



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

“CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV OMS, ISN/RPS”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. CARMEN ALFARO CRUZ



ASESOR: DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV OMS, ISN/RPS”**

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

DR. ALFONSO LUIS GONZÁLEZ SÁNCHEZ
Profesor Adjunto del curso de Postgrado en Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. CARMEN ALFARO CRUZ
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo del protocolo:
2006-3501-8

ÍNDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ABSTRACT	5
III.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
IV.	OBJETIVOS	13
V.	SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	14
VI.	RESULTADOS	15
VII.	DISCUSION	18
VIII.	CONCLUSIONES	21
IX.	ANEXOS	22
X.	BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN

Introducción: La nefritis lúpica (NL) es la causa mayor de morbi-mortalidad en el LES (lupus eritematoso sistémico), la variedad proliferativa difusa es la más activa y severa.

Objetivo: Establecer asociación entre índices de actividad y cronicidad en la biopsia renal, con la función renal de pacientes con NL clase IV de la OMS, ISN/RPS (Sociedad Internacional de Nefrología y de Patología Renal) al diagnóstico, 6 y 12 meses de seguimiento.

Métodos: Diseño: retrospectivo de datos demográficos, tratamiento, recaídas y datos bioquímicos de pacientes con diagnóstico de LES y biopsia renal con NL IV del 2001 al 2005.

Análisis estadístico: rho Spearman, Kaplan Meyer, estadística descriptiva.

Resultados: 51 pacientes, 78% mujeres y 21% varones. La manifestación de LES mas frecuente fue mucocutánea (77%) seguida de la hematológica (63%). En el área renal se manifestó con hematuria (79%), síndrome nefrítico (43%) y nefrótico (39%).Se obtuvo asociación de 0.626 ($p=0.001$) entre la creatinina sérica a los 12 meses con el índice de cronicidad, y de 0.580, 0.585 ($p=.001$) para la creatinina sérica basal con respecto a la fibrosis intersticial y la atrofia tubular respectivamente.

Conclusiones: El índice de cronicidad es el marcador histológico más importante para la evaluación de la función renal en el diagnóstico inicial y a los 12 meses. La severidad la fibrosis intersticial y la atrofia tubular son predictores de la función renal.

Palabras Clave: Glomerulonefritis proliferativa, índice de cronicidad y actividad.

ABSTRACT

Background: Lupus nephritis (LN) is the major cause of morbid-mortality in systemic lupus erithematosus (SLE), being proliferative glomerulonephritis the most severe class.

Objective: We sought the association between indices of chronicity and activity with renal function in patients with LN class IV OMS, ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Society of Renal Pathology) during diagnostic, 6 and 12 months of follow up.

Methods: Retrospective analysis of demographics, treatment, relapse and seric values of patients with SLE and renal biopsy with LN class IV were analyzed from period 2001 to 2005.

Statistical Analyses: Rho Spearman, Kaplan Meyer, descriptive statistic.

Results: We included 51 patients, 78% women and 21% men. The extrarrenal site most affected was cutaneous (77%) and hematologic (63%). While hematuria was the most frequent sign (79%) followed by nephritic (43%) and nephrotic sundrome (39%). Spearman rho coefficient was used to establish correlation. We obtained association of 0.626 ($p=0.0001$) between serum creatinine at 12 months and index chronicity, 0.580 and 0.585 ($p= 0.001$) for basal creatinine toward interstitial fibrosis and tubular atrophy, respectively.

Conclusion: The chronicity index is the most important histologic marker for evaluating renal function during initial diagnostic and at 12 months of follow up. The severity of the interstitial changes and the tubular atrophy are suggests and predictors of renal function.

Key words: Proliferative Glomerulonephritis, chronicity and activity.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja manifestada por la producción de anticuerpos con especificidad para una variedad amplia de auto-anticuerpos contra ácidos nucleicos, típicamente de doble cadena (ds) de DNA y sus proteínas asociadas¹. Los auto-anticuerpos de LES dirigen el daño a órganos directamente mediante la unión a tejidos del huésped y por la formación de complejos inmunes que se depositan en los tejidos vasculares y activan las células del sistema inmune. Los órganos comúnmente afectados incluyen piel, riñón, articulaciones, pulmón, elementos sanguíneos, y sistema nervioso central (SNC).

De los pacientes con LES, un 25 a 50% presentarán anomalías urinarias o de la función renal de manera temprana en el curso de su enfermedad, incluso 60% de los adultos y 80% de los niños desarrollarán anomalías renales posteriormente.¹ En mayores de 50 años al momento del diagnóstico, menos del 5% poseen nefritis inicialmente. La característica predominante de la nefritis lúpica (NL) es la proteinuria, presente en el 100% de los pacientes y comúnmente llevando a un síndrome nefrótico.

La afectación renal es la causa mayor de morbilidad y mortalidad en el LES. Consecuentemente, en algunos centros, las biopsias renales se realizan en todos los pacientes con LES y los hallazgos morfológicos son usados como guía para el tratamiento y el pronóstico. En otros centros, estos últimos son basados solamente en la evaluación clínica de la función renal¹.

La biopsia renal en la nefritis lúpica es una herramienta de gran valor ya que la información obtenida en esta, facilita la evaluación y el manejo del paciente. Permite confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica y se realiza por varias razones: Primero, los hallazgos histológicos pueden cambiar con el tiempo. Los estudios apoyan que la incidencia de la conversión de una clase a otra de la OMS es alta¹. En segundo lugar, algunos pacientes con nefritis lúpica pueden no mostrar anomalías de la

función renal; sin embargo ante la evaluación histológica, podrían mostrar involucro renal². Tercera, la revisión cualitativa de la biopsia renal mediante la clasificación de la OMS indica al clínico si un paciente deberá recibir esteroide y/o citotóxico y determina por último el pronóstico de la función renal.

Los pacientes con nefritis lúpica variedad proliferativa difusa (NLPD) tienen la presentación renal clínica más activa y severa. No es sorprendente que este grupo constituya el porcentaje más grande de pacientes en las de series clínicas de NL severa basadas en las biopsias renales¹⁸.

La proteinuria es universal, y hasta el 50% de los pacientes presenta síndrome nefrótico inicial o manifestado en etapas posteriores. La hematuria ocurre en grados variables en el 80 a 90% de los pacientes, con detección de cilindros eritrocitarios en asociación a leucocituria en casos muy activos. Entre el 30 y 40% de los pacientes presentan hipertensión el momento del diagnóstico⁴. La insuficiencia renal de varios grados de severidad es detectada en más del 50% de los pacientes mediante la determinación del filtrado glomerular renal (FGR). Los estudios serológicos positivos para LES indican actividad en el 50 a 90% de los casos⁵ ANA (anticuerpo anti-nucleares) son detectables en >95% de los pacientes, pero anti-DNA es menos frecuente. Niveles séricos de C3 y C4 se encuentran reducidos aproximadamente en dos tercios de los casos.

En la nefritis lúpica el aspecto de los glomérulos es muy variable: desde anormalidades mínimas a proliferación intracapilar difusa y global con proliferación extracapilar (semilunas) y engrosamiento de las paredes capilares. Una variedad de lesiones histológicas han sido descritas en la nefritis lúpica, la más común es los depósitos de complejos inmunes en las paredes capilares y/o en el mesangio; otras lesiones incluyen las “asas de alambre” que se caracterizan por paredes capilares gruesas debido al depósito de complejos inmunes en el espacio subendotelial, “trombos hialinos” que no corresponden a verdaderos trombos intracapilares, estos “trombos” corresponden a depósitos de complejos inmunes en el espacio subendotelial y cuando son muy grandes se proyectan a la luz

capilar^{11,2}. La única lesión que es probablemente patognomónica de la nefritis lúpica es el cuerpo hematoxilínico⁷.

El sistema de clasificación de la OMS ha probado su utilidad como guía pronóstica y terapéutica en una serie de estudio³. Los investigadores también han encontrado su utilidad para estatificar las biopsias en base a las características de actividad (lesiones potencialmente reversibles) y cronicidad (lesiones irreversibles). El sistema de índices de cronicidad y actividad desarrollado por investigadores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), es ampliamente utilizado.

Austin et al^{3,4} fueron los primeros en estudiar biopsias renales de 102 pacientes con lupus, los Índices de Actividad (IA), especialmente las semilunas celulares y la necrosis fibrinoide, fueron los parámetros de mayor valor predictivo en la progresión de la insuficiencia renal sobre otros marcadores histológicos individuales de los IA. Además, los Índices de Cronicidad (IC) y sus características histológicas individuales, especialmente la atrofia tubular, fueron predictivos en el desarrollo de la insuficiencia renal terminal. Los IC son útiles en la predicción del estadio de la función renal así como la respuesta inmunosupresora según el estudio de Carette et al³. Balow et al⁴ describieron que los pacientes sometidos solamente a tratamiento esteroideo tuvieron un incremento en los IC en biopsias iterativas en comparación con aquellos pacientes que recibieron además tratamiento con citotóxico, por lo que se reduce la probabilidad de daño renal crónico terminal en la nefritis lúpica.

Sin embargo aún no existen estudios concluyentes sobre el valor pronóstico de los índices de cronicidad y actividad en las biopsias renales.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la nefritis lúpica fue formulada por primera vez en 1974. Fue revisada y ampliada por la Sociedad Internacional de estudio de las Enfermedades Renales en niños (ISKDC) en 1982 y la versión modificada fue publicada en 1995³. Es un sistema práctico y ampliamente aceptado para clasificar las lesiones renales observadas en

biopsias de pacientes con nefritis lúpica. Este esquema utiliza información obtenida por el examen de la biopsia al microscopio de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica¹³.

El grupo de trabajo en la clasificación de la nefritis lúpica compuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología y por la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS), basado en la clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1982, proponen que la clase I y II sea utilizada solo para compromiso mesangial (clase I con depósitos inmunes mesangiales con hiper celularidad mesangial; clase II con depósitos inmunes mesangiales con hiper celularidad mesangial); clase III para la glomerulonefritis focal (compromiso de menos del 50% del número total de glomérulos) con subdivisiones para lesiones activas y escleróticas. Clase IV para la glomerulonefritis difusa (compromiso de más del 50% del número total de glomérulos) con compromiso segmentario (clase IV-S) ó global (clase IV-G) y también con subdivisiones para lesiones activas y escleróticas; clase V para la nefritis lúpica membranosa; y clase VI para lesiones esclerosantes avanzadas³.

El diagnóstico debe incluir las lesiones vasculares y túbulo-intersticiales. Los autores consideran que una de las principales ventajas de esta reciente revisión de la clasificación es que proporciona una clara descripción de las lesiones y clases de la nefritis lúpica que permite una mejor comprensión y establece una base para futuros estudios clínico-patológicos.

Con el propósito de ordenar los hallazgos patogénicos y clínico-patológicos que se habían acumulado desde las modificaciones en 1982 y 1995 a partir de la clasificación original de la OMS de 1974, y para eliminar las inconsistencias y ambigüedades, se propuso una nueva clasificación¹⁴ que se describe en el **anexo I**, que es la actualmente empleada en biopsias renales.

Se han descrito marcadores bioquímicos objetivos y determinaciones de la función renal que han sido establecidos como criterios de remisión en la NLPD propuestos por el Colegio Americano de Reumatología³.

VASCULITIS EN LA NEFRITIS LÚPICA

Las lesiones vasculares son comúnmente encontradas en las biopsias renales de pacientes con LES y presentan una variedad de formas morfológicas³. Ocurren más frecuentemente en el grupo de nefritis proliferativa difusa, en alrededor del 50% de los casos¹⁸. Las lesiones vasculares en la NL incluyen: depósitos de complejos inmunes no complicados, vasculopatía necrosante no inflamatoria (vasculopatía lúpica), vasculopatía trombótica (asociada a síndrome urémico hemolítico -HUS-, asociado a anticuerpos antifosfolípidos y asociados a esclerodermia/enfermedad mixta del tejido conectivo), vasculitis con inflamación, microangiopatía trombótica, vasculitis necrotizante (tipo Poliarteritis Nodosa) arterioloesclerosis y arterioesclerosis^{3,4}.

Aunque las lesiones vasculares de la NL no están consideradas dentro de la clasificación de la OMS, las lesiones vasculares activas tienen gran importancia en la actividad de la nefritis y las lesiones vasculares crónicas en la progresión del daño renal.

La hipertensión arterial severa frecuentemente exagera los cambios vasculares. En los pacientes con hipertensión arterial es frecuente la arterioloesclerosis caracterizada por engrosamiento de la túnica íntima y de la muscular. En ocasiones se puede presentar la arterioloesclerosis hialina caracterizada por la presencia de un material eosinófilo homogéneo en sus paredes con reemplazo del músculo liso por tejido fibroso¹⁸.

Klemperer reportó una alta incidencia de las lesiones vasculares renales en su estudio de LES basado en autopsias. Las lesiones involucraban predominantemente arterias pequeñas y arteriolas con alteración fibrinoide de la íntima y el subendotelio³.

En un estudio italiano de 285 pacientes con NL de 20 centros de nefrología, las lesiones vasculares renales fueron encontradas en 79 casos (27.7%) e incluían vasculopatía lúpica (27 casos), HUS/púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o lesiones malignas hipertensivas (24 casos),

vasculitis (8 casos) y arteriosclerosis y arterioloesclerosis (20 casos)³. Las lesiones renales vasculares fueron asociadas a una alta tasa de progresión de la falla renal. La tasa de supervivencia renal a los 5 y 10 años fue de 74.3% y 58% respectivamente, para pacientes con lesiones renales vasculares, en comparación con 89.6% y 85.9% para aquéllos sin lesiones vasculares renales²⁰. La mayoría de estudios están de acuerdo en que la presencia de lesiones vasculares renales del tipo trombótico, necrotizante y vasculítico afecta adversamente el curso de la función renal¹⁸.

VASCULOPATÍA POR SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

En 1986 Hughes et al³ describieron un síndrome clínico con trombosis arterial y venosa, recurrencia de pérdida fetal, asociado a anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) que denominaron síndrome antifosfolípido (SAF). (Anexo III). Es una enfermedad crónica vasclusiva con episodios de trombosis aguda que puede involucrar todos los órganos. Puede ser primario o secundario; el segundo tipo ligado históricamente al LES. Fue en el LES con el SAF que la frecuencia de complicaciones trombóticas intrarenales se describió por primera vez³. En todas las diferentes nefropatías asociadas a SAF, la dificultad ha estribado en establecer la especificidad de la lesión renal observada en la biopsia, y distinguir aquéllas relacionados a SAF de las relacionadas a la enfermedad subyacente, específicamente en LES. La nefropatía asociada a SAF (NASF) se manifiesta clínicamente por un síndrome de nefropatía asociada a hipertensión, insuficiencia aguda o crónica (87%), proteinuria y hematuria intermitente en la mayoría de los pacientes⁵.

Por lo tanto en conclusión sostenemos que el pronóstico de la NL además de estar basado en los índices de actividad y cronicidad tradicionalmente valorados en las biopsias renales se debe tomar en cuenta el grado de afección vascular de pequeños vasos renales, lo cual existen datos en la literatura que sugieren que existe una alta frecuencia de vasculopatía lúpica que a su vez puede conducir de un deterioro progresivo a la insuficiencia renal progresiva terminal.

OBJETIVOS DE TRABAJO:

General.

Determinar y comparar los índices de actividad y cronicidad así como la presencia o ausencia de vasculopatía con la función renal de los pacientes con nefritis lúpica IV NL IV de la OMS, ISN/RPS al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de seguimiento en pacientes con LES en el periodo comprendido de 2001-2005 del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Particulares.

Determinar y comparar los **índices de actividad** renal determinada en la biopsia renal de pacientes con NL IV de la OMS, ISN/RPS con la función renal, proteinuria, consumo de complemento, anticuerpos séricos, sedimento urinario, alteraciones renales ecográficas al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Determinar y comparar los **índices de cronicidad** renal (determinado en la biopsia renal de pacientes con NL IV de la OMS, ISN/RPS) con la función renal, proteinuria, consumo de complemento, anticuerpos séricos, sedimento urinario, alteraciones renales ecográficas al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Determinar y comparar la **vasculopatía lúpica** renal no asociada a SAF (determinada en la biopsia renal de pacientes con NL IV de la OMS, ISN/RPS) con la función renal, proteinuria, consumo de complemento, anticuerpos séricos, sedimento urinario, alteraciones renales ecográficas al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño. Cohorte descriptiva retrospectiva.

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del servicio de Nefrología Reumatología y Medicina Interna, del periodo comprendido entre los años 2001-2005; de los pacientes que se les realizó biopsia renal.

Se recabaron los datos: edad, sexo, fecha de diagnóstico, sistemas afectados por actividad de LES, ultrasonido renal. Así como los datos bioquímicos que incluyen: C₄, C₃, inmunoglobulinas, albuminuria de 24 hrs, volumen urinario, urea sérica, albúmina, colesterol, triglicéridos, biometría hemática, inmunológicos y VSG.

Análisis de los datos:

Estadística descriptiva, la asociación se calculó mediante el coeficiente de correlación rho de Spearman. La supervivencia con curvas de Kaplan Meyer.

RESULTADOS

Se estudiaron 139 expedientes, se excluyeron 88 por los siguientes motivos: 42 expedientes por no ser localizado en el archivo clínico, 17 por material insuficiente para revisión histopatológica, 14 por falta de seguimiento, 10 por poseer diagnóstico concomitante de SAF primario o secundario a LES, y 5 por diagnóstico de enfermedad renal primaria diferente de LES .

La muestra se constituyó con 51 expedientes; de ellos, 11 fueron hombres (21.6%) y 40 mujeres (78.4%).

La manifestación clínica extra renal de LES más frecuente en esta serie fue a nivel mucocutáneo (77.1%), seguido del hematológico (63.2%).

En el 82.4% de los casos, el tratamiento de inducción fue con metilprednisolona y ciclofosfamida y en el 43.1% el tratamiento de mantenimiento fue con prednisona y ciclofosfamida.

Al momento del diagnóstico de la NL la hematuria aislada fue el signo de enfermedad renal más frecuente (79.8%), seguido de los síndromes nefrítico (43.3%) y nefrótico (39.4%).

El 78.4% (n=40) presentó hipertensión, el 19.6% (n=10) requirió al menos una sesión de hemodiálisis y el 13.7% (n=7) sufrió recaída renal.

4 pacientes presentaron daño renal irreversible a pesar del tratamiento, por lo que fue necesario administrar terapia sustitutiva en 2 casos diálisis peritoneal crónica y 2 hemodiálisis crónica.

En dos pacientes se decidió tratar con plasmaféresis por actividad lúpica pulmonar.

La mortalidad fue del 7.8% (n=4) por incremento en la actividad lúpica asociado con proceso infeccioso grave y uno por sepsis.

Sólo en 4 biopsias se realizó inmunofluorescencia, siendo positiva para LES.

Por lo que se refiere a cambios vasculares no asociados a SAF, solamente en un caso observamos la presencia de vasculitis lúpica y dos con microangiopatía trombótica.

Se realizó la Prueba no paramétrica Correlación de Spearman para establecer asociación clínico histopatológica encontrándose una clara asociación entre la clasificación de la nefritis lúpica de la OMS y la reciente clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) $\rho = 0.404$ $p < 0.05$, así como fuerte asociación entre el índice de cronicidad con el grado de fibrosis y atrofia tubular $\rho = 0.653, 0.563$ $p < 0.01$ respectivamente y también con la función renal evaluada con creatinina sérica al año del diagnóstico $\rho = 0.626$ $p < 0.001$. **Tabla No. 1**

Finalmente existió correlación entre el comportamiento clínico durante 12 meses entre los valores de albúmina en orina de 24 hrs y albúmina sérica $\rho = 0.726$ $p < 0.01$.

La sobrevida de los pacientes con lupus eritematoso sistémico a 12 meses del diagnóstico fue de 94.0%. **Graficas 2-7**

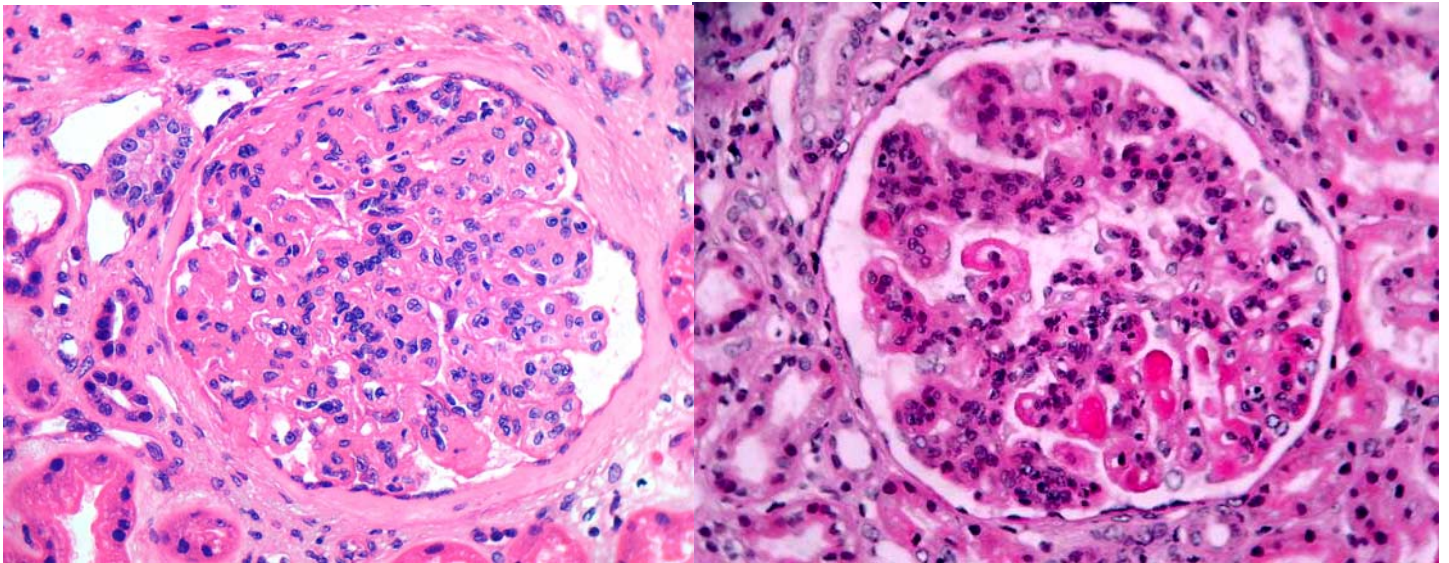


Figura no. 1 y 2. Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa Clase IV de la Clasificación de la OMS modificada. El glomérulo de la derecha con asas de alambre, "trombos hialinos" y exudado de leucocitos polimorfonucleares. (Tinción H.E.).

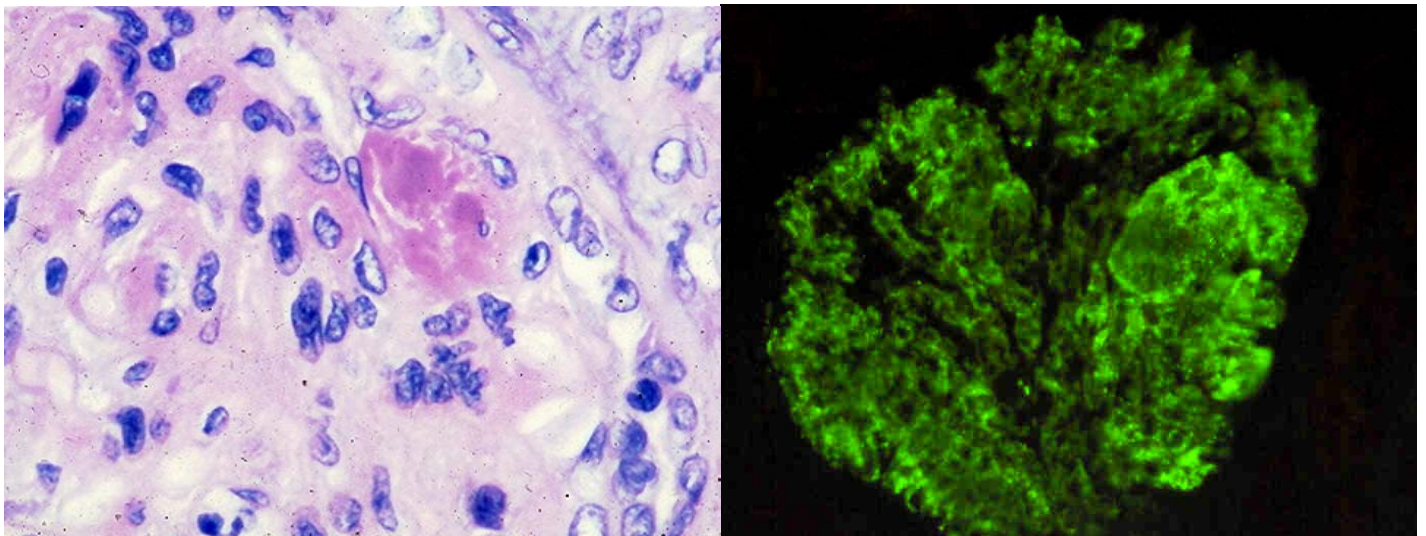


Figura no. 3 Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa clase IV de la OMS modificada. Glomérulos con cuerpos hematoxilínicos. Tinción H.E.

Figura no. 4. Glomerulonefritis lúpica difusa Clase IV Clasificación de la OMS modificada. Inmunofluorescencia con anticuerpos anti-IgG positivos de manera difusa en paredes capilares y mesangio.

DISCUSIÓN:

La nefritis lúpica (NL) constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en LES¹. La enfermedad por si misma y los fármacos inmunosupresores empleados en la terapéutica modifican de manera importante la morbi-mortalidad.

El curso de la nefritis lúpica es muy variable, por tanto es importante la selección y la modificación de la estrategia terapéutica en los casos donde se identifique el riesgo de progresión a la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y aquellos que se beneficiarán al máximo de los fármacos potencialmente tóxicos que se encuentran disponibles.

En nuestra revisión, encontramos que la hematuria y el síndrome nefrítico fueron las principales manifestaciones de actividad lúpica a nivel renal.

Aunque también observamos que puede manifestarse como daño renal agudo, desencadenada por glomerulonefritis o a una nefritis túbulo-intersticial aguda; esta última puede deberse a depósito de complejos inmunes en la membrana basal tubular o en el intersticio.

En el LES la severidad de la enfermedad, la asociación entre el cuadro clínico y la respuesta al tratamiento varía ampliamente entre los pacientes. Lo cual condiciona un reto para establecer el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

El diagnóstico de la nefritis lúpica requiere de la correlación de las alteraciones histológicas en el riñón con los datos clínicos y de laboratorio del paciente, lo que permite un tratamiento individualizado y presupone el pronóstico del daño renal.

Baldwin sugiere trazar las correlaciones entre los hallazgos histopatológicos encontrados en biopsias renales y el curso clínico del LES^{ii,iii}.

Maroger et al^{iv} encontró que el pronóstico es menos favorable en aquellos con lesiones esclerosantes, a pesar de que otros no han encontrado diferencia en el pronóstico entre las variedades histológicas de la nefritis lúpica^{v,vi}.

Las clasificaciones histológicas no contemplan las lesiones vasculares, y dada su asociación a síndromes clínicos; la importancia de su descripción y búsqueda de la correlación con el pronóstico del curso clínico de la nefropatía lúpica no ha sido establecida.

Sin embargo en nuestro estudio la frecuencia de vasculopatía lúpica no asociada a SAF fue muy baja (5.8%), en comparación con el estudio de Nochy et alⁱ^{Error! Marcador no definido.} quien encontró que la NSAF en el curso de LES tenían una frecuencia del 63%.

En nuestra serie encontramos que las alteraciones histológicas de pronóstico adverso incluyeron: la atrofia tubular, el grado de fibrosis y el índice de cronicidad; ya que estos cambios morfológicos guardan estrecha asociación con el comportamiento de la función renal evaluado mediante creatinina y albúmina sérica, similar a lo publicado en la literatura mundial^{vii,viii}.

Es importante reconocer que la enfermedad renal en el lupus eritematoso sistémico es una de las principales causas de mortalidad; actualmente con los adelantos en el tratamiento, la supervivencia ha mejorado puede ser mayor al 90% y la función renal se conserva en la mayoría de los pacientes como se demuestra en este trabajo.

Existe una clara correlación entre el comportamiento clínico y los valores de albúmina en orina de 24 hrs, albúmina y creatinina sérica a los 12 meses, lo que es de gran utilidad en los sujetos bajo tratamiento para la nefritis lúpica.

Los índices de cronicidad mostraron valor pronóstico en la NLPD al momento del diagnóstico histopatológico en nuestro estudio.

La clasificación de la nefritis lúpica de la OMS y de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal es útil para conocer el riesgo de los pacientes a la progresión de la enfermedad renal. **¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.**

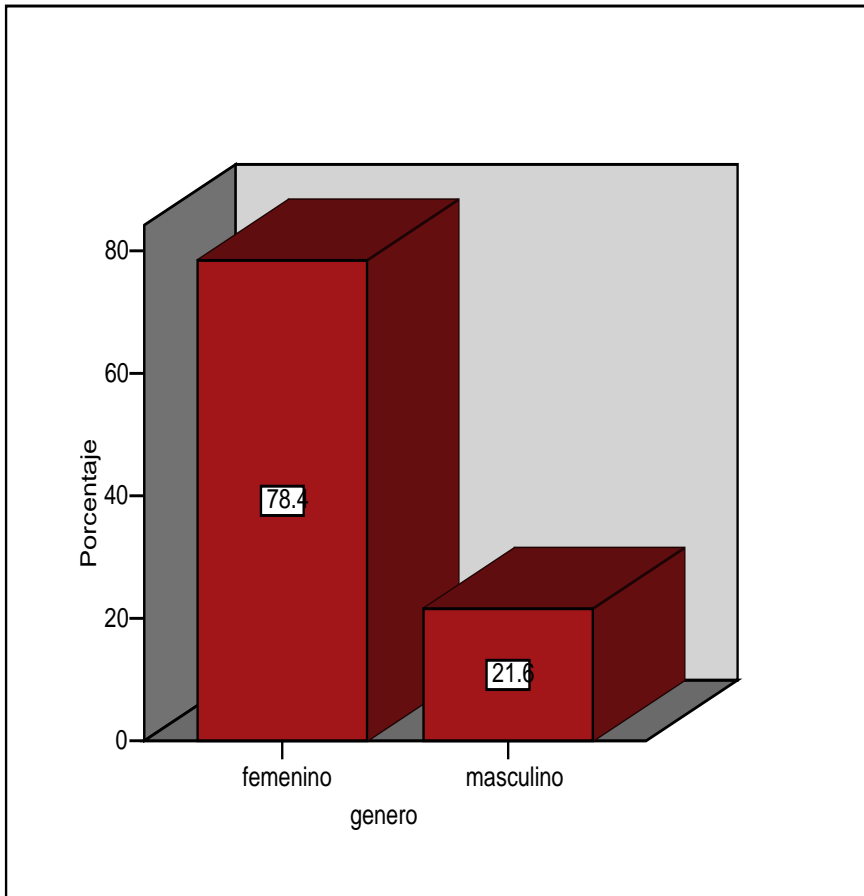
CONCLUSIONES

El índice de cronicidad es el marcador histológico más importante para la evaluación de la función renal al momento del diagnóstico y para el seguimiento a los 12 meses. Con marcadores bioquímicos habituales podemos hacer un seguimiento de la eficacia terapéutica. La severidad de los cambios fibróticos intersticiales y la atrofia tubular sugieren la respuesta al tratamiento así como también podrán ser utilizados como predictores del pronóstico de la función renal.

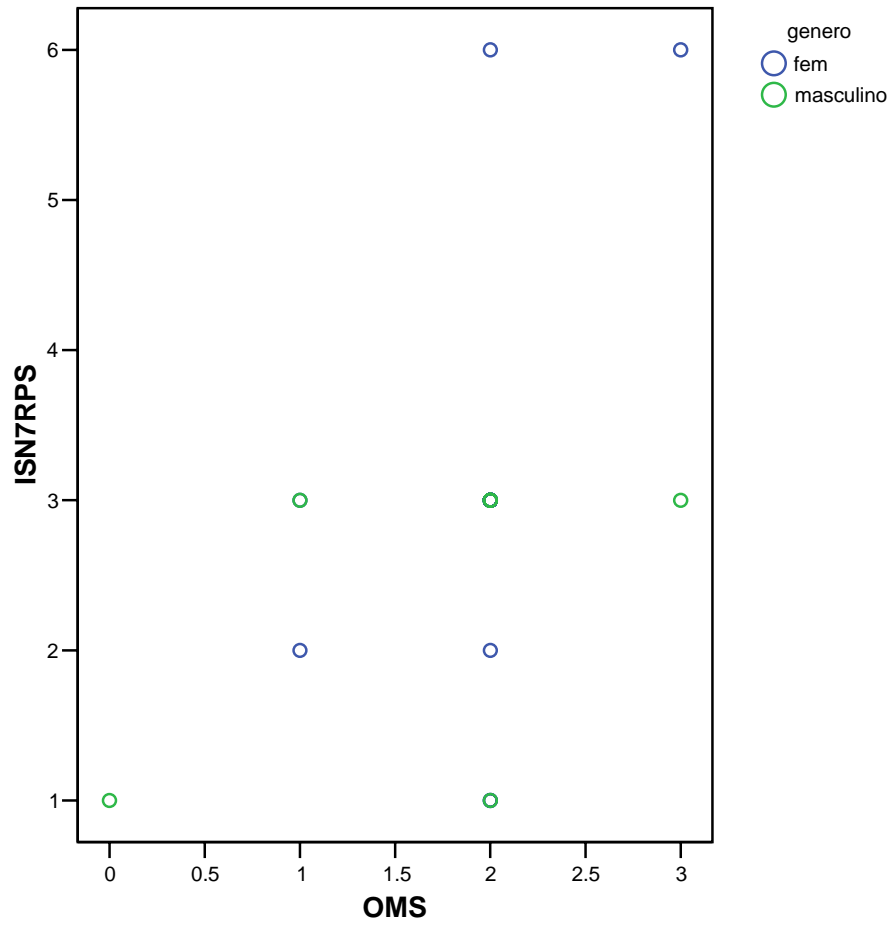
ANEXOS. TABLA No. 1 Correlación de Spearman

VARIABLES	INDICE DE CRONICIDAD	ISN/RPS	HPOMS	FIBROSIS	ATROFIA	ALBUMINA 12 MESES	ALBUMINA 24 MESES	CREATININA 12 MESES	ALBUMINURIA 24 MESES
INDICE CRONICIDAD	1.000	.339	.226	.653**	.563**	.227	.221	.627	.376
ISN/RPS	.339	1.000	.404*	.433*	.142	.150	.74	.064	.194
OMS	.226	.404*	1.000	.312	.426**	.256	.264	.004	.278
FIBROSIS	.653**	.433*	.312	1.000	.545**	.225	.014	.519**	.182
ATROFIA	.563**	.42	.426**	.545**	1.000	.200	.188	.500**	.127
ALBUMINURIA 12 MESES	.227	.150	.256	.225	.200	1.000	.726**	.264	.613**
ALBUMINURIA 24 MESE	.221	.174	.264	.014	.188	.726**	1.000	.261	.726
CREATININA SERICA 12 MESES	.627	.064	.004	.519**	.500**	.264	.261	1.000	.236
ALBUMINA SERICA 24 MESES	.376	.194	.278	.182	.127	.613**	.726**	.236	1.000

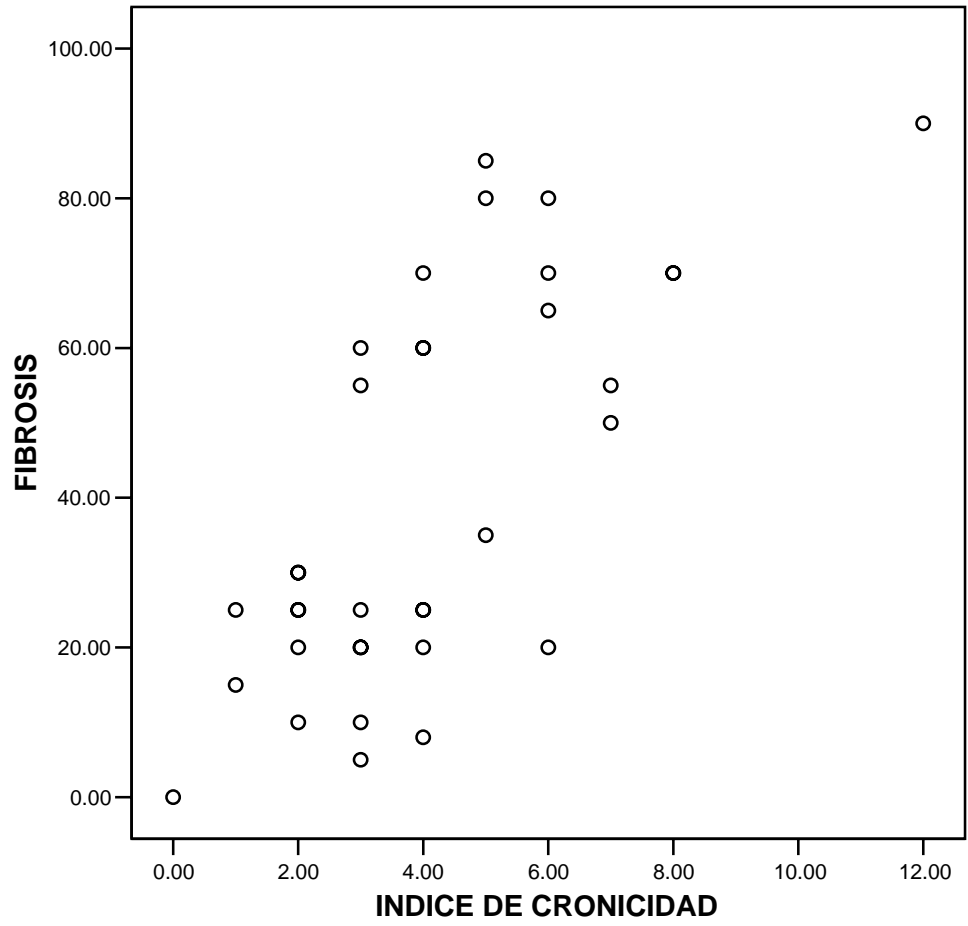
Género



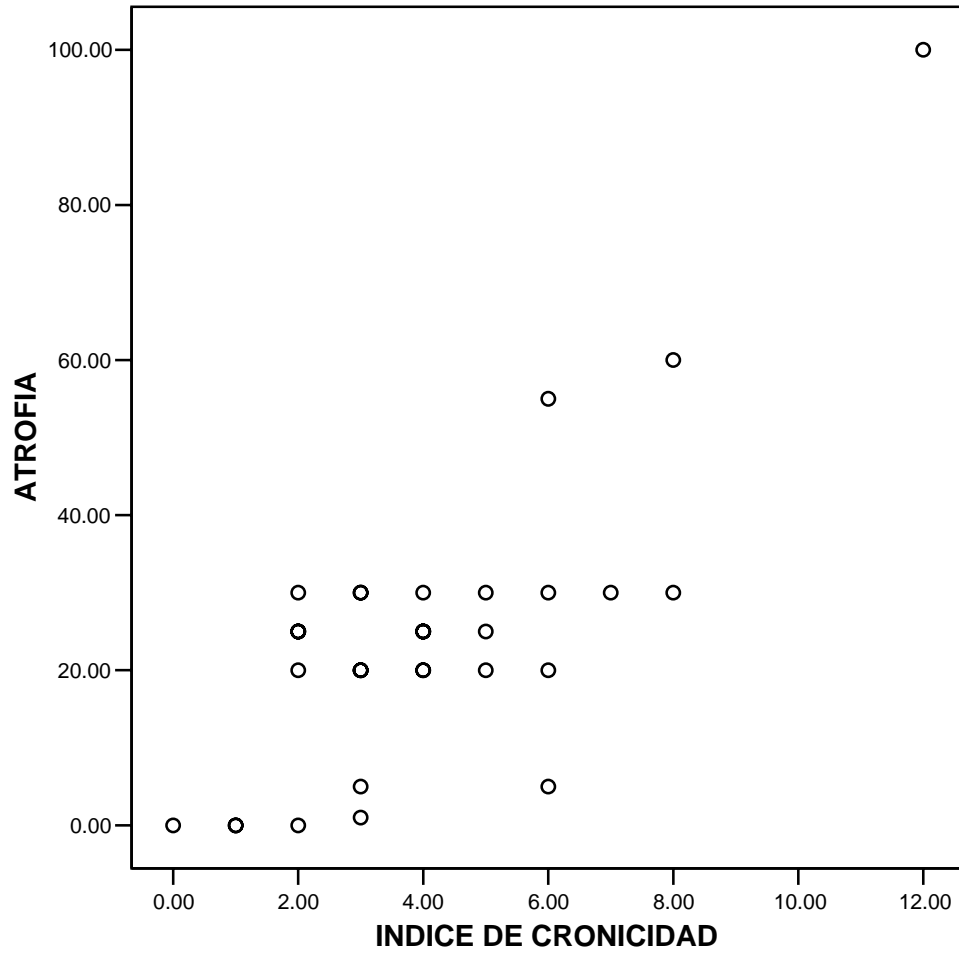
Grafica No. 1



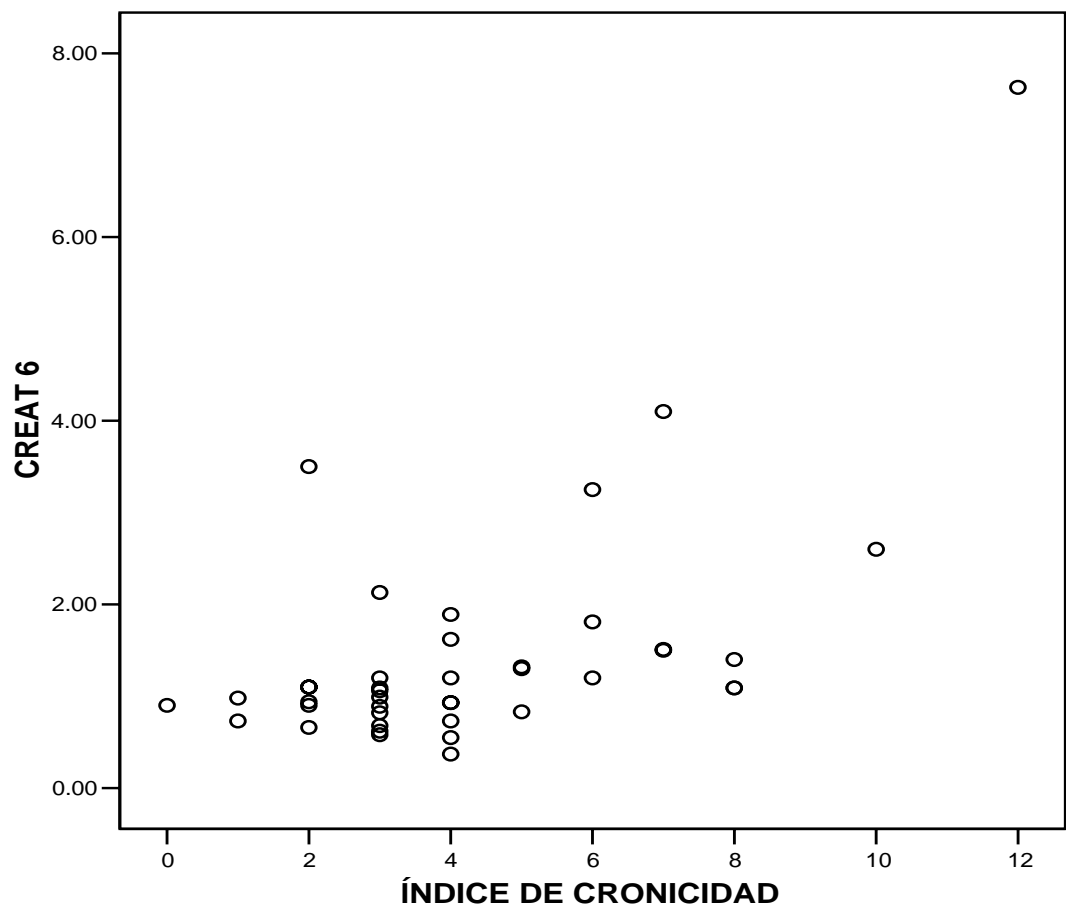
Gráfica No. 2



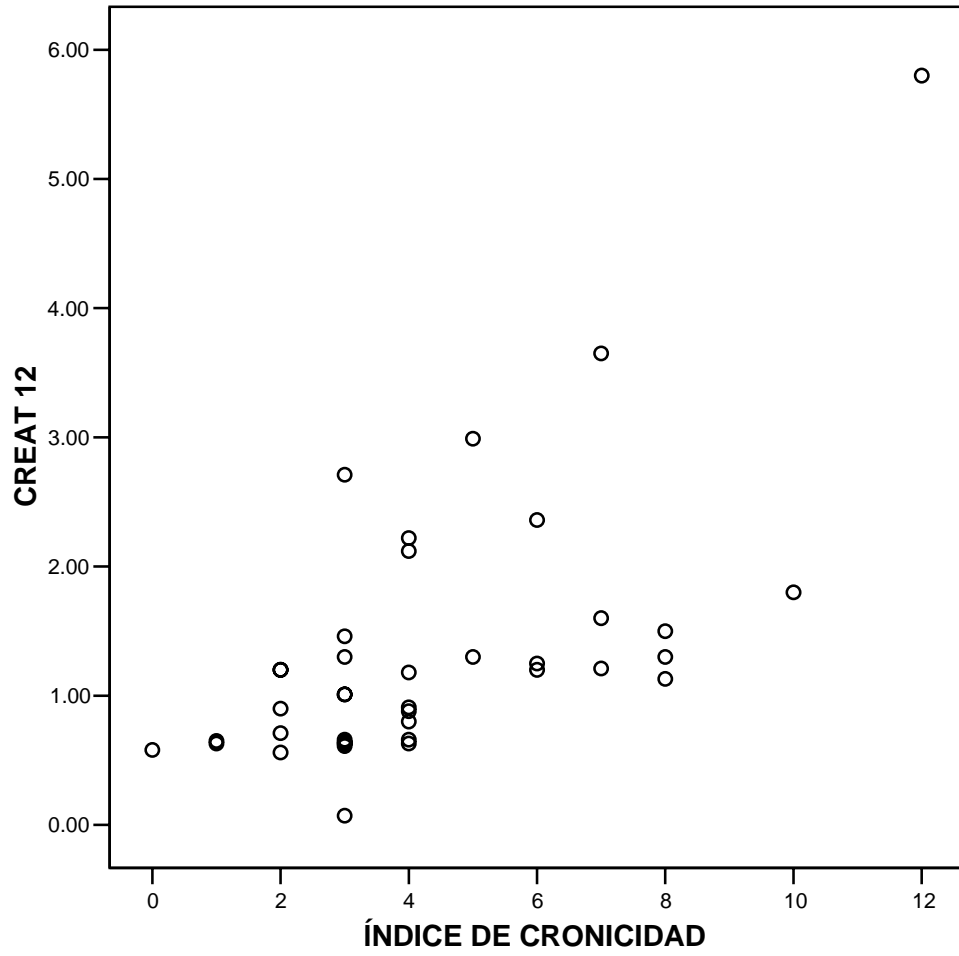
Gráfica No. 3



Gráfica No. 4

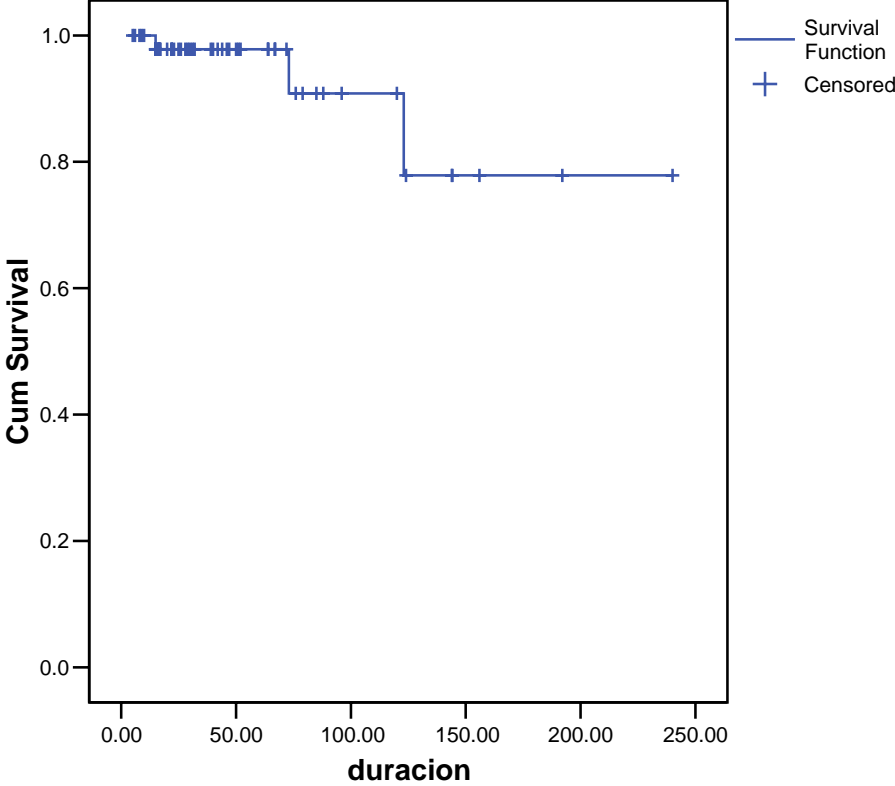


Gráfica No. 5



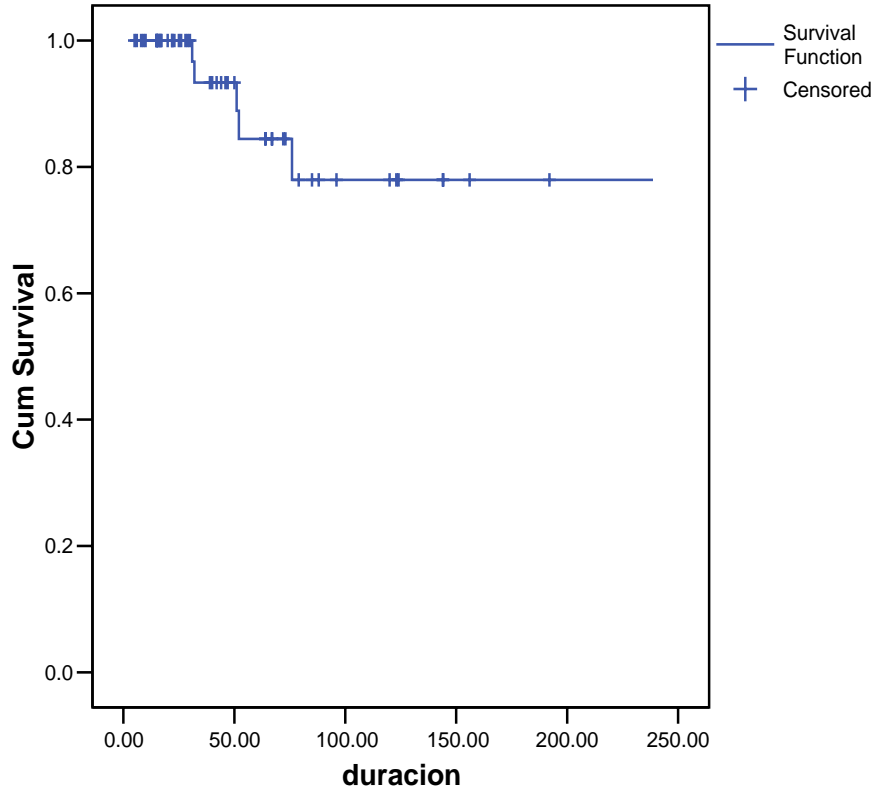
Gráfica No. 6

SOBREVIDA ACUMULADA



Gráfica No. 7

SOBREVIDA RENAL



Gráfica no. 8

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Bennett L., Palucka A. K., Arce E., Cantrell V., Borvak J., Banchereau J. Interferon and Granulopoiesis Signatures in Systemic Lupus Erythematosus Blood. *J. Exp Med* 2003, 197: 711-23.
- ²Cameron J.S. Lupus Nephritis . *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 413-24.
- ³Rush P.J., Baumal R., Shore A., Balfe J.W. and Schreiber M. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney International* 1986, 29: 1066-71.
- ⁴Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, Spargo BH, Katz AI. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984,77: 612-20.
- ⁵ Mahajan SK, Ordonez NG, Feitelson PJ, Lims VS, Spargo BH, Katz AI: Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine* 1977, 56: 493-501.
- ⁶ Fogo A. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:826-36.
- ⁷ Jennette JC. Renal involvement systemic vasculitis, En: Jennette JC, Olson J, Schwartz M, Silva F. 5a. Ed. Lippincott-Raven 1998.
- ⁸ Appel GB, Radhakrishnan and D'Agati VD. Secondary Glomerular Disease in Brenner BM *The Kidney* USA, 2004: 1381-97.
- ⁹ Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983, 75: 382-91.
- ¹⁰ Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney International* 1984, 25: 689-95.
- ¹¹ Carette S, Klipel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term-follow-up. *Ann Int Med* 1983, 99: 1-8.
- ¹²Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984, 311: 491-5.
- ¹³ Churg J, Glassock RJ: Lupus nephritis. In: Classification and atlas of glomerular diseases, Second ed. New York, Igaku-Shoin, 1995, p 51.

- ¹⁴ Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE and Appel GB. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Mar, 65:521-30.
- ¹⁵ Members of Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis and Rheumatism* 2006, 54, 2: 421-32.
- ¹⁶ Appel GB, Pirani CL, D'Agati VD: Renal vascular involvement in systemic lupus. *J Am Soc Nephrol* 1994,; 4: 1499.
- ¹⁷ Corwin HL, Schwartz MM, Lewis E: The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988;8:85-93.
- ¹⁸ Jennette JC, Olson L, Schwartz MM and Silva FG. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease, Sjögren Syndrome, and Rheumatoid Arthritis. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 1998, 5th ed. 441-607.
- ¹⁹ Klemperer P, Pollack AD, Behr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pahtol* 1941, 32: 569.
- ²⁰ Banfi G, Bertani T, Boeri V, Farggiani T, Mazzucco G, Monga G. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991, 18: 240.
- ²¹ Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease end lupus anticoagulant. *Br Med J* 1883, 287: 1088-9.
- ²² Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A., Glueck H.I., Miller M.A., Hess E.V. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine* 1981; 60: 71-86.
- ²³ Nochy D, Daugas E., Huong D, Jean-Charles P and Hill G. Kidney Involvement in the Antiphospholipid Syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15: 127-32.
- ²⁴ Oates J.C, Gilkeson G.S. : Mediators of injury in lupus nephritis. *Current Opinion in Rheumathology* 2002, 14: 498-503.

- ²⁵ Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo GR. Lupus Nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977, 62: 12-30.
- ²⁶ Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982, 11: 142-9.
- ²⁷ Morel-Maroger L, Mery J-PH, Droz D, et al. The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies; in Hamburger, Crosnier Maxwell, in *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*, vol. 6, Chicago, Year Book Medical Publishers 1976: 9.
- ²⁸ Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Williams DG, Lessof MH, Chantler C. Systemic lupus with nephritis: A long-term study. *Q J Med* 1979, 48: 1-24.
- ²⁹ González-Crespo MR, López-Fernández JI, Usera G, Poveda MJ, Gómez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 2 (1) : 468-76.
- ³⁰ Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis: are there clinical, histologic, and outcome differences? *Am J Kidney Dis* 2004, 44 (6): 1050-9.
- ³¹ Ravinal RC, Costa RS, Coimbra TM, Pastorello MT, Coelho EB, Dantas M. Classes, activity and chronicity indices, and alpha-smooth muscle actin expression as prognostic parameters in lupus nephritis outcome. *Lupus* 2002, 11: 82-7.