

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

**ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A
RECAÍDA EN GLOMERULONEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA DIFUSA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS RAMIREZ SANCHEZ

TUTOR ACADÉMICO:

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN

MEXICO D.F.

AGOSTO 2005

**ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A
RECAÍDA EN GLOMERULONEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA DIFUSA**

DR. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Dr. Juan Manuel Miranda Limón
Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso de Reumatología

Dr. Juan Carlos Ramírez Sánchez
Médico Residente de Reumatología

No. Definitivo del Protocolo: 2005-3501-050



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por brindarme la oportunidad de permitir mi desarrollo profesional y seguir su ejemplo

A mis hermanos por entenderme en momentos difíciles

A Gloria por su apoyo incondicional y sus palabras de aliento a pesar de la distancia

Dr Gerardo Gaytan González por sus consejos

Familia Colin Salas por su comprensión y apoyo

Dr Ulises Angeles Garay por su apoyo en el desarrollo de esta tesis

A mis profesores

ÍNDICE:

Introducción	1
Resumen	3
Abstract	4
Objetivo	7
Material y Métodos	8
Análisis estadístico	10
Resultados	11
Discusión	19
Conclusión	23
Bibliografía	24

INTRODUCCIÓN:

En lupus eritematoso sistémico (LES), la glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV de la OMS) es la forma más frecuente y grave; se caracteriza por la presencia de una hiper celularidad difusa que afecta más de la mitad de los glomérulos (1,2). Esta lesión es la principal causa de insuficiencia renal crónica y terminal (IRCT)(3,4).

La terapia inmunosupresora ha mejorado la sobrevida de estas pacientes y actualmente es de 92%, 72% y 52% a 5, 10 y 20 años respectivamente (5,6,7). Sin embargo desde 10% hasta 60% de los pacientes pueden presentar reactivación de la glomerulonefritis lúpica (8,9). Cada exacerbación renal es asociada con nueva lesión en el riñón y puede contribuir a pérdidas de nefronas, cicatrización, y deterioro de la función renal (7).

Se han identificado varios predictores clínicos de exacerbación o recaída de actividad renal han sido como: edad temprana; índices de actividad y cronicidad elevados; elevación de creatinina sérica al inicio retraso en la administración de tratamiento con ciclofosfamida; niveles persistentemente bajos de C4 y títulos elevados de anti-DNAs y falla en alcanzar una remisión completa después de tratamiento inmunosupresor; monoterapia con esteroides, tratamiento incompleto; retraso para alcanzar la remisión; sexo masculino e hipertensión arterial al inicio de la glomerulonefritis (10,11,12,13,14).

La presencia de anticuerpos anticardiolipina en 30 a 40% de pacientes ha modificado el pronóstico de la glomerulonefritis lúpica, ya que algunos de estos pacientes pueden asociarse a microangiopatía trombótica, con la presencia de trombos de fibrina en el glomérulo o las arteriolas y lesiones crónicas como la hiperplasia fibrosa de la íntima, o la atrofia cortical focal (15). Este cuadro histopatológico sugiere la Nefropatía por Antifosfolípido (NAF), que es una lesión renal agregada a los cambios inflamatorios por LES. Recientemente se ha establecido que 39.5% pacientes con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpica y LES tienen NAF comparado solo con 4.3% en pacientes con LES sin este anticuerpo. Los pacientes con NAF tuvieron una elevada frecuencia de hipertensión arterial, elevación de creatinina y progresión de lesiones histológicas . (16,17)

Hasta la fecha no se ha demostrado si los anticuerpos anticardiolipina con o sin NAF influyen en la reactivación o exacerbación de la glomerulonefritis lúpica después de una remisión inicial.

RESUMEN

TITULO: Anticuerpos anticardiolipina (aCL) como factor de riesgo asociado a recaída en glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa (GMNLPD)

OBJETIVO: Determinar la importancia de los anticuerpos anticardiolipina como factor de riesgo asociado a recaída renal en pacientes que presentaron remisión completa.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, de casos y controles. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de GMNLPD con presencia de recaída renal (Grupo 1) y sin recaída (Grupo 2). Ambos grupos recibieron al menos seis meses de tratamiento con ciclofosfamida intravenosa, y todos habían alcanzado remisión completa. Se realizó evaluación basal y trimestral durante un año de la función renal, actividad sistémica de LES y determinación de aCL. Para el análisis se emplearon χ^2 , análisis bivariado, modelo de riesgos proporcionales de Cox y análisis de supervivencia de Kaplan Meier.

RESULTADOS: Se estudiaron 24 pacientes, por grupo. En el grupo 1 las recaídas fueron nefróticas en 50%, 16.7% nefróticas leves, 25% nefróticas moderadas y 8.2% nefróticas severas. El SLEDAI inicial promedio en el grupo 1 fue de 25.19 puntos en comparación con 8.92 en el G-2 ($p=0.003$). Se encontraron aCL IgM a títulos intermedios y altos en 79.2% en el G-1 y en 20.8% en el G-2 ($p=0.017$). Los niveles de C3 en promedio fueron bajos en 83.3% y 16.7%, respectivamente ($p=0.02$). Los AAN a títulos altos fueron significativamente más altos en el G-1.

CONCLUSIONES: La detección de anticuerpos aCL isotipo IgM en pacientes con GMNLPD es un factor de riesgo asociado a recaída renal.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos anticardiolipina, nefritis lúpica tipo IV, exacerbación renal.

ABSTRACT :

TITLE: The anticardiolipin anti-bodies (aCLab) as a risk factor associated to renal flare in lupic diffuse proliferative glomerulonephritis (LPDGMN).

OBJECTIVE: To determine the roll of the anticardiolipin antibodies as a risk factor associated to renal flare in patients who achieve complete remission.

MATERIAL AND METHODS: A prospective, longitudinal, observational and descriptive, case and controls study, in patients with LPDGMN with (group 1) or without renal flare (group 2) after intravenous ciclophosphamide therapy and who had achieved complete remission. We assessed the basal renal function, SLE global activity, number of exacerbations (flares), alter a year follow-up, in both groups. To analyze the results we performed chi square, bivariate analyses, a Cox model of proportional risk and a survival Kaplan Meier.

RESULTS: 24 patients were included in each group. We found 50% nephrotic flare, 16.7% mild nephritic flare, 25% moderate nephritic flare, and 8.2% severe nephritic flares in the group 1. The mean basal SLEDAI score was 25.19 in the group 1 versus 8.92 in the second group ($p=0.003$). Regarded to aCL, we found moderate and high IgM isotype titers in 79.2%, compared to IgG isotype 20.8% in patients who had renal exacerbation ($p=0.017$). We observed low C3 serum levels in 83.3% and 16.7% in group 1 and 2 respectively ($p=0.002$). High ANA titers were more frequently found in the group 1.

CONCLUSION: Detection of aCL IgM antibodies in patients with LPDGMN is a risk factor associated to renal flare.

KEY WORDS: anticardiolipin anti-bodies, lupic diffuse proliferativa glomerulonephritis, renal flare.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la importancia de los anticuerpos anticardiolipina como factor de riesgo asociado de recaída renal en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica que presentaron remisión completa con la terapia de CFM-IV..

MATERIAL Y MÉTODOS

Observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo de casos y controles. El estudio se realizó en el departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN "La Raza". Se incluyeron pacientes portadores de nefropatía lúpica clase IV (OMS), corroborado por biopsia renal percutánea, que recibieron pulsos de CFM intravenoso durante al menos 6 meses y que alcanzaron remisión completa entre junio del 2004 a junio del 2005. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, en el grupo 1 pacientes que presentaron recaída y en el grupo 2 pacientes que no la presentaron. Se analizó la evolución de la función renal y de la actividad sistémica del lupus, basal y trimestral durante un año. Así mismo se analizó el número de recaídas renales durante el período de estudio y la función renal al término del seguimiento, para establecer si hubo progresión de la nefritis.

El índice de actividad se determinó mediante la escala de SLEDAI al inicio y al término del estudio.

Evaluación y seguimiento:

En la evaluación inicial se obtuvieron los siguientes datos: edad y sexo, antecedentes ginecoobstétricos (Menarca, ritmo, IVSA, gestas, paras, abortos, cesáreas; fecha de última regla, fecha de última detección oportuna de cáncer, método de planificación familiar). Antecedentes de HAS, dislipidemia, hiperuricemia, litiasis reno-ureteral, obesidad. Se recabaron las fecha de diagnóstico de LES y sistemas afectados, fecha de realización de biopsia renal, reporte histopatológico, clase, índices de actividad y cronicidad. Se obtuvieron los siguientes datos de laboratorio basal y trimestral : BHC, VSG, PFH, QS, ES, perfil lipídico, ácido úrico, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 hrs con proteinuria, inmunológicos (complemento, ANA, aCL, anti-Dna), urocultivo. Se valoró el estado de función renal basal mediante depuración de creatinina en orina de 24 hrs con determinación de proteinuria, determinación de azoados. Se registraron el retraso en el tratamiento con pulsos de CFM IV por cualquier causa y se evaluó la función renal mediante los estudios de función renal, antes especificados. Se registró además, la respuesta a tratamiento y si hubo o no recaída o exacerbación de la nefropatía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

El análisis descriptivo incluyó medidas de tendencia central. El análisis bivariado incluye diferencias entre medias mediante la prueba de t de student y las diferencias entre proporciones mediante prueba de X² cuadrada. Se calcularon medidas de riesgo con regresión de Cox y sobrevida con curvas de Kaplan Meier

RESULTADOS

Se estudió un total de 48 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Glomerulonefritis Proliferativa Difusa (GMNPD clase IV de la OMS) documentada por biopsia renal percutánea. De los cuales 24 tuvieron exacerbación renal (grupo 1) y 24 sin exacerbación (grupo 2), en ambos grupos 9 (18.7%) fueron hombres y 39 (81.3%) mujeres. La edad promedio fue de 31.0 años con DE 10.01. (Tabla 1)

Característica	Frecuencia	%
Sexo		
• Femenino	39	81.3
• Masculino	9	18.7
Clasificación OMS		
• IV-A	0	0
• IV-B	8	16.0
• IV-C	40	84.0
Respuesta completa	48	100%
Exacerbación		
• Nefrótica	12	50.0
• Nefrítica leve	4	16.7
• Nefrítica moderada	6	25.0
• Nefrítica severa	2	8.3

Tabla 1. Descripción general de los 48 pacientes .

11

El promedio de duración de la enfermedad fue 6.8 años con DE 5.2. El sexo y la edad promedio fueron similares en ambos grupos. En el análisis bivariado se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 1 en lo que respecta a los niveles de C3 bajos en 20/24 (83.3%) y 4/24 (16.7%) pacientes con exacerbación y sin esta respectivamente con $p=0.02$. Por último títulos de AAN iguales o mayores de 1:320 tienen relación con exacerbación (14/24: 58.3%) en comparación de los que presentan títulos iguales o menores de 1:160 (10/24: 41.7%) con $p=0.010$. De las variables antes mencionadas durante el modelo de riesgos proporcionales excluyendo los títulos de aCL, solo los títulos de AAN confieren riesgo relativo para recaída renal de 2.377 (IC 95% 1.11 a 5.68 con $p=0.050$) (Tabla 2 y 3).

VARIABLE	Hazard Ratio	IC 95%		Valor de P
		Bajo	Alto	
Título de AAN	2.377	1.112	5.684	0.050
C3	0.529	0.214	1.311	0.169
SLEDAI	3.469	0.434	18.181	0.240

Tabla 2. Modelo de regresión proporcional de Cox entre las variables estadísticamente significativas independientes de aCL

12

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Total	P
SAAF				
▪ Si	4	4	8	1
▪ No	20	20	40	
Hipertensión arterial				
• Si	13	8	21	0.14
• No	11	16	27	
Títulos AAN				
• Igual o menor 1:160	10	18	28	0.010
• Igual o mayor 1:320	14	6	20	
Complemento 3				
• Normal	4	7	11	0.02
• Bajo	20	17	37	
Complemento 4				
• Normal	2	4	6	0.35
• Bajo	22	20	42	
Antigulante Lúpico				
• Positivo	6	5	11	0.74
• Negativo	17	20	37	

Tabla 3 Análisis bivariado de antecedentes personales, inmunológicos de ambos grupos

Se determinó la sobrevida renal de acuerdo al seguimiento y el comportamiento de los títulos de AAN y se realizó curva de sobrevida de Kaplan Meier (Fig. 1).

El SLEDAI inicial con una media de 25.19 con DE 11.52 en relación con el grupo 2 con una media 8.92 DE 8 con $p=0.003$ (Tabla 4).

Los títulos intermedios y altos de aCL isotipo IgM 19/24 (79.2%) en comparación con 5/24 (20.8%) con $p=0.017$ (Tabla 5).

13

Recaída

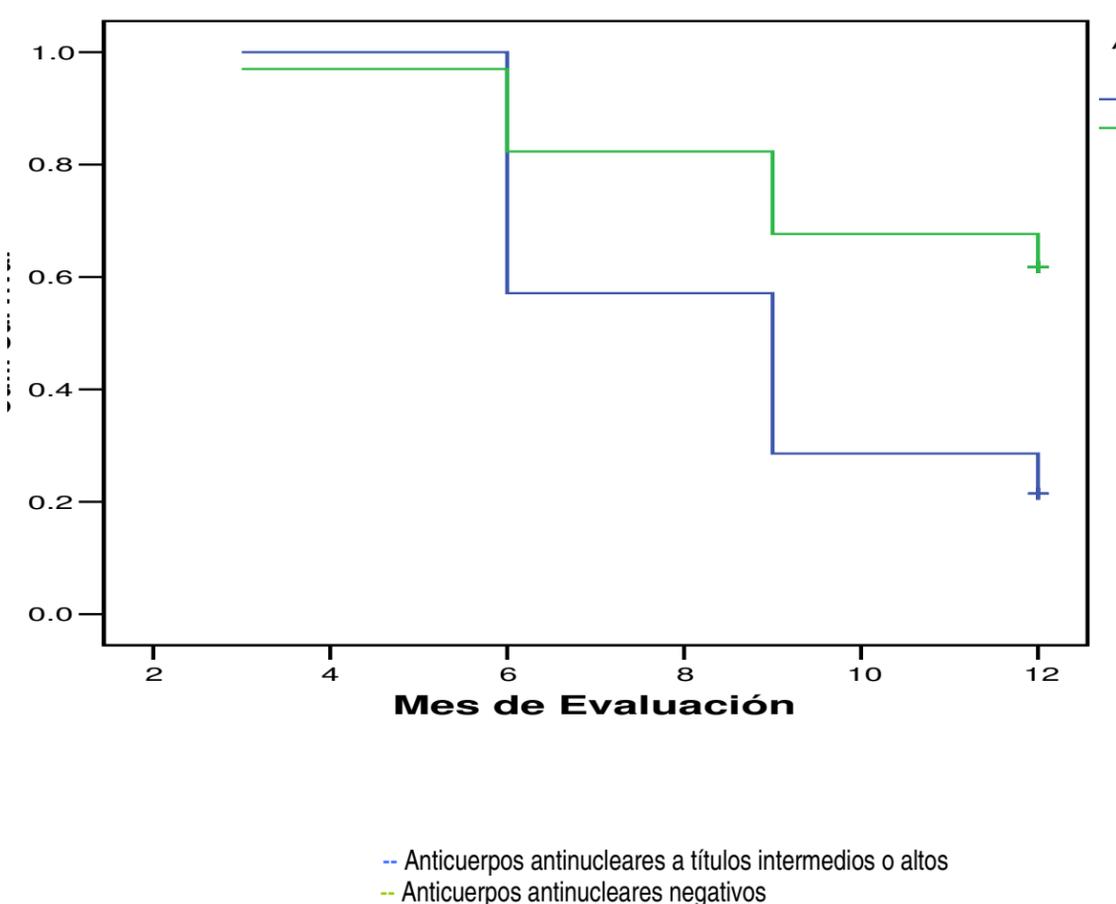


Fig. 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para presencia de títulos de AAN como factor de riesgo de recaída renal.

14

Variable	Con		Sin		P
	Recaída	N=24	Recaída	N=24	
	Media	DE	Media	DE	
Características del Paciente					
• Edad	31	10,5	30.2	8.3	0.977
• Talla	1.57	0.08	1.6	0.1	0.371
• Tiempo de Evolución de LES (años)	6.8	5.21	7.3	5.7	0.525
Actividad del LES					
• SLEDAI	25.19	11.52	8.92	8.0	0.003
Exámenes de Laboratorio					
• Hemoglobina	12.1	2.64	12.3	2.8	0.938
• Leucocitos	3147	574	5239	1686	0.256
• Plaquetas	259	104	249	116	0.516
• Tp	11.1	0.88	11.1	0.8	0.878
• TTp	45.1	28.1	40.7	27.8	0.771
Función Renal					
• Urea	54	38.7	59.4	47.9	0.834
• BUN	27	17.3	31.3	19.6	0.157
• Creatinina	1.2	0.8	1.2	0.7	0.892
• Dep. Cr	68.2	45.2	72.1	50.5	0.516
• Albúmina/24 hs	2.9	2.2	2.7	2.5	0.001

Tabla 4 Parámetros de evaluación durante el seguimiento (análisis bivariado) entre ambos grupos.

15

		RECAIDA		Total	Valor de P
		Si	No		
• IgG	Positivos	16	10	26	0.082
	Negativos	14	8	22	
• IgM	Positivos	19	11	30	0.017
	Negativos	13	5	22	
		36,3	60,7	50,0	

Tabla 5. Correlación entre la recaída y aCL isotipos IgG e IgM en pacientes con GMN lúpica CIV OMS con y sin recaída

El resto sin presentar significancia. Durante el análisis bivariado el resto de variables como el índice de actividad y cronicidad (IA, IC), subclase histopatológica en la biopsia renal en cuanto a clases de la OMS (A, B y C), biometría hemática, el patrón de anticuerpos antinucleares (AAN), anti-DNA, aCL subtipo IgG, MAT, hipertensión arterial, pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Al analizar la presencia de exacerbación nefrítica y nefrótica, se observó que los pacientes con anticuerpos anticardiolipina se presentaron en 79.2% (19) del total de exacerbaciones (24). De las cuales el 50% (12) fueron nefróticas, 16.7% (4) nefríticas leves, 25%(6) nefríticas moderadas y 8.3% (2) nefríticas severas. El número total de recaídas para el grupo sin aCL, fue de 20.8% (5), predominando la exacerbación nefrótica con 40% (2), nefrítica leve, moderada y severa 20% (1) cada una. Sin encontrarse estadísticamente significativo.

16

Función renal en pacientes con y sin exacerbación renal.

Al analizar la función renal, encontramos que el 42% (8) con exacerbación y títulos intermedios y altos de aCL, presentaron elevación de la creatinina >1.2 mg (media 1.04 mg DE 0.66), comparado con 33% (media 0.8 mg DE 0.32) de los pacientes sin estos. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas. En este mismo grupo de pacientes, 63.2% de los casos, con exacerbación a títulos intermedios y altos presentó elevación de urea, media 54 DE 38.7, comparado con 59.4 DE 47.9 del grupo que no presentó aCL (p=0.162). El 45% (10/19) de los pacientes, presentaron descenso en la depuración de creatinina de 24 hrs (media 1.2 ml/min, DE 0.8) en contraste solo el 28% de los pacientes sin aCL (1.2 ml/min, DE 1). Sin embargo, aunque numéricamente existen diferencias, no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 4**).

En cuanto a la presencia de albuminuria de 24 hrs, se observó que el 100% de los pacientes con exacerbación y aCL isotipo IgM positivas, tenían proteinuria mayor a 0.500gr (media 2.7 gr, DE 2.2gr) comparado con el grupo que no tuvo aCL positivas con 82.6% (media 0.9 gr, DE 1 gr), con p=0.05 (**Tabla 4**).

Actividad renal mediante sedimento:

Al analizar la presencia de del sedimento urinario, encontramos una frecuencia mayor de cilindros granulosos (media 2.95), en el grupo de pacientes con

17

exacerbación y aCL positivas de ambos isotipos comparado con el grupo con aCL negativas (media 1.80) p=0.003, mientras que para hematuria las medias fueron de 1.9, DE 0.40, y 1.6 DE 0.22, para los grupos con y sin aCL, respectivamente (p<0.034) (**Tabla 6**).

Variable	Con	Recaída N=24		Sin		P
		Media	DE	Media	DE	
Cilindros granulosos		2.95	0.60	1.80	0.80	0.003
Hematuria		1.9	0.40	1.6	0.22	0.034

Tabla 6. Actividad renal mediante sedimento urinario

Con lo que respecta a los títulos de anticuerpos anti-DNA, estos eran mayores de 10 UI en el grupo con exacerbación en el 94% (9/22), media 45 UI, DE 49.9 UI, comparado con 15 UI, DE 7.7 en el 67% de los pacientes que no tenían exacerbación (p=0.44), sin encontrarse diferencia en relación a pacientes con aCL positivas y negativas respectivamente

18

DISCUSIÓN

Lupus Eritematoso sistémico es el prototipo de enfermedades autoinmunes con manifestaciones a diferentes órganos, la afección renal constituye una de las manifestaciones más comunes y severas. Se presenta hasta el 75% durante el curso y evolución de la enfermedad. El amplio espectro de manifestaciones renales incluye formas asintomáticas, hasta formas severas como la glomerulonefritis rápidamente progresiva. La GMNPD es una de las formas más severas, tiene el peor pronóstico, llegando al paciente a IRC terminal hasta en un 20% de los pacientes en 5 años. Por tal motivo, requiere un tratamiento inmunosupresor agresivo (1,3,5).

Esto con el fin de evitar una falta de respuesta al tratamiento o en su defecto la recaída renal, (exacerbación nefrítica o nefrótica) después de respuesta parcial o completa. Esta posterior a la suspensión del tratamiento con CFM, además de otros estímulos inflamatorios dirigidos a órgano blanco (riñón), como la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) predominantemente aCL, lo que indiscutiblemente favorece la presencia de cambios vasculares a nivel renal que pueden conducir a un deterioro progresivo de la función renal.

La presencia de aPL se ha detectado en un 30 a 40% de pacientes con LES así como la presencia de trombosis venosa profunda o embolismo arterial. Estudios previos han documentado la alta frecuencia de trombosis y pérdida fetal en pacientes con lupus y presencia de aCL pero es poca la información del impacto de

19

los aPL en el pronóstico final de la glomerulonefritis lúpica (18, 19, 20). Se infiere que a este nivel se pueden presentar lesiones vasooclusivas asociadas con trombosis aguda y lesiones arteriales crónicas llevando a cambios como zonas de necrosis cortical focal, hiperplasia fibrosa de la íntima y MAT. Hay factores clínicos y biológicos que permiten predecir la presencia de NAF.

En el presente estudio con un total de 48 pacientes de los cuales 24 tuvieron recaída de los cuales el 79.2% (19) presentaron títulos intermedios y altos de aCL, a diferencia del grupo control, fue de 5 casos (20.8%). Así como la falta de asociación con AL, NAF de acuerdo a lo reportado por Daugas et al (21) donde realizan estudio retrospectivo en 114 pacientes con LES y encuentra NAF en 32% de los pacientes con LES, demostrada por biopsia renal donde sí encuentra asociación con anticoagulante lúpico pero no con anticardiolipinas, donde nosotros por el análisis bivariado hay una relación estadísticamente significativa con títulos intermedios y altos de aCL isotipo IgM y no IgG. Moroni et al (22) en un estudio prospectivo con 111 pacientes con seguimiento promedio de 173 meses encuentran una prevalencia de aPL del 26% en su población, destacando la presencia de hipertensión arterial persistente estadísticamente significativa ($p=0.028$), una fuerte asociación con IRCT en el largo periodo de seguimiento ($p=0.01$) con altos niveles de creatinina en sangre demostrando entonces un impacto en el resultado renal a diferencia de nuestro estudio donde ningún paciente presentó IRCT, esto puede estar explicado por varias

20

razones, el tiempo de seguimiento en nuestro grupo fue durante un año, el tamaño de la muestra, la determinación solo de aCL y AL sin valorar la presencia de otros aPL.

Al realizar un análisis bivariado, de los factores de riesgo para la presencia de recaída, no se encontró asociación con ninguna de las siguientes variables evaluadas (edad, sexo, tiempo de evolución de LES, anti-DNA, aCL del isotipo IgG, AL, complemento (C4), IA, IC, subclase histopatológica de la OMS. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado el único factor de riesgo asociado a nuestra población es la presencia de AAN a títulos iguales o mayores de 1:320. Resultados similares a los reportados por Ramos-Casals et al (23) en 597 pacientes con LES y 70 de ellos con SAAF asociado donde encuentran correlación de aCL IgM ($p=0.039$), ANA positivos ($p=0.002$). Descrito también por Azizah et al (24) en 36 pacientes con nefropatía lúpica demuestra una prevalencia mayor de aCL IgG pero un peor pronóstico hacia la IRCT y mayor frecuencia de trombosis en pacientes con aCL IgM.

Otros autoanticuerpos que se encuentran implicados en la patogenia de la nefritis lúpica (anti-DNA, anti-histona, anti-nucleosoma, y anti-C1q en conjunto con el complemento), encontramos, consumo de complemento 54% y títulos altos de anti-DNA 96% en el grupo de los pacientes con exacerbación en el tratamiento, comparado con el grupo control.

21

Con lo que respecta a la asociación de aCL e índices de actividad y cronicidad no encontramos relación como lo describe previamente Fofi et al (25) en 71 pacientes con nefropatía lúpica se establece una pobre asociación entre ellas ($p=0.052$) y ($p=0.42$) respectivamente, así como la proteinuria ($p=0.3$) esta última diferente a lo reportado en nuestro estudio.

22

CONCLUSIONES

La detección de anticuerpos aCL isotipo IgM en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa difusa identifica un factor de riesgo asociado a recaída renal. Se corrobora la relación entre recaída renal con AAN y C3 pero no con C4 ni con antiDNA.

BIBLIOGRAFIA

1. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:530-5.
2. Schwartz M, Lan S, Bernestein J, et al. Role of Pathology indices in the Management of Severe Lupus Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992; 42:743-748.
3. Clark WF, Moist LM. Management of chronic renal in lupus nephritis: Role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. *Lupus.* 1998; 7 :649-653.
4. Szeto C, Yuk Hwa Wong T, et al. Factors Associated with Active Systemic Lupus Erythematosus After Endstage Renal Disease. *J Rheumatol.* 1998; 25:1520-1525.
5. Steimberg AD, Steimberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:945-950.
6. Ciruelo E, Lopez I, Gomez J, et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 :2028-2034.
7. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus.* 1998; 7 :635-638.
8. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome n lupus nephritis. *Kidney Int.* 1996; 50:2047-2053.
9. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000; 57:258-264
10. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse

- immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:995-1002.
11. Magil A, Puterman M, Ballon S, et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1988; 34:511-517
 12. Mok C, Ying K, Tang S, et al. Predictors and Outcome of Renal Flares After Successful Cyclophosphamide Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2559- 2568.
 13. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2002; 61:1502-1509.
 14. Seleznick MS, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 21:73-78.
- 26
15. Daugas E, Nochy D, Huong D et al. Antiphospholipi síndrome nephropaty in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:42-52
 16. Tektonidou M, Stsoiou F, Nakapoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropaty in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2569-79
 17. Jain R, Chartash E, Susin M et al. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24:173-82
 18. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 341:342-4.
 19. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.

20. McNeil HP, Hunt JE, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies: new insights into their specificity and clinical importance. *Scand J Immunol* 1992; 36:647-52.
21. Daugas E, Nochy D, Huong du LT et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:42-52.
22. Moroni G, Ventura D, Riva P et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43:28-36.
23. Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*. 2004; 13:777-83.
24. Azizah MR, Loo CS, Zulkifli MN et al. Anticardiolipin antibody isotype profile in lupus nephritis--a cross sectional survey. *Med J Malaysia*. 1998; 53:257-62.
25. Fofi C, Cuadrado MJ, Godfrey T et al. Lack of association between antiphospholipid antibody and WHO classification in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19:75-7.