopsia.

A pesar de esto, el valor de la autopsia como medida de control de calidad en la atencion medica se demuestra en estudios recientes en los que selectivamente se analizan grupos de pacientes con enfermedades especificas.

La autopsia antes de los años 80 fue considerada util para: a) esclarecer enfermedades complejas, b) detectar la necesidad de cambios en la practica medica, c) evaluar si los examenes de laboratorio fueron solicitados inapropiadamente, y d) descubrir errores en diferentes pruebas diagnosticas.

Actualmente los avances en diferentes areas de la anatomia patologica han incrementado el valor y la calidad diagnostica de la autopsia. Así, al proceso rutinario de interpretacion de las lesiones se suman procedimientos diagnosticos mas especificos como inmunofluorescencia, microscopia electronica, hibridacion in situ y técnicas de biologia molecular.

Al hablar de la informacion diagnostica que brinda la autopsia en grupos especificos de pacientes, se ha observado que en los sujetos con neoplasias malignas el estudio posmortem define con mayor exactitud el tipo histologico y ayuda a determinar los diferentes factores pronosticos tisulares de los tumores. En estos enfermos la autopsia ademas contribuye a esclarecer los tipos de neoplasias primarias ocultas, detectar metastasis que no se sospecharon clinicamente, evaluar las repercusiones de los tratamientos oncologicos y determinar las complicaciones no neoplasicas.

La utilidad de la autopsia en la practica medica quedo demostrada en la poblacion de pacientes con sindrome de inmunodeficiencia adquirida. La autopsia permitio definir todas las complicaciones infecciosas y neoplasicas, secundarias a la infeccion viral. El analisis comparativo de las autopsias entre diferentes poblaciones con este sindrome establecio el patron epidemiologico de esta enfermedad. Debemos recordar tambien el aporte cientifico logrado por la autopsia en grupos selectivos, tales como neonatos y pacientes de la tercera edad. Actualmente la autopsia persiste como el mejor metodo para esclarecer la patogenia, evolucion y complicaciones de las enfermedades.

2. Utilidad de la autopsia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo

Las enfermedades del tejido conectivo reumatologicas o autoinmunes comprenden diferentes entidades con manifestaciones clinicas variadas y complejas. Los avances en las pruebas inmunologicas de laboratorio, han logrado elevar la calidad del diagnostico y de las medidas terapeuticas.

La autopsia en este grupo de pacientes juega un rol importante, ya que ha permitido describir asociaciones de diversas enfermedades del tejido conectivo. Se puede citar el informe de Wakamatsu y cols quienes presentaron la autopsia de un sujeto con sobreposicion de lupus eritematoso sistemico (LES) y dermatomiositis complicadas con neumatosis quistica intestinal y fibrosis de la capa muscular interna del intestino delgado. Esta ultima corresponde a una de las complicaciones infrecuentes de las enfermedades del tejido conectivo.[1]

Un punto importante que resalta de la autopsia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo es la frecuencia del hallazgo de pericarditis e hidropericardio. Situacion que es relevante sobre todo por que estas alteraciones no se diagnostican clinicamente a pesar de los avances en ecocardiografia y otras tecnicas radiologicas, que aparentemente incrementan el diagnostico temprano de las mencionadas entidades.[2]

El estudio posmortem es util para confirmar y reevaluar diagnosticos clinicos y de laboratorio en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Inada y cols informaron una paciente con caracteristicas clinicas de esclerodermia, dermatomiositis y LES, que por laboratorio presento anticuerpos citoplasmicos antineutrofilos-mieloperoxidasa positivos y anticuerpos antimembrana basal glomerular positivos. Tres meses despues, al morir la paciente, el estudio de autopsia revelo neumonitis intersticial con hemorragia alveolar y glomerulonefritis con medias lunas sin depositos de complejos, hallazgos histopatologicos que concluyeron en el diagnostico de poliarteritis nodosa mas enfermedad mixta del tejido conectivo.[3]

La autopsia permite determinar alteraciones vasculares pulmonares en enfermedad mixta del tejido conectivo. Mikami y Sawai al comparar pacientes con y sin manifestaciones clinicas de hipertension pulmonar, encontraron en ambos grupos vasculopatia obstructiva en vasos menores de 100 micras, concluyendo que el daño endotelial seguido por microtrombos y proliferacion de miocitos intimales progresa a enfermedad pulmonar vascular grave con hipertension.[4] Estos ejemplos resaltan la importante informacion que se deriva de los estudios posmortem en pacientes con enfermedades del tejido conectivo.

2.1. Beneficios de la autopsia en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Los sujetos con lupus eritematoso sistemico (LES) tienen diversas complicaciones y cursos clinicos que en ocasiones plantean problemas diagnosticos. Actualmente en estos pacientes se determinan los riesgos de acuerdo a indices de gravedad que estiman las posibilidades del curso de la enfermedad. De tal forma que cuando surgen complicaciones que ocasionan la muerte del paciente, el clinico se encuentra ante el problema de definir la causa.

En los pacientes con LES las complicaciones detectadas durante la autopsia quedaron definidas durante los años sesenta cuando la causa principal de muerte en mas del 50% de los pacientes correspondia a actividad en pulmon, corazon y riñones como organos blanco. Sin embargo, a partir de los años noventa esta frecuencia de muerte por actividad de la enfermedad disminuyo a 34 %. El tratamiento con esteroides ocasiono cambios en los patrones de muerte de estos sujetos y actualmente se ha descrito que existe un patron bimodal de causas de muerte: el temprano atribuido a la actividad del lupus e infecciones y el tardio que corresponde a involucro cardiovascular por aterosclerosis.[7]

En general, la utilidad de la autopsia en pacientes con LES se basa en la informacion anatomopatologica que permite: a) establecer las causas de muerte, b) definir las complicaciones inherentes a la enfermedad, c) establecer las complicaciones del tratamiento, d) brindar material para realizar estudios de biologia molecular y e) conservar suero del sujeto para estudios inmunologicos. Esto permite el mejor conocimiento de la patogenia y evolucion de la enfermedad.

En los diversos articulos que estudian las causas de muerte de pacientes con LES los autores obtuvieron sus datos de expedientes clinicos, de los archivos de hospital y de informacion verbal de los medicos a cargo de los pacientes. Se debe enfatizar que la mayoria de estas publicaciones incluyen un bajo porcentaje de estudios nosmortem. De ese modo adolecen del mejor metodo para establecer adecuadamente la causa de muerte asi como otras complicaciones que pueden o no estar relacionadas a la enfermedad. Karsh y cols en 1979 informaron las causas de muerte en 68 pacientes con nefritis lupica, pero la autopsia solamente se realizo en 29 (29.4 %) pacientes. Mientras que Rosner y cols al analizar 1103 pacientes con lupus encontraron 222 sujetos fallecidos en 5 de los cuales la autopsia contribuyo al diagnostico de vasculitis del sistema nervioso central y/o hemorragia cerebral.[8]

Karsh y cols determinaron como causas de muerte asociadas a LES accidentes

vasculocerebrales infarto agudo miocardico ateroesclerosis coronaria grave pericarditis aguda fibrinosa y endocarditis de Libman Sacks En los pacientes que murieron por actividad de la enfermedad con falla cardiorespiratoria y hepatica la autopsia detecto inflamacion aguda y cronica en estos organos asi como ateroesclerosis avanzada en cerebro Actualmente se sabe que los pacientes con LES desarrollan eventos vasculares que originan un mayor numero de muertes condicion que demostraron Abu-Shakra y cols al encontrar ateroesclerosis moderada a grave en coronarias aorta arterias renales y cerebrales en 21 de 40 pacientes sometidos a autopsia [8]

Otra contribucion que brindo la autopsia fue definir la correlacion del daño renal en LES Asi en 3 de 46 pacientes estudiados por Massardo y cols se clasifico la lesion renal gracias al estudio posmortem Ademas en uno de ellos se determino hemoglobinuria paroxistica nocturna y septicemia como causas de muerte [9]

La revision de la literatura nos muestra que el porcentaje de pacientes con lupus que fueron sometidos a estudio posmortem oscila entre 2 y 69% Esta marcada variacion del porcentaje de autopsias limita el conocimiento adecuado del tipo y la frecuencia de complicaciones que ocurren en estos pacientes Sin embargo existen articulos de pacientes con LES donde la autopsia es el eje principal para determinar el curso y complicaciones de este padecimiento Uno de ellos realizado en Mexico por Tapia y cols y el otro publicado por autores brasileños [10,11] En ambos informes se utilizaron los hallazgos histopatologicos posmortem para determinar la causa de muerte en sujetos con lupus

2.2. Complicaciones detectadas en autopsias de pacientes con lupus. Pasado y presente

Existe escasa informacion en la literarura medica basada en estudios de autopsia que describe las complicaciones de lupus eritematoso sistemico. Hernandez-Cruz y cols encontraron que 64% de las complicaciones que determinaron la muerte de 76 pacientes con lupus fueron infecciones y hemorragia pulmonar. Otros padecimientos citados correspondieron a hemorragia del sistema nervioso central, actividad de lupus, embolismo pulmonar y falla renal. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados en las dos ultimas decadas, confirmando que la infeccion es una complicacion frecuente de esta enfermedad, especialmente como causa de mortalidad temprana. Sin embargo, los estudios de Koh y cols realizado en 1997[12] y de Ward y cols en 1995[13], demostraron que la causa principal de muerte en pacientes con LES fue la actividad de la enfermedad que vario de 44.8% a 34.4% respectivamente para cada serie.

Otros informes han demostrado que existen dos modalidades de complicaciones en pacientes con LES. La primera, que ocasiona la muerte en los primeros 5 años a partir del diagnostico y comprende principalmente actividad de la enfermedad. La segunda, relacionada con muerte tardia y que corresponde a eventos vasculares, asi como a falla organica.[5]

En relacion a las infecciones, se han estudiado los microorganismos que las condicionan con el objetivo de detectar infecciones oportunistas, que son causa de muerte mas frecuente que las producidas por bacterias comunes.[14] Se ha informado en una serie de Hellmann y cols que solo en tres de 15 pacientes se diagnostico antemortem infeccion por oportunistas. Esto refleja la dificultad diagnostica que enfrenta el clinico a pesar de contar con metodos auxiliares avanzados, ya que la infeccion puede simular un cuadro de lupus activo. El indice de autopsias en pacientes con LES tiene mucha influencia en la deteccion de este tipo de complicaciones.[15]

Otro punto que se ha analizado es el papel del tratamiento con corticosteroides que predispone a infecciones, por el estado de inmunosupresion que produce en estos pacientes. Incluso se han correlacionado medicamentos especificos como la azatioprina con mayor indice de infecciones por Herpes zoster.[16] Ahora bien, para que las complicaciones infecciosas se presenten deben sumarse diferentes factores tales como la capacidad del sujeto enfermo para compensar las alteraciones del sistema inmune y del organo afectado.

La actividad de la enfermedad es otra complicacion frecuente como causa de muerte en pacientes con LES sobre todo en riñon y en sistema nervioso central Karsh y cols[7] al analizar 68 pacientes con LES y enfermedad renal concluyeron que la causa de muerte mas comun fue insuficiencia renal en 40%. Observacion que corroboraron Cervera y cols al comparar la frecuencia de nefropatia lupica activa entre los años 1994 y 1999 encontrando porcentajes de 22 y 39% respectivamente [17]

Las alteraciones anatomopatologicas renales detectadas en autopsias de pacientes con LES han sido informadas escasamente en la literatura quiza porque gran parte de la informacion es obtenida de biopsias renales antemortem Consideramos que el estudio adecuado con inmunofluorescencia y microscopia electronica de los riñones durante la autopsia brindaria mayor informacion acerca de alteraciones que persisten a pesar del tratamiento de su relacion con la causa de muerte o de si existieron alteraciones que no se observaron en la biopsia

Otras complicaciones que se han incrementado en LES son las cardiacas y la ateroesclerosis Abu Shakra y cols encontraron evidencia de ateroesclerosis moderada a grave en coronarias aorta arterias renales y cerebrales en 11 de 27 autopsias [8] Se ha determinado que pacientes con ateroesclerosis recibieron dosis de esteroides significativamente mas altas que pacientes sin esta lesion Bulkley y cols en 36 autopsias estudiadas encontraron que 42 de los pacientes que recibieron esteroides por mas de un año tuvieron placas de ateroma en por lo menos un vaso coronario y 50 de estos pacientes cursaron con historia de infarto miocardico [18] Comparativamente en otros estudios se encontro que 30 de las muertes en pacientes con LES se relacionaron con enfermedad cardiovascular [19]

Se conocen los factores generales que aumentan el riesgo para desarrollar ateroesclerosis de los que podemos mencionar hipertension estado postmenopausico y edad avanzada Sin embargo Trager y col mencionan que estos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tienen baja influencia en pacientes con LES [7] Datos recientes han planteado que la afeccion cardiovascular probablemente se deba al proceso inflamatorio inherente a la enfermedad al incrementar proteinas o mediadores producidos por celulas endoteliales y leucocitos Esto explicaria parcialmente la alteracion de los lipidos que contribuye al desarrollo de ateroesclerosis [22]

Lo anterior invita a realizar estudios de enfermedad arterial coronaria en poblacion con LES para confirmar si realmente existe incremento en la frecuencia de accidentes

miocardicos y ateroesclerosis y para entender otros posibles mecanismos patogenicos Halder y Roberts examinaron segmentos de 5 mm de cada una de las coronarias en autopsias de 22 pacientes con LES y las compararon con 13 pacientes control En 10 de los sujetos con LES encontraron disminucion del calibre luminal vascular mayor a 75 % por placas ateroescleroticas mientras que estas no se identificaron en el grupo control [21]

Otro factor que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular es la presencia de anticuerpos antifosfolipidos que incrementan el riesgo de enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio Sin embargo aun no se ha esclarecido si los anticuerpos antifosfolipidos producen enfermedad coronaria o si se forman como respuesta inmune a isquemia o necrosis del miocardio [22]

Al igual que las publicaciones que se mencionaron la mayoria de los articulos referentes a las complicaciones y morbimortalidad por lupus citan principalmente hallazgos clinicos de laboratorio y definen la causa de muerte posterior a la revision de los expedientes clinicos pero infrecuentemente se revisan los archivos de autopsias Esto ocasiona que actualmente exista menor informacion de las alteraciones anatomopatologicas macroscopicas y microscopicas en el contexto de los avances terapeuticos en LES

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Analizar las diferentes complicaciones detectadas en estudios posmortem, de pacientes con lupus eritematoso sistemico en los organos mas frecuentemente afectados como pulmon, corazon, riñon y sistema nervioso central

3.2. Objetivos secundarios

A Clasificar las complicaciones detectadas en dos grupos

Complicaciones relacionadas directamente a la actividad del lupus

Complicaciones secundarias a la inmunosupresion y/o al tratamiento

B Relacionar los dos grupos de complicaciones detectadas con dos grupos de pacientes

Pacientes con muerte temprana (antes de 5 años posteriores al diagnostico)

Pacientes con muerte tardia (despues de 5 años posteriores al diagnostico)

C En los pacientes cuyas complicaciones esten relacionadas a la inmunosupresion y/o al tratamiento (es decir infecciones) clasificarlas de acuerdo al agente infeccioso en

Infecciones por germenes comunes

Infecciones por germenes oportunistas

D Determinar si hubo un cambio de patron de complicaciones en pacientes con lupus en las primeras decadas de este estudio comparadas con las ultimas decadas del mismo

4. Material y métodos

Se revisaron los archivos de autopsias del Departamento de Patologia del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion "Salvador Zubiran" y se recolectaron los estudios posmortem que se realizaron en pacientes con diagnostico de lupus eritematoso sistemico entre enero de 1958 y mayo del 2002

De cada protocolo se obtuvieron los siguientes datos edad al momento de la muerte genero fecha de diagnostico y tiempo de evolucion de la enfermedad

Se revisaron las alteraciones anatomopatologicos descritas en los protocolos para determinar las complicaciones que se presentaron en diferentes organos Estas complicaciones se clasificaron en aquellas relacionadas directamente a la actividad del lupus y complicaciones secundarias a la inmunosupresion y/o al tratamiento administrado a los pacientes

Las complicaciones detectadas en la autopsia se organizaron tomando en cuenta los organos blanco mas frecuentemente afectados en LES y con relevancia clinica Esto quiere decir eventos patologicos en pulmon corazon riñon y sistema nervioso central

Del diagnostico final de las autopsias se extrajeron las causas que contribuyeron al fallecimiento de los pacientes

Los hallazgos anatomopatologicos se estudiaron en dos subgrupos de pacientes tomando en cuenta el tiempo de evolucion antes de la muerte de los sujetos El primer grupo comprendio pacientes que tuvieron muerte temprana es decir que ocurrio en un tiempo menor a 5 años a partir del diagnostico y el segundo se formo con los sujetos que murieron tardiamente es decir despues de 5 años posteriores al diagnostico

5. Resultados

El total de autopsias realizadas en pacientes con LES entre enero de 1958 y mayo del 2002 fue de 147, de las cuales 138 (93 87%) correspondieron a mujeres y 9 (6 12%) a hombres. La relacion hombre mujer fue de 1 15. La edad de los pacientes al momento de la autopsia vario de 13 a 72 años con edad promedio de 42 5 años. La edad promedio de las mujeres fue 42 años (extremos 13-72 años) y de los hombres 23 años (extremos 15-32 años). Ciento treinta y cinco pacientes cursaron unicamente con LES. De los 12 sujetos restantes, ocho (5 44%) tenian asociacion de LES con dermatomiositis, artritis reumatoide y sindrome de Sjogren, mientras que los otros cuatro (2 72%) presentaron sindrome de antifosfolipidos secundario a LES.

El tiempo de evolucion del LES, transcurrido a partir del diagnostico hasta la muerte del paciente se determino en 135 (91 83%) autopsias con promedio de 119 meses (extremos 1-240 meses). Al dividir estos casos en muerte temprana y tardia, se encontro que 98 (72 59%) sujetos fallecieron tempranamente (cuadro 1).

Cuadro 1. Tiempo de evolucion de LES en 135 sujetos

Tiempo de evolución	Pacientes	Porcentaje
Menos de 5 años (< 60 meses)	98	72 59
Mas de 5 años (> 60 meses)	37	27 40
Total	135	100

Complicaciones pulmonares. Datos generales

En 143 (97 28%) del total de 147 autopsias estudiadas, se identifico afeccion pulmonar por diferentes procesos y en algunos sujetos habia mas de uno, de tal forma que la suma de padecimientos detectados en pulmones correspondio a 346 (cuadro 2).

Cuadro 2. Complicaciones pulmonares detectadas en 143 autopsias de pacientes con LES

Complicacion	Numero	Porcentaje
Infeccion	77	53.84
Hemorragia	74	51.74
Hidrotorax	59	41.25
Pleuritis	50	34.96
Eventos tromboembolicos	27	18.88
SIRPA	18	12.58
Infarto pulmonar	15	10.48
Fibrosis intersticial	11	7.69
Neumonitis intersticial	5	3.49
Hipertension vascular	5	3.49
Vasculitis/Capilaritis	5	3.49
Total	346	

Complicaciones pulmonares relacionadas a la actividad de la enfermedad

De las 346 lesiones pulmonares detectadas en 143 autopsias 269 (77.74%) padecimientos se relacionaron directamente a la actividad del LES De todos ellos el proceso mas frecuente fue la hemorragia pulmonar que ocurrio en 74 sujetos En 50 protocolos no se especifico si la hemorragia fue reciente o antigua y de las 24 autopsias restantes la hemorragia pulmonar reciente fue la mas frecuente

Los procesos tromboticos vasculares en pulmon se identificaron en 27 (18.88%) autopsias Estos se diagnosticaron en algunos protocolos como tromboembolia pulmonar y en otros solamente se designaron como trombosis reciente o antigua En 15 de las 27 autopsias se identifico infarto pulmonar secundario

Otras alteraciones en pulmon que se atribuyeron directamente al LES fueron sindrome de insuficiencia respiratoria del adulto SIRPA en 18 (12.58%) lesiones intersticiales como fibrosis y neumonitis en 11 (7.69%) y 5 (3.49%) autopsias respectivamente

Llama la atencion el bajo porcentaje de vasculitis o capilaritis en pulmon que solamente se identifico en cinco autopsias (3.49%) En relacion a afeccion pleural detectamos hidrotorax en 59 (41.25%) y pleuritis en 50 (34.96%) autopsias

Complicaciones pulmonares secundarias a inmunosupresión y/o tratamiento

Los procesos infecciosos en pulmón se identificaron en 77(22.25%) de los 346 eventos considerados como complicaciones pulmonares. Solamente en 45 (58.44%) de las 77 autopsias se logro identificar histológicamente el agente causal, los cuales correspondieron a bacterias en 29, hongos en 11 y virus en 5 autopsias. Sólo en 33 de estos 45 se especificó adecuadamente el microorganismo causal y entre los gérmenes identificados predominaron los oportunistas en 25 autopsias (cuadro 3). En las ocho autopsias restantes, se identificaron bacterias comunes como agentes causales, entre las cuales se encontraron *Pseudomona aeruginosa* en 3, Gram positivos en 3 y *Eschenchia coli* en 2 autopsias.

Cuadro 3. Complicaciones pulmonares. Infecciones por oportunistas en 25 autopsias

Germen aislado	Número
Micobacterium tuberculosis	5
Aspergilus	4
Citomegalovirus	4
Candida	3
Pneumocystis carinii	2
Histoplasma capsulatum	2
Herpes	1
Phytomicosis	1
Criptococo	1
Estrongiloides	1
Pseudomona cepacia	1
Total	25

Complicaciones cardiacas. Datos generales

En 126 (85 71%) autopsias se encontraron diversas lesiones en el corazon padecimientos que afectaron a todos los componentes de este organo llamense pericardio miocardio endocardio y sistema valvular En este grupo de autopsias algunos sujetos presentaron varias complicaciones en uno o mas componentes del corazon por lo cual el numero de padecimientos cardiacos sumo 369 (cuadro 4)

Cuadro 4 Complicaciones cardiacas detectadas en 126 autopsias de pacientes con LES

Complicacion cardiaca	Numero	Porcentaje
Pericarditis	74	58 73
Cardiomegalia	67	53 17
Ateroesclerosis en grandes vasos	46	36 50
Hidropericardio	33	26 19
Ateroesclerosis en coronarias	30	23 80
Lesion valvular no infecciosa	22	17 46
Fibrosis miocardica	20	15 87
Endocarditis de Libman Sacks	16	12 69
Infarto de miocardio	12	9 52
Endocarditis no infecciosa	11	8 73
Miocarditis	11	8 73
Abscesos miocardicos	11	8 73
Endocarditis infecciosa	7	5 55
Vasculitis	5	3 96
Lesion valvular infecciosa	2	1 58
Trombos en coronarias	2	1 58
Total	369	

Complicaciones cardiacas relacionadas a la actividad de la enfermedad

De los 369 padecimientos en corazon los procesos relacionados a la actividad del LES fueron principalmente serositis que en las autopsias se evidenciaron morfologicamente como pericarditis e hidropericardio

Lesion valvular no infecciosa se encontro principalmente en las valvulas auriculo-ventriculares y se identificaron cinco casos con afeccion en mas de una valvula. La alteracion se describio como estenosis en seis autopsias, como insuficiencia en una y en las restantes no se especifico el tipo de lesion. Endocarditis de Libman-Sacks se identifico en 16 autopsias (12.69%) y las valvulas con daño mas frecuente correspondieron a la mitral (n=12) seguida de la tricuspidea (n=3). En otros 11 protocolos se consigno ademas el diagnostico de endocarditis no infecciosa sin especificar el sitio anatomico de la lesion ni el tipo de daño histopatologico. Alteraciones en vasos de pequeño calibre que correspondieron a vasculitis se observaron en cinco autopsias.

Complicaciones cardiacas secundarias a inmunosupresion y/o tratamiento

Las complicaciones en el corazon por inmunosupresion y secundarias al tratamiento correspondieron a endocarditis infecciosa en siete autopsias, en tres de las cuales se identificaron histologicamente los gerenes causales que correspondieron a *Candida albicans*, aspergilus y *Mycobacterium tuberculosis*. En otros dos protocolos se describio lesion valvular infecciosa sin especificar germen. En 11 autopsias se encontraron abscesos miocardicos o miocarditis infecciosa, en cuatro de las cuales se identificaron bacterias (n=1) y hongos oportunistas (aspergilus n=1, *Candida albicans* n=1).

En relacion a la ateroesclerosis se encontraron 48 autopsias con esta lesion en grandes vasos, principalmente aorta abdominal. El grado de este padecimiento se definio adecuadamente en 36 (75.26%) autopsias. Ateroesclerosis IA fue la mas frecuente y se presento en 18 autopsias, mientras que en 13 estudios posmortem se diagnostico grado IIA (n=7), IIB (n=3) y IIC (n=3). Otros grados de ateroesclerosis menos frecuentes fueron IB (n=2), IIIB (n=2) y IC (n=1).

En 30 (23.80%) autopsias se encontro ateroesclerosis coronaria. En 24 se determino el grado, clasificado como IA (n=8), IIA (n=6), IB (n=5), IIB (n=3) y IC (n=1). A pesar del hallazgo de estas lesiones, solo en dos autopsias se demostro histologicamente trombosis en coronarias. En 12 autopsias habia ademas infarto miocardico, de los cuales seis fueron recientes y seis antiguos.

Complicaciones renales. Datos generales

En 122 (82.99%) de las 147 autopsias, se describieron diferentes lesiones renales, por lo que el numero de procesos patologicos sumo 166 (cuadro 5).

Cuadro 5 Complicaciones renales en 122 autopsias de pacientes con LES

Tipo de complicacion	Numero	Porcentaje
Glomerulopatia	92	75 40
Pielonefritis	23	18 85
Nefritis infecciosa	17	13 93
Necrosis tubular aguda	11	9 01
Infarto renal	7	5 73
Nefroesclerosis ateroesclerotica	7	5 73
Vasculitis	5	4 04
Trombosis renal	4	3 27
Total	163	

Complicaciones renales relacionadas a la actividad de la enfermedad

En 92 (75 40 %) de las 122 autopsias con afeccion renal se diagnosticaron diferentes glomerulopatias por LES En 86 autopsias las glomerulopatias se agruparon de acuerdo a la clasificacion modificada de la OMS para nefropatia lupica a pesar de que se utilizaron varios terminos para definir la lesion glomerular incluyendo diagnosticos como esclerosis glomerular o glomerulopatia lupica Los otros cinco casos se descartaron debido a diagnosticos inespecificos como nefropatia lupica (n=4) y glomerulonefritis subaguda (n=1) La lesion glomerular mas frecuente fue la tipo IV o glomerulonefritis proliferativa difusa (cuadro 6)

Cuadro 6 Distribucion de glomerulopatias por LES en 86 autopsias

Categoria de la OMS	Número	Porcentaje
Tipo IV	61	70 93
Tipo V	10	11 62
Tipo III	8	9 30
Tipo II	6	6 97
Tipo VI	1	1 16
Total	86	100%

Complicaciones renales secundarias a inmunosupresión y/o tratamiento

Las complicaciones atribuidas a inmunosupresion y/o al tratamiento del lupus correspondieron a pielonefritis (n=23) y nefritis infecciosa en 17 estudios posmortem En 13 de las 17 autopsias con nefritis infecciosa los agentes identificados histologicamente correspondieron a citomegalovirus *Mycobacterium tuberculosis* aspergilus *Candida albicans* amibas y bacterias Gram positivas

Complicaciones en sistema nervioso central. Datos generales

De las 147 autopsias revisadas solo 89 (60 54%) contaron con autorizacion para extraer el encefalo De estas 89 51 (57 30%) autopsias presentaron daño en sistema nervioso central La complicacion mas frecuentemente detectada fue encefalopatia hipoxico isquemica en 29 (36 25%) autopsias sin embargo este hallazgo es inespecifico ya que este tipo de daño cerebral puede ser producido por diversas patologias (cuadro 7)

Cuadro 7 Complicaciones en sistema nervioso central en 51 autopsias de pacientes con LES

Complicacion en SNC	Numero	Porcentaje
Encefalopatia hipoxico isquemica	29	56 86
Hemorragia cerebral	16	31 37
Meningitis	9	17 64
Infarto cerebral	8	15 68
Trombosis	7	13 72
Vasculitis	6	11 76
Abscesos cerebrales	4	7 84
Ateroesclerosis en vasos cerebrales	1	1 96
Total	80	

Complicaciones en SNC relacionadas a la actividad de la enfermedad

La hemorragia cerebral fue la complicacion mas frecuente relacionada directamente con la actividad del LES en 16 autopsias los episodios tromboembolicos e infartos cerebrales se detectaron en 15 a pesar de que solo se encontro ateroesclerosis de vasos cerebrales en un estudio posmortem Finalmente vasculitis en cerebro ocurrio en seis autopsias

Complicaciones en SNC secundarias a inmunosupresión y/o tratamiento

En las cuatro autopsias con abscesos en cerebro no se determino el microorganismo causal. Mientras que en los nueve estudios posmortem con diagnostico de meningitis se identificaron histologicamente bacterias (n=6) y hongos (n=3). Los microorganismos detectados mediante cultivo fueron aspergilus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Torula glabrata*, ficomicosis y *Micrococcocus pyogenes*.

Causas probables de muerte

En 78 (53.06%) de los 147 protocolos de autopsia analizados se menciono la probable causa de muerte. En 38 (48.71%) de los 78 se atribuyo la causa de muerte a infecciones, treinta y cinco (44.87%) se relacionaron con la actividad de la enfermedad y en cinco (6.41%) la probable causa de muerte no se relaciono con el lupus eritematoso sistemico. Los diferentes procesos infecciosos como causa probable de muerte correspondieron principalmente a septicemia y bronconeumonia, seguidos por meningitis, peritonitis, tuberculosis, micosis sistemicas, infecciones virales e incluso parasitarias (cuadro 8).

Cuadro 8. Infecciones consideradas como causa de muerte en 38 autopsias

Proceso infeccioso	Número	Porcentaje
Sepsis	18	47.36
Bronconeumonia	8	21.05
Meningitis purulenta	2	5.26
Peritonitis	2	5.26
Tuberculosis	2	5.26
Histoplasmosis	2	5.26
Candidiasis	1	2.63
Citomegalovirus	1	2.63
Criptococosis	1	2.63
Amibiasis	1	2.63
Total	38	

De los 35 estudios posmortem con actividad de la enfermedad como probable causa de muerte, ocho presentaron hemorragia en pulmones o cerebro. En 12 autopsias se atribuyo la muerte a insuficiencia organica ya fuera respiratoria, cardiaca, renal o hepatica. En los 15 restantes estudios las causas de la muerte incluyeron varios padecimientos (cuadro 9)

Cuadro 9 Actividad del lupus eritematoso sistemico como causa de muerte en 35 autopsias

Proceso	Número	Porcentaje
Lupus activo	5	14.28
Hemorragia cerebral	4	11.42
Hemorragia pulmonar	4	11.42
Insuficiencia respiratoria	4	11.42
Insuficiencia cardiaca	4	11.42
Insuficiencia renal	3	8.57
Edema agudo de pulmon	3	8.57
Infarto agudo de miocardio	2	5.71
Tromboembolia pulmonar	2	5.71
Insuficiencia hepatica	1	2.85
Hemorragia en tubo digestivo	1	2.85
Broncoaspiración	1	2.85
Choque hipovolemico	1	2.85
Total	35	

Análisis comparativo de las complicaciones de LES con relación a muerte temprana y tardía

Al comparar las complicaciones detectadas en los órganos analizados en relación al tiempo de evolución del LES se formaron dos grupos de autopsias I) con pacientes que tuvieron muerte temprana es decir LES con duración menor a 5 años y II) con pacientes que sufrieron muerte tardía posterior a 5 años del diagnóstico de LES. Recordemos que de las 147 autopsias que se revisaron solo se consigno el tiempo de evolución en 135 de las cuales 98 (72.59%) pacientes correspondieron al grupo I y 37 (27.40%) al grupo II.

La discrepancia numérica entre ambos grupos de autopsias nos permite señalar en forma anticipada la mayor frecuencia de padecimientos en el grupo I. Los resultados de esta comparación se listan en los cuadros 10, 11 y 12 para pulmón, corazón y riñón respectivamente.

Cuadro 10. Muerte temprana y tardía en autopsias con LES. Complicaciones pulmonares

Tipo de Complicación	Grupo I	Grupo II
Infecciones	59 (60.20)	16 (43.24)
Hemorragia pulmonar	56 (57.14)	15 (40.54)
Hidrotórax	39 (39.79)	16 (43.24)
Pleuritis	30 (30.61)	14 (37.83)
Trombosis/tromboembolia	15 (15.30)	12 (32.43)
SIRPA	12 (12.24)	4 (10.81)
Fibrosis intersticial	10 (10.20)	1 (2.70)
Infarto pulmonar	9 (9.18)	4 (10.81)
Neumonitis	4 (4.08)	1 (2.70)
Hipertensión arterial pulmonar	3 (3.06)	2 (5.40)
Vasculitis/capilaritis	2 (2.04)	2 (5.40)
Total	239	87

Cuadro 11 Muerte temprana y tardia en autopsias con LES Complicaciones cardiacas

Tipo de complicacion	Grupo I	Grupo II
Pericarditis	47 (47 95)	21 (56 75)
Cardiomegalia	40 (40 81)	21 (56 75)
Ateroesclerosis en aorta	31 (31 63)	15 (40 54)
Hidropericardio	24 (24 48)	6 (16 21)
Ateroesclerosis en coronarias	18 (18 36)	12 (32 43)
Lesion valvular no infecciosa	12 (12 24)	8 (21 62)
Fibrosis miocardica	12 (12 24)	8 (21 62)
Endocarditis de Libman Sacks	11 (11 22)	4 (10 81)
Endocarditis no infecciosa	10 (10 20)	1 (2 70)
Abscesos en miocardio	6 (6 12)	3 (8 10)
Infarto de miocardio	6 (6 12)	4 (10 81)
Miocarditis	5 (5 10)	3 (8 10)
Endocarditis infecciosa	5 (5 10)	2 (5 40)
Vasculitis	4 (4 08)	1 (2 70)
Lesion valvular infecciosa	2 (2 04)	0
Trombos en coronarias	1 (1 02)	1 (2 70)
Total	234	110

Cuadro 12 Muerte temprana y tardia en autopsias con LES Complicaciones renales

Tipo de complicacion	Grupo I	Grupo II
Glomerulopatia	73 (74 48)	28 (75 67)
Pielonefritis/ nefritis infecciosa	28 (28 57)	6 (16 21)
Necrosis tubular aguda	8 (8 16)	1 (2 70)
Nefroesclerosis arterioloesclerotica	6 (6 12)	0
Infarto renal	6 (6 12)	1 (2 70)
Vasculitis	3 (3 06)	0
Trombosis	2 (2 04)	0
Total	126	36

6. Discusión

Las diferentes publicaciones relacionadas con lupus eritematoso sistemico (LES) incluyen principalmente pacientes vivos y describen las caracteristicas clinicas resultados de laboratorio causas de morbilidad y mortalidad Existen escasos estudios que cuentan con un numero significativo de autopsias y que enfaticen los hallazgos anatomopatologicos de las mismas

El proposito principal del presente trabajo fue analizar los padecimientos de pacientes con LES detectados en los examenes posmortem realizados en un hospital de tercer nivel dedicado especialmente a la atencion medica de esta enfermedad El objetivo incluyo ademas definir las enfermedades que coadyuvan a la muerte del sujeto a pesar de los avances actuales en procedimientos diagnosticos y en el tratamiento de esta enfermedad

El LES puede ocurrir a cualquier edad generalmente entre 13 y 40 años de edad con promedio de 26 años [22] La revision de la literatura medica nos permitio comprobar que el rango de edad en este padecimiento es amplio y con marcadas diferencias Esto quiza se deba a la forma de medir el inicio de los sintomas o de determinar cuando se considera el momento del diagnostico En la presente serie se tomo en cuenta la edad del sujeto al momento de la autopsia encontrando 42 5 años como promedio de edad Esta cifra es mayor a la informada en otras series en donde la edad promedio al momento de la muerte fue de 33 años [8 15 24] Al determinar las diferencias de edad por decadas encontramos promedios de edad similares tanto en los años sesenta como en los años noventa

Tambien se observo en nuestra serie que el tiempo de evolucion promedio de la enfermedad se incremento con el transcurso de los años En 1950 fue de 30 meses promedio y en 1990 correspondio a 60 meses Esto refleja indirectamente mejoria en el manejo de los pacientes con tiempos de sobrevivencia mas prolongados

En las diferentes series informadas en general no se hace diferencia en cuanto a la edad de los pacientes por genero Zemfira y cols al analizar hombres con LES encontro una edad promedio de 29 6 años mientras que en los hombres de nuestra serie la misma fue de 23 5 años [15] Esta diferencia se debe al numero de pacientes ya que el estudio mencionado comprendio 120 pacientes y nuestro grupo de autopsias solamente incluyo nueve hombres

La relacion hombre mujer en nuestra serie fue 1 15 que es alta comparativamente a la informada en otros estudios en los que varian entre 1 4 a 1 11 Esto se debe tal como se

menciono anteriormente a las medicas que se aplican en la poblacion sujeta a analisis De tal forma que Hernandez-Cruz y cols en un analisis de casos y controles de pacientes con LES realizado en nuestro hospital encontraron que esta relacion correspondio a 1 37 [15]

La evaluacion de los padecimientos detectados en nuestras 147 autopsias reveio que los organos afectados fueron pulmones corazon y riñon 97 28% de los estudios posmortem presentaron diferentes lesiones pulmonares en 85 71% existio afeccion cardiaca y en 82 99% algun tipo de daño renal Estas complicaciones fueron atribuidas directamente a LES o fueron consideradas secundarias al tratamiento y/o a la inmunosupresion

La hemorragia pulmonar fue la entidad pulmonar mas frecuente en nuestro estudio ya que ocurrio en 51 74% de las autopsias con daño pulmonar Porcentaje que rebasa datos de otras publicaciones en las que se menciona que 27% de los pacientes presentaron hemorragia pulmonar mientras que en otro estudio de 20 pacientes que murieron por lupus activo solo 2 4% presentaron esta complicacion [16] En las autopsias que estudiamos algunos diagnosticos distinguieron hemorragia reciente y antigua en cambio otros solo consignaron hemorragia pulmonar El porcentaje de esta complicacion en nuestra serie nos despierta la posibilidad del sobrediagnostico de dicha entidad ya que para atribuirla especificamente a LES se requiere inmunofluorescencia y microscopia electronica [17] Sin embargo la hemorragia pulmonar en la mayor parte de las autopsias se asocio a otras alteraciones que forman parte del conjunto de lesiones producidas por LES en pulmones

La neumonitis lupica es una manifestacion poco comun que histologicamente se caracteriza por daño alveolar difuso membranas hialinas edema inflamacion intersticial y fibrosis En nuestra serie solamente se identifico en 3 4% de las autopsias Esta cifra es similar a la publicada en otros estudios aunque algunos autores la atribuyen como causa de muerte hasta en 29% de los pacientes [18]

La fibrosis pulmonar intersticial difusa en pacientes con LES tiene una frecuencia de 5% y se atribuye 1 6% de la muerte de los sujetos a esta complicacion [5] La fibrosis pulmonar localizada es la forma mas comun pero se debe descartar la posibilidad de que corresponda a una neumonia previa [19] Recordemos que la fibrosis pulmonar intersticial difusa se asocia a otras enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoide o esclerodermia En nuestro estudio encontramos en 11 (7 69%) autopsias el diagnostico de fibrosis intersticial pero sin especificar en los protocolos si esta fue difusa o localizada

Otras alteraciones que se detectaron en pulmones correspondieron a SIRPA (12.58%), trombosis reciente y antigua (18.88%) e infarto pulmonar asociado a trombosis (10.48%).

El corazon es otro organo que se afecta en la mayoria de los pacientes con LES en cualquiera de sus componentes anatomicos. La frecuencia del daño cardiovascular por LES ha sido calculada mayor a 50%. En nuestra serie de estudios posmortem 85.71% (n=126) tenian daño cardiovascular, cifra que contrasta con la informada en otras publicaciones.

La afeccion al pericardio es la manifestacion cardiovascular mas comun en LES que se presenta con una frecuencia que varia de 12% a 48%. La pericarditis asintomatica es frecuente mientras que la sintomatica ocurre solo en 25% de los pacientes. En diferentes articulos la pericarditis clinicamente diagnosticada tiene una frecuencia de 28% a diferencia de la detectada en estudios de autopsias que es de 65%. Esto nos demuestra que en mas de la mitad de los pacientes no se diagnostica clinicamente la pericarditis pese a los avances en los estudios auxiliares. Nosotros encontramos que 58.73% de los sujetos que se sometieron a autopsia tenian esta complicacion, porcentaje que concuerda con los datos informados en otros dos estudios de autopsias.[9,11] Otra manifestacion concomitante al involucro del pericardio fue hidropericardio que se encontro en 26.19% de las autopsias.

El daño al miocardio o miocarditis lupica se detecta en autopsias hasta en un tercio de los pacientes y clinicamente se diagnostica en menos de 10%. Los cambios histologicos corresponden a daño intersticial: deposito de material fibrinoide, proliferacion y degeneracion de fibroblastos e infiltrado inflamatorio linfocitario. En otros casos las alteraciones pueden ser inespecificas, tales como fibrosis multifocal del miocardio, engrosamiento de paredes vasculares e infiltrado inflamatorio perivascular. En nuestra serie encontramos miocarditis en 8.73% de las autopsias, que es un porcentaje bajo ya que se ha informado en otras series hasta en 40% al 50%.[12]

En las series de autopsias antes de 1950 el daño del endocardio valvular por LES con presencia de vegetaciones de 1 a 4 mm conocido como endocarditis de Libman-Sacks ocurria hasta en 50% de los sujetos, sin embargo estudios posteriores han demostrado esta lesion en un tercio de pacientes sometidos a estudio posmortem. Ocurre con mayor frecuencia en la valvula mitral aunque puede haber afeccion multivalvular. Otros estudios realizados en autopsias sugieren que existe relacion entre la frecuencia de esta endocarditis valvular y el uso de corticosteroides, ya que antes de la introduccion de estos

medicamentos la frecuencia era de 59% y posteriormente disminuyo a 35%. En 16 (12.69%) autopsias analizadas se encontro endocarditis de Libman-Sacks resultado que esta en acuerdo a lo informado recientemente en la literatura. La valvula mitral fue la mas frecuentemente dañada seguida en orden decreciente por la tricuspidea, pulmonar, aortica y en cinco estudios posmortem se detecto daño plurivalvular.

Actualmente la ateroesclerosis en pacientes con LES y otras enfermedades reumatologicas se investiga con enfasis principalmente por el incremento en frecuencia y su relacion con el tratamiento esteroideo por tiempos prolongados. Los estudios de autopsia han demostrado que oclusion de mas del 50% de la luz de las coronarias ocurre en 40% de los sujetos que recibieron esteroides por mas de un año.

En la homeostasis de vasos sanguineos los mecanismos inflamatorios, hormonales y otros mediadores tienen un papel importante en el desarrollo de ateroesclerosis acelerada. Recientemente se ha sugerido que a pesar de que la ateroesclerosis es primariamente un problema de regulacion lipidica, el metabolismo de colesterol y trigliceridos estan intimamente relacionados a procesos inflamatorios y hormonales. La presencia de leucocitos y celulas endoteliales en la placa de ateroesclerosis produce diversos mediadores inflamatorios y dada la naturaleza inflamatoria del LES, la elevacion de estas proteinas puede explicar la alteracion en los niveles de lipidos que contribuyen a la ateroesclerosis acelerada.[22] Se considera tambien que las hormonas sexuales tienen un rol importante en el tratamiento de la enfermedad, ya que los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria, lo que indica que los estrogenos ejercen un efecto protector.[23]

Actualmente se considera que el tratamiento en pacientes con lupus ha mejorado la sobrevivencia de los pacientes, pero con modificaciones en las complicaciones cardiovasculares. De tal forma que ahora existe incremento de hipertension arterial y de ateroesclerosis en vasos coronarios. Bulkey y Roberts al analizar 36 autopsias de pacientes tratados con esteroides encontraron que 21% de ellos tuvieron estenosis de mas del 50% de por lo menos una coronaria y en cuatro autopsias encontraron infarto de miocardio.[18] Datos que corroboraron posteriormente Haider y Roberts en un estudio de 22 autopsias con LES al detectar en 10 (45%) de ellas oclusion de mas de 75% de las coronarias.[21] En nuestra serie encontramos ateroesclerosis coronaria en 23 80% de las autopsias con afeccion cardiaca, cifra que concuerda con la informada por Bulkey y Roberts, en cambio ateroesclerosis en grandes vasos se detecto en 36 50%.

La complicacion de la ateroesclerosis coronaria es el infarto de miocardio que ocurre en 2 a 16% de los pacientes con LES. Diferentes series de autopsias y estudios clinicos han demostrado que 3 a 20% de los pacientes con lupus desarrollan infarto miocardico y como caracteristica peculiar del lupus eritematoso sistemico esta complicacion ocurre en personas jovenes [27]. Otros estudios clinicos han señalado un riesgo relativo de 5 para infarto del miocardio en estos pacientes. En las autopsias a discusion encontramos que la frecuencia de infarto al miocardio fue de 9.52% de los cuales 50% fueron infartos recientes y 50% antiguos.

La relacion de anticuerpos antifosfolipidos y enfermedad coronaria todavia es controversial. Un estudio sugiere que estos anticuerpos incrementan el riesgo de lesion coronaria, ya que de 62 pacientes que sobrevivieron al infarto miocardico 21% presentaron niveles elevados de estos anticuerpos [27]. Si esta asociacion existe no se sabe si los anticuerpos antifosfolipidos son causa de enfermedad coronaria o si corresponden a la respuesta inmune secundaria a isquemia y necrosis del miocardio.

El riñon es otro de los organos blanco principales en LES y se ha informado que 40 a 75% de los pacientes presentan nefropatia lupica al momento del diagnostico [28]. La patogenia de la nefritis lupica comprende tolerancia inmune del huesped y formacion de autoanticuerpos. Sin embargo conceptos actuales sugieren que la progresion de la enfermedad renal esta influenciada por el tipo de dano glomerular, la persistencia de anormalidades serologicas asi como por la terapia citotoxica y con corticosteroides.

Este estudio por ser retrospectivo mostro deficiencias con relacion al diagnostico de las lesiones glomerulares, ya que al respecto encontramos que los diagnosticos finales de nefritis lupica tuvieron marcada variacion en las categorias asignadas y algunos casos solo fueron descriptivos con terminos tales como esclerosis glomerular, glomerulonefritis subaguda y glomerulonefritis lupica. Esto nos demuestra que la estandarizacion de los diagnosticos finales de acuerdo a la clasificacion modificada de la OMS de nefritis lupica se debe realizar de manera rutinaria para mejorar la calidad de cualquier estudio, en este caso de la autopsia [29]. A pesar de esto, en 65 autopsias se clasificaron las glomerulopatias de acuerdo a la OMS, siendo el tipo mas frecuente el IV seguido por el V y el III. Estos resultados coinciden con los informados por Karsh y cols.

La infeccion ha sido y es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Las muertes debidas a infeccion se observan tanto temprana como tardiamente. La sobrevivencia de los pacientes con LES a partir de 1950 mejoro por los

tratamientos inmunosupresores, antibioticos, trasplante renal y dialisis. Ironicamente el uso de inmunosupresores corticosteroides, ciclofosfamida y azatioprima en estos pacientes incrementa el riesgo de infeccion. Algunos autores encontraron relacion entre el desarrollo de infeccion y el uso de ciclofosfamida mas que el de corticosteroides, mientras que otros la han relacionado a plasmaferesis. Lo importante es comprender que el control de la actividad de la enfermedad reduce el riesgo de las infecciones.

Hellmann y cols. al analizar 1103 pacientes con LES concluyeron que la infeccion fue la causa principal de muerte de 33 % de ellos, comparado con 31 % de muertes atribuidas a la actividad de la enfermedad.[15] En otras tres publicaciones encontraron porcentajes de infecciones en pacientes con LES de 21 % en 1974, 24 % entre 1985-1996 y 25 % en 1990 respectivamente. Esto nos demuestra que la frecuencia de infeccion en pacientes con LES no ha cambiado significativamente.

Series informadas en 1991 y 1996 mencionan a las infecciones como primera causa de muerte, señalando que los fallecimientos por actividad de la enfermedad y falla renal son infrecuentes. En nuestra serie, los resultados muestran una situacion inversa a lo informado en estas publicaciones, ya que existio predominio de las complicaciones por actividad.

Existen tres estudios realizados en Latinoamerica, todos con pacientes vivos y muertos. El primero por Bellomio y cols que estudiaron 366 pacientes con LES entre 1990-1998, de los que 44 (12 %) murieron, atribuyendose la muerte de mas de 50 % de los mismos a sepsis.[16] Massardo y cols de 216 pacientes estudiados durante 1970-1991, demostraron que 58 % murieron por procesos infecciosos.[5] El tercer estudio realizado por Hernandez-Cruz y cols entre los años 1955 a 1994, demostro que la infeccion fue responsable del 54 % del total de 76 muertes.[17] Vemos entonces que en estos tres estudios el porcentaje de muertes atribuibles a infecciones es mayor a 50 %. En nuestra serie, solo se menciono la causa de muerte en 78 autopsias, de las cuales 48 % fueron atribuidas a procesos infecciosos. Sin embargo, la evaluacion de las 147 autopsias revelo que las complicaciones por actividad de LES predominaron sobre las infecciones.

En nuestra serie, encontramos procesos infecciosos en 47 (31.97 %) autopsias por gemenes oportunistas, en los otros estudios posmortem la infeccion se debio a bacterias comunes y en algunos solamente se identificaron los germenes causales como bacterias. Los procesos infecciosos predominaron en pulmon con una frecuencia de 53.84% de aquellas autopsias que presentaron afeccion en este organo. En 20 autopsias existio daño

infeccioso en corazon, principalmente en el miocardio con o sin formacion de abscesos. En los riñones se detecto nefritis infecciosa en 17 autopsias, de los cuales en 13 se identificó el germen con predominio de oportunistas

Si bien el numero de pacientes con muerte temprana en nuestra serie fue mucho mayor que el de muerte tardia al analizar individualmente las complicaciones en los tres organos principalmente afectados por la enfermedad se encontraron algunas diferencias que merecen comentarse

La hipertension arterial pulmonar los procesos tromboembolicos y vasculitis con o sin capilaritis en pulmones prevalecieron en los pacientes con muerte tardia Sin embargo el porcentaje de infartos pulmonares fue casi igual entre ambos grupos a pesar de que los episodios tromboembolicos prevalecieron en el grupo II (muerte tardia) Otras complicaciones especialmente la hemorragia pulmonar las infecciones pulmonares la fibrosis y la neumonitis intersticial son eventos que determinan una evolucion mas rapida de la enfermedad y por consiguiente muerte tempranas Esto se reflejo en la mayor frecuencia de estas complicaciones en el grupo I

En relacion a complicaciones cardiacas como pericarditis hidropericardio y cardiomegalia se presentaron porcentajes similares en ambos grupos Esto no nos permitio definir alguna relacion con el evento de muerte temprana y tardia Mientras que otras complicaciones cardiovasculares como la ateroesclerosis en coronarias y grandes vasos fueron mas frecuentes en el grupo II correspondiendo a una complicacion tardia de LES que se presenta en pacientes con mayor tiempo de sobrevida y se relaciona con el tratamiento esteroideo por periodos prolongados A estos datos se suman los porcentajes de infarto de miocardio y trombos en coronarias que tambien fueron mas frecuentes en este grupo En cuanto a las complicaciones infecciosas en miocardio y endocardio no hubo diferencias numericas entre ambos grupos Esto quiza nos indica de manera indirecta que el tiempo de evolucion del LES no juega un papel importante para su presentacion

En lo que respecta a las complicaciones renales encontramos que casi todas fueron mas frecuentes tanto en numero y porcentaje en aquellas autopsias del grupo I La única complicacion que predomino en el grupo II fue trombosis en vasos renales la cual se menciona como alteracion tardia en LES Sin embargo en este grupo los infartos renales fueron infrecuentes

7. CONCLUSIONES

Un dato que difiere de otras publicaciones, en nuestra serie de autopsias, fue la relación hombre mujer de 1:15, que corresponde a una relación de genero alta comparada con otras publicaciones, aunque la misma esta sujeta a variaciones que existen en la población examinada.

Los principales organos que presentaron complicaciones de lupus eritematoso sistemico fueron pulmones, corazon y riñon. Los eventos patologicos pulmonares tuvieron un porcentaje mayor al mencionado en otras series, siendo el daño principal en este organo el de hemorragia pulmonar relacionada a la actividad de LES. En relacion a las complicaciones por inmunosupresion y/o tratamiento de la enfermedad, las infecciones se presentaron en 53.84% de las autopsias, de las que en 25 autopsias se identificaron gérmenes oportunistas.

Afeccion cardiovascular ocurrio en 85.71% de las autopsias. Las lesiones observadas fueron, principalmente pericarditis, hidropericardio y cardiomegalia. Ademas como parte de la actividad del LES se identifico lesion valvular predominantemente en la valvula mitral. En este organo los procesos infecciosos correspondieron a endocarditis y miocarditis, con predominio de gérmenes oportunistas.

La ateroesclerosis en grandes vasos y coronarias, se presento en 36.50% y 23.80% respectivamente, y como dato relevante esta complicacion prevaleció en el grupo de sujetos con muerte tardia.

El daño glomerular por actividad del LES se reflejo en diferetes tipos de glomerulonefritis, principalmente tipo IV de la OMS. Resultado que no difiere a lo informado en otras series de autopsias. Complicaciones renales infecciosas no fueron muy frecuentes, presentandose en 32.78%.

De los 78 protocolos de autopsia en los que se menciono la probable causa de muerte, los porcentajes de muertes atribuidas a infecciones fueron muy similares a las producidas por actividad de la enfermedad.

No encontramos complicaciones que tuvieran relacion directa y de manera significativa, con el evento de muerte temprana o tardia. Sin embargo, en los sujetos que fallecieron tardiamente se encontro ateroesclerosis como complicacion mas frecuente.

Referencias

1 Wakamatsu M Inada K Tsutsumi Y Mixed connective tissue disease complicated by pneumatosis cystoides intestinalis and malabsorption syndrome case report and literature review Pathol Inter 1995 45(11) 875-878

2 Langley RL Treadwell EL Cardiac tamponade and pericardial disorders in connective tissue diseases case report and literature review J Natl Med Assoc 1994 86 149-153

3 Inaoa Y Tanaka Y Saito K et al A case of mixed connective tissue disease with microscopic polyarteritis nodosa associated with perinuclear-antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane Nihon-Tinsho-Meneki-Gakkai-Kaishi 1999 22(5) 342-347

4 Mikami Y Sawai T Pulmonary hypertension in autopsy cases of mixed connective tissue disease Ryumachi 1993 33 117-124

5 Trager J Ward M Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus Current Opinion in Rheumatology 2001 13 345-351

6 Abu-Shakra M Urowitz MB Gladman DD et al Mortality studies in systemic lupus erythematosus Results from a Single Center I Causes of Death J Rheumatol 1995 22 1259-1264

7 Karsh J Klippel JH Balow JE et al Mortality in lupus nephritis Arthritis Rheum 1979 2 764-769

8 Rosner S Ginzler EM Diamond HS et al A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus II Causes of Death Arthritis Rheum 1982 25 612-617

9 Massardo L Martinez ME Jacobelli S et al Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum 1994 24(1) 1-12

10 Hernandez-Cruz B Tapia N Villa-Romero AR Reyes E et al Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus A case-control study in a tertiary care center in Mexico City Clinical and Experimental Rheumatol 2001 395-401

11 Iriya SM Capelozzi VL Calich I et al Causes of death in patients with Systemic Lupus Erythematosus in Sao Paulo Brazil A Study of 113 autopsies Arch Intern Med 2002 161 (12) 1557

12 Koh E Seow A Leong K et al SLE mortality in an oriental population Lupus 1997 6 27-31

13 Ward MM Pyun E Studenski S Causes of death in systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum 1995 38(10) 1492-1499

14 Petri M Infection in Systemic Lupus Erythematosus Rheumatic Disease Clinics of North

America 1998. 24(2) 423-156
15 Hellmann DB. Petri M. Whiting-O'Keefe Q. Fatal Infections in Systemic Lupus Erythematosus The Role of Opportunistic Organism Medicine 1987. 66(5) 341-348
16 Ginzler E. Diamond H. Kaplan D et al Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum 1978. 21(1) 37-44
17 Cervera R Khamashta M Font J et al Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 5-Year Period A Multicenter Prospective Study or 1 000 Patients Medidine 1999 78 167-175
18 Bulkley BH Roberts WC The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced by corticosteroid therapy A study of 36 necropsy patients Am J Med 1975. 58 243-264
19 Aranow C and Ginzler EM Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus Lupus 2000 9 166-169
20 Urowitz MB Gladman DD Accelerated atheroma in lupus-background Lupus 2000 9 161-165
21 Halder YS Roberts WC Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 year Am J Medicine 1981 70 775-781
22 Moder KG Miller TD Tazelaar HD Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Mayo Clin Proc 1999 74 275-284
23 Antonovych TT Pathology of Systemic Lupus Erythematosus AFIP Whasintong 1995
24 Harisdangkul V Nilganuwonge S Rochkold L Cause of Death in Systemic Lupus Erythematosus A Pattern Based on Age at Onset South Med J 1987 80(10) 1249-1253
25 Alekberova Z Survival Pattern of 120 males with Systemic Lupus Erythematosus The Journal of Rheumatology 1990 17 856-857
26 Bellomio V Spindler A Lucero E et al Systemic lupus erythematosus mortality and survival in Argentina A multicenter study Lupus 2000 9 377-381
27 Doherty NE Siegel RJ Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus Am Heart J 1985 110 1257-1265
28 Merrill JT Regulation of the vasculature clues from lupus Current Opinion in Rheumatology 2002 14 504-509
29 Striker G Striker LJ D'agati V The renal biopsy Major problems in pathology Third edition Philadelphia Pensylvania 1997