



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**DESCRIPCIÓN DE LESIONES RENALES ASOCIADAS A
ARTRITIS REUMATOIDE EN CASOS DE AUTOPSIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DIANA EDITH LÓPEZ MALDONADO

TUTORA DE TESIS: DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

ASESOR: DR. JUAN SORIANO ROSAS

MÉXICO D.F. 2009



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.

Dra. Patricia Alonso de Ruiz

Jefa del Servicio de Patología del Hospital General de México, Departamento de Patología UNAM.

Dra. María Virgilia Soto Abraham

Tutora de Tesis

Dr. Juan Soriano Rosas

Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS...

*A mis padres
... por ser mi fortaleza y mi refugio*

*A mis hermanos
...por la alegría
que me provoca su existir*

*A mis admirables profesores
M. Virgilia Soto A. y Juan Soriano R.
... por el apoyo, la paciencia y su bondad*

*A mis amigos,
...aquéllos que olvidando mis virtudes
y conociendo mis defectos siguen a mi lado*

ÍNDICE

	PAG
i Abreviaturas.....	I
ii Índice de tablas.....	II
iii Índice de figuras.....	III
iv Resumen.....	IV
1. ANTECEDENTES.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	23
3. HIPÓTESIS.....	24
•	
4. OBJETIVO.....	24
5. CASOS, MATERIAL Y MÉTODO.....	25
5.1 Diseño del estudio.....	25
5.2 Universo de trabajo.....	25
5.3 Tamaño de la muestra.....	25
5.4 Procedimientos.....	27
5.4.1 Estudios de inmunohistoquímica.....	27
5.4.2 Evaluación de los casos.....	27
5.5 Método estadístico.....	29
5.6 Consideraciones éticas.....	29
6. RESULTADOS.....	30
7. DISCUSIÓN.....	48
8. CONCLUSIÓN.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA.....	56

i. ABREVIATURAS

AR.- Artritis reumatoide

OMS.- Organización Mundial de la Salud

FNT.-Factor de necrosis tumoral

IL.- Interleucina

Ig.- Inmunoglobulina

CCP.-Péptido citrulinado.

AINE.-Antiinflamatorios no esteroideos

GM.- Glomerulopatía membranosa

GN.- Glomerulopatía nodular

EFyS.-Esclerosis focal y segmentaria

ECEV F y S.- Enfermedad de células epiteliales viscerales focal y segmentaria

SAA.- Precursor sérico de la proteína amiloide A.

HGM.- Hospital General de México.

ii. ÍNDICE DE TABLAS

	PAG
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los casos con Artritis Reumatoide.....	30
Tabla 2. Lesiones Glomerulares en casos de Artritis Reumatoide.....	32
Tabla 3. Lesiones no glomerulares renales en casos de artritis reumatoide.....	42

iii. ÍNDICE DE FIGURAS

	PAG
Figura 1 Glomerulopatía Nodular.....	33
Figura 2 Glomerulopatía Nodular.....	34
Figura 3 Glomerulonefritis Necrosante Segmentaria con Proliferación Extracapilar.....	35
Figura 4 Glomerulonefritis Necrosante Segmentaria con Proliferación Extracapilar.....	36
Figura 5 Glomerulopatía Proliferativa Mesangial.....	36
Figura 6 Amiloidosis Glomerular.....	37
Figura 7 Enfermedad de Células Epiteliales Viscerales Focal y Segmentaria Periférica...	38
Figura 8 Glomerulopatía Membranosa.....	39
Figura 9 Glomerulopatía Membranosa.....	40
Figura 10 Esclerosis Focal y Segmentaria Secundaria.....	41
Figura 11 Nefritis Intersticial Crónica.....	43
Figura 12 Vasculitis Leucocitocástica-granulomatosa.....	44
Figura 13 Microangiopatía Trombótica Aguda.....	45
Figura 14 Fibrosis Intersticial.....	46

iv. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune e incurable, tiene expresión tanto articular como extraarticular, sin embargo, sus repercusiones a nivel renal son significativas ya que se considera una de las causas de muerte (10 - 30%), sus manifestaciones son silentes por tanto el daño morfológico se confirma solo con la biopsia; por lo cual es importante su estudio en casos de autopsia, esto permite conocer la expresión de daño renal a nivel histológico, tema del que no se ha descrito mucho en la población mexicana.

OBJETIVO: Describir las lesiones renales asociadas a la Artritis Reumatoide en casos de autopsias del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Es un estudio descriptivo retrospectivo, se evaluaron 20 casos confirmados de artritis reumatoide, de una serie de autopsias (2179) realizadas durante los años 2003, 2004 y 2005 en el servicio de Anatomía Patológica del HGM. Se utilizaron datos clínicos; con un tamaño de muestra valorado es 20 caso, mismos que se estudiaron con microscopia de luz, tinciones especiales en los casos necesarios e inmunoperoxidasa indirecta para inmunoglobulinas. Se expresaron variables cuantitativas y se utilizaron los programas Excel y SPSS versión 10 para Windows.

RESULTADOS: La distribución por género predomina en mujeres (80%). El rango de edad es en promedio es de 52 años y la evolución de la enfermedad es de 7 meses hasta 40 años. El tratamiento administrado fue: AINES 20%, prednisona 4 (20%), metotrexate 2(10%), cortisona 3(15%) y combinado (30%). En un 35% de los casos el daño renal fue causa de muerte. La lesión glomerular representa un 55% de los casos con AR, como sigue: Glomerulopatía nodular (20%), Glomerulonefritis necrosante segmentaria con proliferación extracapilar (5%), Glomerulonefritis proliferativa mesangial (10%), amiloidosis glomerular (10%), enfermedad de células epiteliales viscerales focal y segmentaria periférica (10%), Glomerulopatía membranosa(5%). Se encontró pielonefritis y nefritis intersticial. Otras alteraciones de importancia: necrosis tubular (5%), un caso de vasculitis leucocitoclástica-granulomatosa en vasos intersticiales, microangiopatía (40%). La amiloidosis se presentó en 20% de los casos y en 85% se encontró fibrosis intersticial cortical en diferentes grados.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones clínicas renales no siempre se correlacionan con el daño morfológico y en la mayoría no se realiza biopsia renal para evaluarlo. El estudio de autopsia permite identificar ampliamente los cambios histológicos renales que se presentan asociados a la artritis reumatoide. Las lesiones renales en casos de autopsias de pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital General de México son semejantes a las descritas en la literatura mundial.

1. ANTECEDENTES

HISTORIA

En su primera descripción, la artritis reumatoide (AR) fue denominada como gota asténica primitiva, lo cual fue realizado por el doctor Augustin Jacob Landré Beauvais en 1800 (París), quien hizo referencia al predominio en el sexo femenino y a sus manifestaciones clínicas más importantes. También se le denominaba como gota reumática, reumatismo nudoso y artritis reumática crónica, los cuales fueron sustituidos en 1859 cuando Sir Alfred Garrod propuso el nombre de artritis reumatoide¹.

DEFINICIÓN

La artritis es un trastorno sistémico crónico que puede afectar a muchos tejidos y órganos – piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones y músculos- pero que principalmente afecta a las articulaciones, produciendo una sinovitis inflamatoria y proliferativa no purulenta que con frecuencia progresa a la destrucción del cartílago articular y anquilosis articular. Aunque sigue sin conocerse su causa, la autoinmunidad tiene un papel básico en su cronicidad y progresión².

Es una compleja enfermedad debido a sus características tales como la progresión crónica acompañada de daño y destrucción articular variable (de mayor importancia se dan en las articulaciones diartrodiales), hasta las evidentes manifestaciones extraarticulares.

La membrana sinovial es la diana en esta enfermedad, la sinovial inflamada prolifera formando el denominado pannus que invade el cartílago, el hueso y los tejidos cercanos (ligamentos, tendones) llevando a daño permanente y deformidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de los tipos de artritis, la AR es la forma más común. Tiene una distribución mundial y afecta todos los grupos étnicos, sin embargo hay zonas con menor gravedad como el África subsahariana y la población negra del Caribe. Se estima que el 10% de la población mundial desarrollará en el transcurso de su vida alguna enfermedad reumática.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el planeta existen 355 millones de enfermos artríticos, de los cuales 1.5 millones se encuentran en México.

La prevalencia de la artritis reumatoide es de 0.8% (0.3 al 2.1%), con un impacto económico importante, equiparable con el de la enfermedad coronaria ³. A nivel Latino Americano la prevalencia se estima entre 0.2 y 0.5%. La incidencia es de aproximadamente 3 casos nuevos cada año por 10 mil habitantes de la población. En México, las enfermedades reumáticas ocupan el primer lugar como causa de incapacidad permanente por enfermedad general^{4, 5, 6}.

Aún cuando se presenta a cualquier edad, se observa un aumento con la edad, con mayor frecuencia entre los 35 y 50 años. Es de predominio en mujeres, hasta 2.5 veces que en hombres y se ha mencionada una relación de hasta 3:1. El 15% de los varones y el 25% de las mujeres mayores de 60 años de edad, tiene enfermedad articular degenerativa sintomática ⁷.

MORFOLOGIA

ARTICULACIONES.- En el amplio espectro de alteraciones morfológicas que produce la AR las más graves se producen en las articulaciones. En un principio macroscópicamente la sinovial está edematosa, engrosada e hiperplásica, y su contorno liso se cubre de frondas bulbosas y finas⁸.

Las características histológicas incluyen:

- 1) El estroma sinovial está infiltrado por células B y T colaboradoras CD4+ (pueden formar folículos linfoides), células plasmáticas y macrófagos, con localización perivascular.
- 2) Aumento de la vascularización por vasodilatación y angiogénesis con depósitos superficiales de hemosiderina.
- 3) Agregación de fibrina organizada que cubre partes sinoviales y flota en los espacios articulares como granos de arroz.

- 4) Acumulación de neutrófilos en el líquido sinovial y junto a la superficie de la sinovial, pero no en la profundidad del estroma sinovial.
- 5) Actividad osteoclástica en el hueso subyacente, dejando que la sinovial penetre en el hueso formando erosiones yuxtaarticulares, quistes subcondrales y osteoporosis y
- 6) Formación del pannus –el pannus es una masa de sinovial y estroma sinovial formada por células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos, que crece sobre el cartílago articular y produce su erosión-.Con el tiempo, una vez destruido el cartílago, el pannus forma un puente entre los extremos óseos formando una anquilosis fibrosa que al final osifica, produciendo una anquilosis ósea. La artritis suele acompañarse de inflamación de tendones, ligamentos y, ocasionalmente, músculo esquelético adyacente.

PIEL.- las lesiones más frecuentes de la piel son los nódulos reumatoides, se producen aproximadamente en 25% de los pacientes con enfermedad grave. Localizadas en regiones de la piel sometidas a presión, como la cara cubital del antebrazo, codos, occipucio y área lumbosacra. Otros sitios menos frecuentes: pulmones, bazo, pericardio, miocardio, válvulas cardíacas (aorta) y otras vísceras. Son firmes, no dolorosos a la presión, ovalados a redondos; en la piel están en el tejido subcutáneo. Microscópicamente tienen una zona central de necrosis fibrinoide con un borde prominente de histiocitos epitelioides y numerosos linfocitos y células plasmáticas.

VASOS SANGUINEOS.- los pacientes con enfermedad erosiva grave, con nódulos reumatoides y títulos elevados de factor reumatoide tienen riesgo de desarrollar síndromes vasculíticos. Es una complicación potencialmente catastrófica de la AR, especialmente cuando afecta a los órganos vitales. Los más afectados son pequeñas arterias como vasos de los nervios y las arterias digitales por endarteritis obliterante, ocasionando neuropatía periférica, úlceras y gangrena. La venulitis leucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infarto del lecho ungueal.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la AR es desconocida aún, sin embargo, se cree que es una enfermedad autoinmunitaria desencadenada por la exposición de un huésped genéticamente sensible a un antígeno artritogénico desconocido⁹. Parece haber factores genéticos, infecciosos, ambientales y hormonales que están involucrados en mecanismos relacionados y complejos^{10, 11, 12}.

La destrucción de la articulación es producida por la reacción autoinmunitaria continua con activación de células T colaboradoras CD4+ y otros linfocitos, aunado a la liberación local de mediadores inflamatorios y citocinas. Dicho lo anterior se consideran de importancia en la patogenia de la AR los siguientes puntos:

La naturaleza de la reacción autoinmunitaria: consiste en células T CD4+ activadas y probablemente también linfocitos B.

Los mediadores de la lesión tisular: dentro de los cuales están las citocinas, de ellas el TNF e IL-1, probablemente producidas por macrófagos y sinoviocitos activados por las células T, estimulan a las células sinoviales para proliferar y producir varios mediadores de la inflamación (como las prostaglandina) y metaloproteinasas de la matriz que intervienen en la destrucción cartilaginosa. Las células T activadas y los fibroblastos sinoviales también producen RANKL, que activa osteoclastos y estimula la destrucción ósea. La sinovial hiperplásica rica en células inflamatorias se vuelve adherente y crece sobre la superficie articular, formando un “pannus” que produce una destrucción cartilaginosa sostenida irreversible y la erosión del hueso subcondral.

La susceptibilidad genética: existe una frecuencia elevada de concordancia entre gemelos monocigotos y una predisposición familiar bien definida. Aún cuando la mayoría no se identifican, existen múltiples *locis* genéticos responsables de la susceptibilidad a la enfermedad. Stastny y Cols identificaron un gene asociado a la AR en el grupo polimórfico de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH); encontraron que aproximadamente 70% de pacientes blancos con AR clásica, comparados con solo 28% de pacientes sin AR expresaban HLA-DRA. El gen de susceptibilidad conocido pertenece al *locus* HLA de clase II y específicamente a una región de cuatro aminoácidos localizada en

la hendidura de unión de los antígenos compartido en los alelos HKA DRB1 0401 y 0404. Este alelo HLA-DR puede unirse y mostrar el antígeno artrítico a las células T aunque aún no se ha comprobado completamente.

Los antígenos artríticos: aún son desconocidos los antígenos que desencadenan la autoinmunidad y perpetúan la reacción. Se investigan agentes microbianos sin identificar definitivamente uno como causal.

Es considerado que un antígeno, como ya se dijo desconocido, activa los linfocitos B, con lo cual las células proliferan y se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpo. Entre los cuales está el factor reumatoide, que son grupos de anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos presentes en la Ig G formando un complejo inmune que activa el sistema del complemento y se fija en el espesor y en la suuperficie de la sinovial.

Así mismo se activan células T y estimulan la producción de linfocinas e influyen sobre las células B por medio de células mediadoras (T helper cell) o supresoras (T supresor cell).

Esta conexión entre los linfocitos B y T se manifiesta también a la inversa: bajo la acción de anticuerpos específicos o complejos inmunes las células T pueden volverse insensibles a determinados antígenos.

En este proceso inmunológico los macrófagos tienen una función decisiva, tal función es recibir al antígeno y “presentarlo” a los linfocitos.

Durante el proceso de activación del complemento se liberan factores quimiotácticos y linfocinas (por las células T) que atraen leucocitos polimorfonucleares, atraviesan el endotelio y emigran hacia el líquido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y se autodestruyen. Con ello se liberan enzimas lisosómicas que provocan lesiones irreversibles en los tejidos.

CURSO CLÍNICO

La AR es una poliartritis crónica simétrica. En cuanto a la forma de inicio se presenta de manera insidiosa hasta en 70%, subagudo en 20% y agudo en 10%. Se puede acompañar de astenia, anorexia y sintomatología musculoesquelética imprecisa hasta que se produce una poliartritis sobre todo de manos, muñecas, rodillas y pie, casi siempre simétrica. El debut agudo es menos frecuente (10%) con poliartrosis, fiebre y/o adenopatías y el inicio mono u oligoarticular.

El patrón de afectación articular es variable, principalmente afecta las articulaciones pequeñas. Los síntomas suelen desarrollarse en los huesos pequeños de las manos, articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y los pies, articulaciones metatarsfalángicas e interfalángicas, seguidas de muñecas, tobillos codos y rodillas. La columna cervical también puede afectarse, pero las caderas normalmente se afectan en fases más avanzadas, si lo hacen y la región lumbosacra suele estar conservada.

Las articulaciones afectadas están hinchadas, calientes, dolorosas y rígidas, especialmente al levantarse por la mañana o después de un período de inactividad. La enfermedad puede tener un curso lento o rápido, y fluctúa durante años, produciéndose la mayor afectación durante los primeros 4 o 5 años. Aproximadamente el 20% de los pacientes disfruta de periodos de remisión parcial o completa, pero los síntomas vuelven inevitablemente y pueden afectar articulaciones previamente sanas.

MANIFESTACIONES GENERALES Y SISTÉMICAS

Aún cuando la AR es una enfermedad predominantemente articular, en cualquier momento de su evolución pueden aparecer manifestaciones extraarticulares. Las dos más específicas son las siguientes:

- **Nódulos reumatoides.** Es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes de la AR, generalmente se asocia a artritis severa y factor reumatoide positivo.
- **Vasculitis.** Cualquier vaso del organismo puede resultar afectado, el signo clínico más frecuente es la presencia de infartos digitales, que en ocasiones evoluciona a

gangrena¹³. Entre las manifestaciones secundarias de la vasculitis se encuentran: úlceras crónicas en miembros inferiores, neuropatía periférica, erosiones de la mucosa gastrointestinal y arteritis necrotizante de los vasos mesentéricos, coronarios y renales.

A continuación se hace mención de las manifestaciones extraarticulares restantes, no menos importantes:

Manifestaciones pulmonares. Dentro de las más frecuentes están: pleuritis, con o sin derrame, fibrosis intersticial progresiva, nódulos pulmonares, con neumoconiosis o sin ella.

Manifestaciones cardiovasculares. No se observan manifestaciones clínicas en ocasiones pero al realizar estudios ecocardiográficos, aproximadamente 50% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico, con o sin pericarditis. Los nódulos reumatoides cardíacos se demuestran en estudios de autopsia.

Manifestaciones oculares. Más de 25% de los pacientes con AR pueden tener sica oral y conjuntival, pero únicamente 10 a 15% reúnen criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren. Se puede presentar escleritis, epiescleritis o bien epiescleritis nodular.

Manifestaciones hematológicas. Frecuentemente se presenta anemia normocítica hipocrómica, secundaria a pérdidas crónicas por vía gastrointestinal, niveles bajos de hierro, absorción deficiente y eritropoyesis alterada. Otras alteraciones son leucocitosis y trombocitosis.

DATOS DE LABORATORIO

En esta enfermedad es muy frecuente la anemia normocítica normocrómica o hipocrómica y también trombocitopenia .

Reactantes de fase aguda: velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva, son empleados para el diagnóstico, ya que ayudan a diferenciar la artritis reumatoide de causas no inflamatorias de compromiso articular. Y durante el seguimiento ayudan a determinar el grado de actividad y respuesta al tratamiento.

El factor reumatoide por su parte, es un autoanticuerpo de clase IgM, es el marcador serológico de este proceso, esta prueba sin embargo, es inespecífica y su positividad en ausencia de evidencia clínica no es diagnóstica de AR¹⁴. Resulta positivo en el 70% a 80% de los pacientes, este grupo es el “clásico” que representa la denominada artritis reumatoide seropositiva. Un porcentaje adicional (10-15%) se hacen positivos en los primeros dos años. El 20% que carece de dicho marcador constituye la artritis reumatoide seronegativa¹⁵. Esta prueba sin embargo, es inespecífica y su positividad en ausencia de evidencia clínica no es diagnóstica de AR. Además los títulos reportados por el laboratorio no se correlacionan con la severidad de la enfermedad, pero los pacientes positivos tienen un curso más agresivo con compromiso extraarticular y mayor mortalidad.

La determinación de anticuerpos dirigidos contra el péptido citrulinado (anti-citrulina) es importante ya que representan el mejor marcador serológico para el diagnóstico de AR, por su alta sensibilidad y especificidad, además tienen un papel pronóstico^{16, 17}.

En un 30% (existen referencias de 10-40%) de los pacientes los ANA están positivos en títulos bajos. Por su parte el complemento sérico esta normal excepto en casos graves asociados a vasculitis.

El líquido sinovial es turbio, con presencia de leucocitos entre 5000-40000 x mm³ con predominio de polimorfonucleares. Se puede encontrar FR y las fracciones del complemento C2, C3 y CH50 están disminuidas. Existen numerosas citoquinas entre las mas significativas: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF alfa y receptores solubles de la IL-2.

CAMBIOS RADIOGRÁFICOS

Se presentan hasta en un 50% de los pacientes pero tardíamente, los más importantes según aparecen son: osteopenia yuxta articular, erosiones articulares marginales, reducción del espacio articular y deformidad fija.

El primer signo radiológico puede ser la descalcificación epifisiaria lo cual es secundario a la inflamación sinovial, cuando el proceso se extiende y destruye el cartílago articular hay disminución del espacio articular. El pannus inflamatorio en el hueso afecta la superficie articular con lo cual se producen erosión y geodas. Estos cambios progresivos conllevan a

la destrucción de las epífisis que radiológicamente se traducen en imágenes osteolíticas de forma y tamaño muy variables.

DIAGNÓSTICO

En 1956 se elaboraron los criterios para la artritis reumatoide, presentados por Ropes, se ha modificado en varias ocasiones: 1985 por Topes, en 1962 por Kellgren en 1967 por Bennet y Burch, y en la última edición de dichos criterios publicada en 1988 por Arnett^{18, 19, .}

El diagnóstico de la artritis reumatoide es clínico y los criterios utilizados son los de Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1987, tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 89%; los cuales son los siguientes^{20, 21}:

- Artritis de tres o más áreas articulares
- Artritis bilateral y simétrica
- Artritis de articulaciones de manos
- Rigidez articular matutina (RAM) de duración mayor a una hora
- Presencia de nódulos reumatoides
- Factor reumatoide positivo
- Cambios radiológicos típicos.

Se requiere la presencia de cuatro de los siete criterios para decir que el paciente tiene AR.

En 1981 Pinals presentó los criterios de remisión de la artritis reumatoide, presentados a continuación²²:

1. Rigidez matutina cuya duración no excede de 15 min.
2. Ausencia de fatiga
3. Ausencia de dolor articular
4. Ausencia de hipersensibilidad (dolor a la presión) o dolor articular al movimiento
5. Ausencia de inflamación en las articulaciones o vainas tendinosas.
6. VSG menor de 30 mm/hr en mujeres y 20 mm/hr en varones.

Estos criterios tienen por objeto definir no solamente la remisión espontánea, sino el estado de supresión de la enfermedad inducida por los medicamentos, cinco o más de ellos deben

reunirse durante por lo menos dos meses consecutivos. Para que un paciente se someta a esta consideración, debe haber reunido los criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide.

CRITERIOS DE CLASE FUNCIONAL DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE^{23, 24}:

- CLASE I: Función normal para las actividades de la vida diaria.
 - CLASE II: Capacidad de realizar las actividades habituales con dolor o limitación en una o más articulaciones.
 - CLASE III: Actividad restringida, requiere personal de asistencia o dispositivos especiales.
- CLASE IV: Totalmente dependiente.

EVOLUCIÓN, MORTALIDAD Y PRONÓSTICO

La evolución de la AR es variable pero la mayoría tiene una actividad mantenida, fluctuante, con un grado variable de deformidad articular. Las remisiones son más probables durante el primer año.

Los pacientes con AR, al cabo de 5 a 10 años de evolución, 10% llegan a un estado de invalidez total, otros 10 % experimentan una remisión total, 25% quedan con limitaciones importantes, y los 55% restantes se mantiene en grado moderado de limitación, pudiendo hacer su trabajo habitual pero con alguna limitación. La AR es una enfermedad seria, progresiva, incapacitante, asociada con altos costos directos e indirectos, mala calidad de vida y muerte prematura^{25, 26}.

Tienen peor pronóstico los pacientes con edad de inicio menor de 20 años y mayor de 75 años, las mujeres, los pacientes con títulos elevados de FR, elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR, y haptoglobina) nódulos subcutáneos, erosiones radiológicas en la valoración inicial, presencia de más de 20 articulaciones afectadas, nivel socioeconómico bajo, mala respuesta a metrotexato y marcadores genéticos (HLA-DR4). También parece empeorar el pronóstico la presencia de anticuerpos anti CCP.

La artritis reumatoide causa discapacidad severa y claramente acorta la sobrevivencia de los pacientes. El 50% de los pacientes están en clase funcional III o IV antes de 10 años y 33% pierden su empleo antes de 5 años de evolución. La razón de mortalidad es 2.5 a 1 comparada con personas de la misma edad y sexo sin artritis reumatoide. Los pacientes en clase funcional IV y compromiso poliarticular tienen una sobrevivencia inferior a 50%. La esperanza de vida se reduce a 3- 7 años.

La mortalidad por causas directas o complicaciones derivadas de la AR continúan siendo el doble de lo observado en la población control, como ya se mencionó; entre las causas cardiovasculares está la asociada a síndrome coronario agudo (42%). Dentro de las infecciosas se encuentra la neumonía en 9%. Las causadas por cáncer representan el 14%²⁷. Por último la artritis reumatoide por sí misma representa un 10%, lo cual incluye vasculitis, dislocación atlantoaxial y neumonitis. Sin olvidar complicaciones como la amiloidosis y las producidas por efectos iatrogénicos del tratamiento.

TRATAMIENTO

La artritis reumatoide hasta el momento no tiene cura, por lo cual el tratamiento tiene un enfoque global y persigue fundamentalmente el control del dolor y de la inflamación articular, con el fin de evitar las deformidades y conservar una buena capacidad funcional. Así mismo se deben controlar los síntomas extraarticulares. El tratamiento es fundamentalmente farmacológico y está apoyado por fisioterapia y alimentación, reservando la cirugía solo para aquellos casos precisos de alguna articulación que no se tenga solución médica. Por tanto el tratamiento en AR exige agentes que bloquean la inflamación, la proliferación sinovial y previene la erosión de la articulación²⁸.

Los tratamientos para la AR son divididos en 4 clases:

Las drogas antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los corticoesteroides.

Los modificadores de la enfermedad (DME)

Los analgésicos.

Los primeros tres grupos pueden reducir el número de articulaciones dolorosas, la duración de la rigidez matutina y la inflamación así como la reducción de sedimentación de eritrocitos y la proteína C-reactiva.

Los medicamentos modificadores de la enfermedad reducen la destrucción de la articulación y la valoración es realizada por radiografía.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los nuevos medicamentos antiinflamatorios llamados inhibidores selectivos de COX-2 actúan principalmente sobre la sustancia que produce la inflamación (la COX-2), respetan y conservan las funciones normales de la COX-1.

Corticoesteroides: A bajas dosis pueden ser útiles al inicio de la enfermedad para el control rápido de la actividad de la enfermedad o, durante las fases más tardías, para reducir los síntomas cuando el tratamiento es inadecuado o no pueda usarse debido a riesgos de toxicidad o fracasos de medicamentos múltiples. Además del uso sistémico, pueden administrarse en forma intrarticular, sobre todo en los pacientes con monoartritis. La pérdida ósea inducida por los esteroides es más rápida durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento, afectando más el hueso trabecular que el cortical. La reducción ósea es un hallazgo común al uso crónico de esteroides. La osteoporosis se presenta de manera dosis dependiente.

Las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad: son la base del tratamiento de la AR, apoyados por diversos estudios, su uso en forma temprana tiene ventajas superiores comparados con un manejo más tardío.

El metrotexate es un antagonista del ácido fólico. Está prescrito con más frecuencia de forma inicial en el tratamiento de la AR. Se menciona que utilizado semanalmente retarda el daño articular valorado radiográficamente. Sin embargo es de importancia el efecto tóxico a nivel hepático, que se traduce en fibrosis y cirrosis, por lo cual debe monitorizarse por medio de pruebas funcionales hepáticas periódicas.

La sulfasalazina es empleada en AR con actividad leve o moderada y puede reducir síntomas y la progresión radiográfica.

Otros medicamentos que han demostrado eficacia son la ciclosporina, azatioprina, oro parenteral, y D-penicilamina sin embargo su uso es limitado debido a la toxicidad (toxicidad hematológica y renal, con desarrollo de glomerulonefritis membranosa) y consideraciones de riesgo-beneficio. Dos medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con enfermedad poco severa son la hidroxicloroquina y minociclina, que pueden reducir los síntomas y producen pocos efectos adversos serios.

Agentes biológicos: estos son dirigidos contra citoquinas implicadas en la AR, han resultado ser de eficacia en pacientes en los que la terapia convencional no ha resultado efectiva y al principio de la enfermedad. En este grupo se encuentran los fármacos anti TNF, ANAKINRA, RITUXIMAB,

ALTERACIONES RENALES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Anteriormente se hizo referencia a las manifestaciones extraarticulares de la AR, sin embargo el grupo de manifestaciones renales, aún cuando no se considera un problema grave dada su frecuencia e intensidad, sí se considera que son causantes de muertes en muchos casos²⁹. Es necesario mencionar que las manifestaciones clínicas no siempre hacen sospechar el daño renal y por ello la biopsia es la única forma de establecer el diagnóstico con certeza³⁰. Dentro de este grupo un porcentaje importante se atribuye al daño por amiloidosis y al relacionado con el medicamento administrado^{31, 32, 33, 34, 35, 36}.

Diversos estudios señalan que la prevalencia de las manifestaciones renales debe ser tomada en cuenta y tiene un papel importante en la mortalidad: Laakso y cols., en un estudio con 1.000 pacientes con artritis reumatoide seguidos durante 10 años, encontraron que el 20% de las muertes se relacionaban con trastornos renales, contrastando con sólo el 1% en un grupo control; la mitad de estos fallecimientos fueron atribuidos a amiloidosis, pero la mayoría de los restantes se achacaron a uremia consecutiva a "nefritis crónica" y a infecciones renales. En otros estudios, los fallecimientos relacionados con alteraciones renales oscilan entre el 10 y el 34%. Reilly y cols. encontraron que el 6% de los pacientes que fallecieron tenían amiloidosis.

Con esto se entiende que no solo la amiloidosis es causa de afección renal en la AR y que las alteraciones renales, si bien no son la más frecuente, sí son causa de muerte en quienes padecen la enfermedad. Las formas más frecuentes de enfermedad renal primaria en la AR son la glomerulopatía membranosa (GM) y la glomerulonefritis proliferativa mesangial pura^{37 38 39 40 41}.

Las alteraciones renales que se encuentran en la artritis reumatoide se pueden agrupar de la siguiente manera: las relacionadas con las complicaciones de la artritis reumatoide (amiloidosis AA y vasculitis reumatoide), las relacionadas con el tratamiento y por último las propias a la nefropatía de la artritis reumatoide (Glomerulonefritis mesangial).

A continuación se tratará cada una de ellas:

LESIÓN RENAL DEBIDA A COMPLICACIONES DE LA AR

a) Amiloidosis AA.- Esta entidad produce disfunción orgánica secundaria al depósito de material fibrilar amorfo en diversos órganos, como el riñón. La denominación AA diferencia la amiloidosis secundaria (o reactiva) de la amiloidosis primaria (o amiloidosis AL) y de otras formas de amiloidosis. Las enfermedades inflamatorias como la AR conduce a la producción de reactante de fase aguda SAA (precursor sérico de la proteína amiloide A). Un fragmento de la SAA, derivado del fragmento NH₂ terminal, la proteína AA, puede depositarse en los tejidos, ocasionando la amiloidosis secundaria⁴².

Sin embargo no todos los pacientes con niveles elevados de SAA desarrollan amiloidosis, por lo que se piensa que debe existir algún factor de susceptibilidad, probablemente genético. La determinación de proteína C reactiva se correlaciona bien con la concentración de SAA en el suero, ya que esta última no se puede cuantificar.

La prevalencia de amiloidosis renal en los pacientes con artritis reumatoide es del 0-5% en biopsias renales realizadas en ausencia de síntomas, y más del 50% si tales biopsias se hacen cuando existe proteinuria. En estudios de autopsia, la prevalencia oscila entre el 6 y el 61%, reflejando probablemente la alta variabilidad geográfica en la incidencia de esta

complicación⁴³. Aunque la artritis reumatoide continúa siendo la causa más frecuente de amiloidosis AA, la incidencia de amiloidosis secundaria a esta enfermedad parece estar disminuyendo, probablemente, porque ahora disponemos de tratamientos más efectivos para controlar la inflamación crónica.

La duración de la artritis reumatoide al desarrollarse la amiloidosis oscila entre 8 y 32 años, con una media de 15. Aunque en general, la amiloidosis AA aparece en aquellos pacientes con artritis reumatoide de larga evolución y con actividad inflamatoria prolongada, no es infrecuente que la enfermedad articular esté inactiva en el momento del diagnóstico de amiloidosis.

La amiloidosis AA afecta casi siempre al riñón y se traduce en proteinuria (70%), la cual alcanza el rango nefrótico hasta en la cuarta parte de los casos, o bien una disminución lenta de la función renal (presente hasta en el 82%), se ha mencionado que puede ser el único signo de amiloidosis en algunos casos o bien hematuria aislada.

Las manifestaciones y la evolución de la nefropatía se relacionan con el patrón de distribución de los depósitos de amiloide en el riñón: los depósitos glomerulares parecen responsables de la proteinuria, mientras que los vasculares acarrearían la pérdida isquémica de nefronas y el desarrollo de fibrosis intersticial e insuficiencia renal con proteinuria leve o ausente. En la amiloidosis AA puede observarse hipertensión arterial moderada hasta en el 20-35% de los pacientes.

El método idóneo para el diagnóstico de amiloidosis AA es objeto de controversia. La biopsia renal es positiva en el 100% de los casos sintomáticos, la biopsia de grasa abdominal tiene una sensibilidad del 60-82% y la rectal, de un 80-97%. Ello significa que un porcentaje de pacientes con amiloidosis renal, que en algunas series se estima hasta de un 20%, pueden tener una biopsia rectal negativa; en consecuencia, es recomendable en caso de duda realizar una biopsia renal.

En estudios precedentes de Japón se ha mencionado el hallazgo de una glomerulonefritis extracapilar con formación de semilunas en pacientes con artritis reumatoide y amiloidosis AA. Sin embargo esto propone la coexistencia de dos enfermedades distintas o bien la

ruptura del asa capilar por las fibrillas de amiloide, lo cual facilitaría la entrada de fibrina en la cápsula de Bowman. La coexistencia de esta entidad en pacientes con amiloidosis renal debe sospecharse cuando desarrollan fallo renal agudo asociado a sedimento urinario activo.

Una vez confirmado el diagnóstico de amiloidosis AA en un paciente con artritis reumatoide, el tratamiento debe encaminarse a suprimir en lo posible la síntesis del precursor sérico SAA y, especialmente, los picos que se producen durante las infecciones, en las fases de mayor actividad inflamatoria de la artritis o en relación con cirugía mayor. Para evitar los picos de producción de SAA relacionados con la inflamación reumatoide, se recomiendan pequeñas dosis de corticosteroides en dos o tres tomas diarias. Es de importancia señalar que el depósito de amiloide en el segundo y séptimo día de un postoperatorio puede ser tan importante como para producir un fracaso renal agudo, por lo cual se recomienda una cobertura de corticoterapia.

La evolución espontánea de la amiloidosis renal es hacia el fracaso renal en la mayoría de los casos, de manera que un 50 y 90% de los pacientes fallecen de uremia a los 5 y 10 años, respectivamente. Sin embargo, la tasa de progresión es muy variable, y algunos pacientes experimentan estabilización o incluso mejoría de la función renal. En las dos últimas décadas, el pronóstico de los pacientes con amiloidosis renal ha mejorado sustancialmente debido a los progresos en el tratamiento conservador del fallo renal crónico y a las posibilidades de diálisis y trasplante.

b) Vasculitis reumatoide.- El curso de la artritis reumatoide puede complicarse con varios tipos clínicos e histológicos de vasculitis como se mencionó anteriormente, sin embargo en el daño renal es de gran importancia la vasculitis sistémica (caracterizada por infartos cutáneos y mononeuritis múltiple, pero que puede comprometer también a diversos órganos), histológicamente corresponde a una arteritis necrosante, a veces indistinguible de la poliarteritis nodosa (PAN) y se la conoce como arteritis reumatoide, vasculitis reumatoide sistémica o vasculitis reumatoide necrosante tipo PAN. Tiende a ocurrir en pacientes con datos que sugieren una enfermedad más grave

⁴⁴. Es en este tipo de vasculitis en el que puede verse implicado el riñón, aunque no con la frecuencia e intensidad con la que se afecta en otras vasculitis necrosante sistémicas^{45, 46}. Scott y cols. encontraron afectación renal clínica tan sólo en 8 de sus 50 pacientes con vasculitis reumatoide sistémica. Boers encontró alteraciones renales histológicas en 8 de 18 pacientes con vasculitis reumatoide sistémica; Los patrones histológicos que se presentan en la vasculitis son variados y corresponden a glomerulonefritis extracapilar, glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulopatía membranosa ⁴⁷.

La expresión de ANCA en los pacientes con artritis reumatoide se asocia con una enfermedad más grave y con mayor frecuencia de afectación renal^{48, 49}. Harper y cols. comunicaron en pacientes con artritis reumatoide una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria con proliferación extracapilar y expresión de ANCA que cursa con insuficiencia renal, microhematuria y proteinuria y de pronóstico frecuentemente fatal. Sin embargo existe el repote de un caso con ANCA negativo asociado a daño renal⁵⁰.

LESIÓN RENAL RELACIONADA AL TRATAMIENTO RENAL ADMINISTRADO EN LA AR

Dentro del tratamiento empleado para la AR, están los supresores del proceso inflamatorio, entre los que se encuentran las sales de oro parenterales, el metotrexato y los antipalúdicos como los de uso más generalizado; auranofín, D-penicilamina y ciclosporina A se utilizan menos frecuentemente. Sin embargo todos ellos son potencialmente nefrotóxicos y, en buena medida, los responsables de la afectación renal en la artritis reumatoide^{51, 52}.

Compuestos de oro y D-penicilamina

La toxicidad de las sales de oro parenterales y de la D-penicilamina es superponible e incluye dermatitis y mucositis, trombosis periférica, aplasia medular y afección renal. La toxicidad del oro oral (auranofín) es fundamentalmente gastrointestinal, pero también se han descrito casos de nefropatía asociados a la utilización de este fármaco.

La proteinuria es el marcador clínico de la toxicidad renal durante el tratamiento con estos fármacos:

En el caso del *oro parenteral* se observa proteinuria en un 1-10% de los pacientes tratados, de los cuales un 10-30% presentarán síndrome nefrótico.

Se ha descrito proteinuria en relación con la crisoterapia en todas las edades. En promedio, la duración del tratamiento antes de que aparezca la proteinuria es de un año, con variabilidad amplia entre dos semanas y seis años; de igual forma, la dosis media de oro parenteral administrada es de 1.500 mg con oscilaciones de 10 a 6.000 mg. La cuantía de la proteinuria no se correlaciona con la cantidad de oro recibida y tampoco parecen existir diferencias en los niveles séricos ni urinarios de oro entre los pacientes que presentan proteinuria y los que no la desarrollan.

La lesión histológica encontrada en la mayoría de los casos corresponde a una glomerulonefritis membranosa (72%), pero también puede encontrarse una glomerulonefritis mesangial (10%), cambios mínimos (10%) o incluso no encontrarse ninguna alteración glomerular (8%). Pocas veces se ha encontrado glomerulonefritis extracapilar, glomerulonefritis granulomatosa o nefritis intersticial. La inmunofluorescencia suele mostrar depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal glomerular, indicando un mecanismo por inmunocomplejos y la microscopia electrónica pone de manifiesto la existencia de inclusiones de oro en el epitelio tubular, conocidos como aurosomas. El mecanismo por el que la crisoterapia produce estas lesiones no está aclarado, existe la hipótesis que propone un daño tubular como evento inicial, seguido de una autoinmunización frente a los antígenos tubulares liberados, que conduciría a una glomerulonefritis por inmunocomplejos. La nefropatía inducida por oro se asocia con ciertos genes de la región HLA-DQA, lo que avala la hipótesis de que hay una respuesta inmune anormal⁵³.

En el tratamiento con *sales de oro* se ha descrito adelgazamiento de la membrana basal glomerular, causante de la hematuria. El mecanismo patogénico se cree que podría estar mediado por daño de las células epiteliales glomerulares inducido por el oro.

En el caso de la *D-penicilamina*, la proteinuria es más frecuente, apareciendo hasta en el 30% de los pacientes, de los cuales el 17% presentan síndrome nefrótico. La proteinuria generalmente se descubre en el segundo semestre de tratamiento y rara vez después del primer año, pero puede aparecer desde las primeras semanas de tratamiento hasta cinco años después de instaurado el mismo. La gravedad y duración de la proteinuria tampoco se correlacionan con la dosis de D-penicilamina ni con la duración del tratamiento. Es de interés práctico saber que es más probable que los pacientes con historia previa de nefropatía por oro desarrollen nefropatía cuando reciben D-penicilamina.

En el tratamiento con D-penicilamina, la lesión morfológica que se presenta es una glomerulonefritis membranosa⁵⁴, aunque también se han descrito casos con cambios mínimos o con glomerulonefritis extracapilar, a veces, asociada a hemorragia pulmonar remediando un síndrome de Goodpasture. El microscopio electrónico muestra depósitos densos mesangiales y/o en la membrana basal y la inmunofluorescencia habitualmente descubre depósitos de IgG y complemento.

Tanto la proteinuria relacionada con la crisoterapia como la debida a D-penicilamina se resuelven espontáneamente sin desarrollar déficit de función renal y tras un tiempo medio de 11 y 8 meses, respectivamente, aunque ocasionalmente puede persistir hasta dos años. La actitud terapéutica recomendable es la de sustituir estos fármacos por otros no nefrotóxicos e instaurar las medidas habituales en el síndrome nefrótico (restricción de sal, diuréticos, etc.⁵⁵.

Ciclosporina A

Se conocen dos tipos de alteraciones renales causadas por la ciclosporina, algunas de las alteraciones funcionales agudas e incluso ciertos cambios estructurales tubulares parecen reversibles, mientras que otras alteraciones en las que subyace una vasculopatía o una fibrosis intersticial, producen una lesión crónica irreversible. Esto indica que los pacientes con AR son susceptibles de un mayor riesgo para el desarrollo de ambas formas de daño renal, debido, por una parte el tratamiento con fármacos nefrotóxicos y por otro lado a la edad más avanzada⁵⁶.

Existe un efecto tóxico, secundario, que se presenta con mayor frecuencia y es el de la reacción tóxica aguda dependiente de la dosis, éste, cursa con disminución del filtrado glomerular, el cual se considera muy probablemente consecuencia de vasoconstricción. Un hecho importante es el daño permanente de la función renal, esto se observa en tratamientos prolongados más allá de los seis meses; aún cuando el efecto tóxico puede revertirse tras disminuir la dosis o suspender el medicamento.

Histológicamente la nefropatía crónica por ciclosporina se traduce en una nefritis intersitial difusa, atrofia tubular renal y arteriopatía (pequeñas arteriolas) y se pueden encontrar también patrón en bandas. Entre los factores de importancia se encuentran las dosis altas de ciclosporina, edad avanzada y aumento agudo en los niveles de creatinina sérica.

La prevalencia de alteraciones morfológicas en la biopsia renal encontrada en diversos estudios oscila entre el 7% y el 21%. Se desconoce el valor predictivo de los cambios patológicos para el desarrollo de fallo renal después de tratamiento con ciclosporina. Se han mencionado consecuencias como disminución de la función glomerular y lesiones ligeras o moderadas de fibrosis intersticial, atrofia tubular e hialinosis arteriolar.

Con el propósito de disminuir la nefrotoxicidad observada en estos pacientes, se utilizan dosis de 2,5 mg/kg/día, realizando ajustes para evitar la elevación de creatinina por encima del 30%.

Metotrexato

El metrotexate es el fármaco de acción lenta más utilizado en el tratamiento de la AR, esto se debe a que tiene un comienzo de acción más rápido, mayor capacidad de reducción de la inflamación sinovial y menos efectos adversos. Aún cuando se considera una limitante la hepatotoxicidad⁵⁷, se considera que no existen efectos adversos relevantes en cuanto a la función renal ni alteraciones morfológicas sobre la biopsia con el uso de tal medicamento, el uso concomitante de AINE puede producir mayor riesgo de complicaciones renales cuando los pacientes tienen una disminución del filtrado glomerular.

Los *antipalúdicos* cloroquina e hidroxicloroquina son fármacos que en las dosis empleadas en la AR no han mostrado toxicidad significativa. Se ha mencionado que se observa disminución significativa del aclaramiento de creatinina en los pacientes de edad avanzada que reciben cloroquina.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

El tratamiento con AINES puede causar nefritis intersticial aguda asociada o no a enfermedad de cambios mínimos y se presentan posteriormente a meses o años de su administración. Otro cambio también descrito es la nefritis intersticial aguda y glomerulopatía membranosa en pacientes con administración de inhibidores selectivos Cox-2^{58, 59, 60}.

Un aspecto importante es que en estos pacientes con este tratamiento pueden tener episodios de falla renal aguda debido a inhibición de la ciclooxigenasa y a reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

Los pacientes que presentan disminución del filtrado glomerular tienen más riesgo de presentar complicaciones renales al usar concomitantemente AINE y metrotexato.

NEFROPATÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Existen lesiones renales presentes en estudios de necropsias de pacientes con AR, quienes no recibieron tratamientos antirreumáticos y que no tienen relación con la vasculitis reumatoide, dentro del grupo se mencionan lesiones glomerulares (glomerulonefritis membranosa, proliferativa y mesangiales)^{61, 62}.

La glomerulonefritis mesangial representa un 87% de las lesiones renales, por lo cual es la más frecuente, cursa con microhematuria aislada y no parece producir un deterioro de la

función renal. La lesión mesangial IgM está fuertemente relacionada con el factor reumatoide IgM, ya que se presenta seropositividad hasta en un 92% y se debe probablemente a la respuesta funcional de las células mesangiales para eliminar los complejos factor reumatoide IgM-IgG. Se ha considerado que este proceso no sea consecuencia de la medicación y que no se debería interrumpir por tanto, un fármaco cuando está siendo eficaz. El hecho de que se asocie con artritis reumatoide de larga evolución sugiere que, probablemente, está en relación con la enfermedad y no con el tratamiento de fondo. No se debe olvidar el papel de los AINE puesto que a todos los pacientes se les han administrado en algún momento y existen posibilidades que estén involucrados en la génesis de la microhematuria (ya que influyen en la adhesividad y agregabilidad plaquetarias).

Si bien el daño renal a nivel histopatológico en ocasiones no es traducido por las manifestaciones clínicas, es de ayuda considerar datos de importancia tales como: la seropositividad^{63,64}, la gravedad de la enfermedad articular y la presencia de nódulos subcutáneos, ya que orientarán hacia una vasculitis. El momento de comienzo de la afectación renal durante el curso de la enfermedad, debido a que la amiloidosis suele aparecer en pacientes con enfermedad de larga evolución. Es de importancia el tratamiento como potencialmente inductor de nefropatía, como lo son las sales de oro o la D-penicilamina. Y por último las alteraciones del sedimento urinario, que orientarán hacia una posible amiloidosis o una nefropatía membranosa cuando la proteinuria no se acompañe de alteraciones importantes en el sedimento, mientras que apuntarán a una glomerulonefritis necrotizante o a una vasculitis reumatoide cuando el sedimento es activo con cilindros y hematuria. Cuando estos datos no son lo suficientes, se recomienda realizar una biopsia renal, especialmente, si el cuadro se acompaña de algún grado de insuficiencia renal^{65,66,67,68}.

2. JUSTIFICACIÓN

En México, las enfermedades reumáticas ocupan el primer lugar como causa de incapacidad permanente por enfermedad general.

La artritis reumatoide es una enfermedad de distribución mundial, existen 355 millones de enfermos de los cuales 1.5 millones corresponden a la población mexicana. La prevalencia a nivel mundial se estima en un 0.8% (0.3 hasta 2.1%). En nuestro país las enfermedades reumáticas representan el primer lugar como causa de incapacidad permanente.

El daño de la Artritis Reumatoide no solo es articular, las manifestaciones extraarticulares son también importantes, si se toma en cuenta que una de las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son las alteraciones renales, sin embargo poco se conoce de ello, sobre todo cuando no se cuenta con estudios en población mexicana. Las manifestaciones renales no siempre se correlacionan con el daño morfológico, ya que no se realiza biopsia renal para evaluarlo⁶⁹; el daño se atribuye a complicaciones como la amiloidosis, al tratamiento administrado, o bien, a la enfermedad misma, lo cual, morfológicamente se traduce en daños glomerulares y tubulointersticiales. El estudio de autopsia permite identificar ampliamente los cambios histológicos renales que se presentan asociados a la artritis reumatoide, lo cual es posible realizar en el Hospital General de México, O.D. (HGM), ya que es uno de los más importantes puntos de referencia nacional para los aspectos de salud. En el servicio de Patología del HGM anualmente se hacen en promedio 750 autopsias médicas. Por lo que es un sitio ideal para nuestro estudio ya que contamos con el acceso a los bloques de parafina de todos los tejidos y al protocolo de autopsia que incluye un resumen con los datos clínicos y de laboratorio de cada caso.

3. HIPOTESIS

Las lesiones renales en casos de autopsias de pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital General de México son semejantes a las descritas en la literatura mundial.

4. OBJETIVO GENERAL

Describir las lesiones renales asociadas a la Artritis Reumatoide en casos de autopsias del Hospital General de México.

5. CASOS, MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo.

5.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Fueron seleccionados todos los casos confirmados de artritis reumatoide de una serie de autopsias (2179) realizadas durante los años 2003, 2004 y 2005 en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México. Los casos seleccionados contaban con protocolo de autopsias con resumen de la historia clínica completo, con bloques de parafina de tejidos fijados en formalina al 10% con suficiente tejido para realizar niveles, tinciones especiales e inmunoperoxidasa indirecta.

5.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Según los datos obtenidos de la literatura la frecuencia de la AR es de aproximadamente del 0.8% (0.3 hasta 2.1%). La frecuencia de AR en autopsias del Hospital General de México es del 1%.

Se ocupó la frecuencia de AR en autopsias del HGM y se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para estimar proporciones:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.01) (1-0.01)}{}$$

$$(0.05)^2$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.01) (0.99)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.84) (0.01) (0.99)}{(0.0025)}$$

$$n = 15.20$$

Por lo tanto, para un nivel de alfa de 0.05% se estimó el tamaño de la muestra en 15 autopsias de pacientes con AR. La n se redondeó a 20 por la posibilidad de excluir casos cuya conservación no fuera la adecuada para todos los estudios requeridos

Los casos que se incluyeron en el estudio fueron obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, hasta completar el tamaño de la muestra.

5.4. PROCEDIMIENTOS

Se revisaron todas las laminillas de los cortes histológicos de las autopsias. De las laminillas correspondientes a riñón, se consiguieron los bloques de parafina de los 20 casos. Se realizaron cortes histológicos a 3 micras que fueron teñidos con Hematoxilina y eosina, Masson, Metenamina de Jones, Rojo Congo y Hematoxilina ácida fosfotungstica. Posteriormente el diagnóstico fue hecho por microscopia de luz. Y de acuerdo a la sospecha histológica hubo casos en los que se realizó se realizó inmunoperoxidasa indirecta para inmunoglobulinas.

5.4.1. ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

De los casos necesarios se efectuaron cortes a 2 micras de tejido fijado en formalina al 10% y procesado en parafina para estudio de inmunohistoquímica por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional utilizando el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa (ABC) con los anticuerpos primarios: IgG, IgM, IgA (Biossec, Santa Cruz Biotechnology, Inc).

5.4.2. EVALUACIÓN DE LOS CASOS

De los cortes histológicos obtenidos de los bloques de riñón se hizo una revisión histológica exhaustiva de las siguientes características:

- Glomérulos: Número, esclerosis (global, focal, segmentaria, difusa), sinequias tempranas, prominencia de células epiteliales viscerales, membranas basales, proliferación (mesangial, endocapilar, extracapilar, mesangiocapilar), presencia de

amiloide, trombosis en capilares (reciente o antigua), necrosis fibrinoide (segmentaria, global).

- Intersticio: Fibrosis (grado 0: >10% de superficie cortical afectada; I: <10-25%; II: <25-40%; III: <40%), infiltrado inflamatorio (tipo: agudo, crónico, rico en células plasmáticas, granulomatoso; sitio de afección: cortical: nefritis, médula y urotelio: pielonefritis).
- Túbulos: Células tubulares (necrosis, vacuolación citoplasmática, pigmento), infiltrado inflamatorio.
- Vasos preglomerulares e intersticiales: vasculitis (tipo: leucocitoclástica, linfocítica, granulomatosa, mixta; tamaño de vasos afectados: pequeño, mediano, grande)

5.5 MÉTODO ESTADÍSTICO.

Se expresaron las variables cuantitativas continuas en promedio, como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Se utilizó tanto el programa de Excel para el análisis estadístico y SPSS versión 10 para Windows.

5.6. CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del estudio no implicó algún procedimiento extra al estudio de autopsia médica. Todos los estudios de autopsias practicados en el Hospital General de México, O. D. cuentan con previo consentimiento por escrito de los familiares responsables.

Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación.

Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente, en la Ley General de Salud.

6. RESULTADOS

Se revisaron los protocolos de autopsias con diagnóstico de Artritis Reumatoide obtenidos por muestreo consecutivo no probabilístico, que reunieron los criterios de inclusión, hasta completar el tamaño de la muestra (20 casos). Los datos recolectados del resumen de la historia clínica (características clínicas y demográficas) fueron capturados inicialmente en una hoja de cálculo del programa Excel. Se codificó y ordenó la base de datos para posteriormente ser analizada en el programa SPSS 10.0 para Windows. Primero se efectuó un análisis exploratorio de la base de datos para conocer las características clínicas y demográficas de los casos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los casos con Artritis Reumatoide

Caso	Sexo	Edad	Evolución	Tratamiento	Causa de muerte renal (IRC)
1	M	51	2 años	AINES	No
2	F	38	13 años	Metrotexate	No
3	F	32	3 años	Metrotexate	No
4	F	42	3 años	Diclofenaco	Si
5	F	88	20 años	No especificado	No
6	F	29	7 meses	AINES	No
7	F	61	30 años	AINES	Si
8	F	58	8 años	Cortisona	Si
9	F	23	18 años	Metrotexate	Si
10	M	51	6 años	Cortisona	Si
11	F	29	24 años	Prednisona	No
12	F	78	40 años	Cortisona	Si
13	M	43	15 años	Prednisona	No
14	F	82	10 años	Prednisona	No
15	M	67	29 años	AINES	No
16	F	70	33 años	AINES	No
17	F	62	19 años	Metrotexate	No
18	F	40	20 años	Prednisona	No
19	F	39	10 años	AINES	Si
20	F	61	15 años	Metrotexate	No

La distribución por género tiene un predominio en mujeres, con un 80% (16 casos), sobre los hombres 20% (4 casos).

El rango de edad varía de 29 a 88 años, con un promedio de edad ubicado de 52 años, con una mediana de 51.

La evolución de la enfermedad varía desde 7 meses hasta 40 años, esto es de suma importancia cuando lo relacionamos con los datos de cronicidad en el daño renal (fibrosis intersticial).

En cuanto al tratamiento administrado un 60% es decir, en 12 casos recibieron tratamiento con un solo medicamento: AINES 4 (20%), prednisona 4 (20%), metrotexate 2(10%), cortisona 3(15%); en 6 casos el tratamiento fue combinado (30%) y en 1 caso no se especificó el tipo de tratamiento.

En un 35% de los casos el daño renal fue causa de muerte, es decir, contaban con diagnóstico de insuficiencia renal aguda, crónica, crónica agudizada o falla renal, dentro de los diagnósticos clínicos finales.

De acuerdo al estudio morfológico, la lesión glomerular está presente en un 55% de los casos con AR (11 casos) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Lesiones glomerulares en casos de artritis reumatoide.

Caso	PM	GNS/PE	GN			AG	ECEV FyS	GM	SLG
			SOE	MP	PE				
1	X								
2									X
3									X
4		X							
5			X						
6									X
7				X					
8						X			
9									X
10									X
11									X
12	X								
13									X
14						X			
15									X
16							X		
17					X				
18									X
19								X	
20							X		

PM.-Proliferativa Mesangial, GNS/PE.-Glomerulonefritis necrosante segmentaria con proliferación Extracapilar, GN.-Glomerulopatía Nodular (SOE.- Sin otra especificación; MP.- Con patrón membranoproliferativo; PE.- Con proliferación extracapilar), AG.-Amiloidosis Glomerular, ECEV FyS.- Enfermedad de células epiteliales viscerales, focal y segmentaria periférica. GM.-Glomerulopatía membranosa, SLG.- Sin lesión glomerular.

Estas lesiones fueron clasificadas en los siguientes patrones morfológicos:

- **Glomerulopatía nodular (3 casos; 20%):** Patrón morfológico de lesión glomerular que incluye como sabemos diferentes entidades que dan el mismo patrón. Estas son: Amiloidosis (no incluida en esta categoría en nuestros casos, ya que fue clasificada en otro grupo, pues la positividad con el Rojo Congo, nos permitió esta separación), crioglobulinemias, glomerulopatía fibrilar nodular, glomerulopatía por inmunotactoides, glomerulopatía colágeno-fibrótica, y glomerulopatía por fibronectina. De los 3 casos observados uno fue “puro” (sin otra especificación) (**Figura 1**), en otro el patrón nodular recordaba también una lesión membranoproliferativa, pero con la inmunoperoxidasa no se demostraron complejos inmunes (**Figura 2**). El tercero además del patrón nodular presentó proliferación extracapilar, sin necrosis fibrinoide.

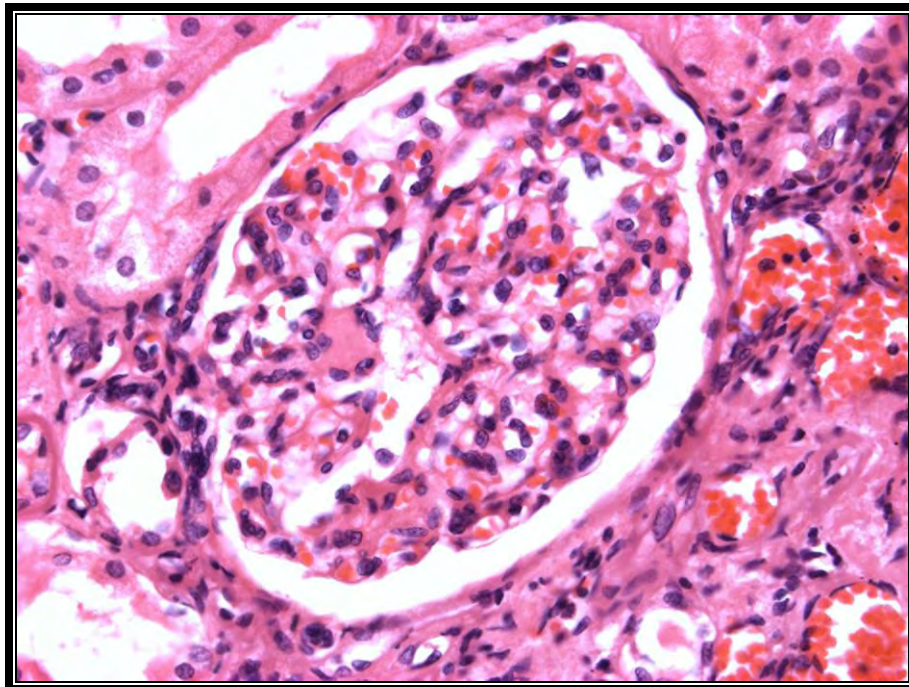


Figura 1: Microfotografía de un corte histológico teñido con H y E a 40X. Se observa una lesión nodular en el centro del glomérulo, sin proliferación celular (sin otra especificación).

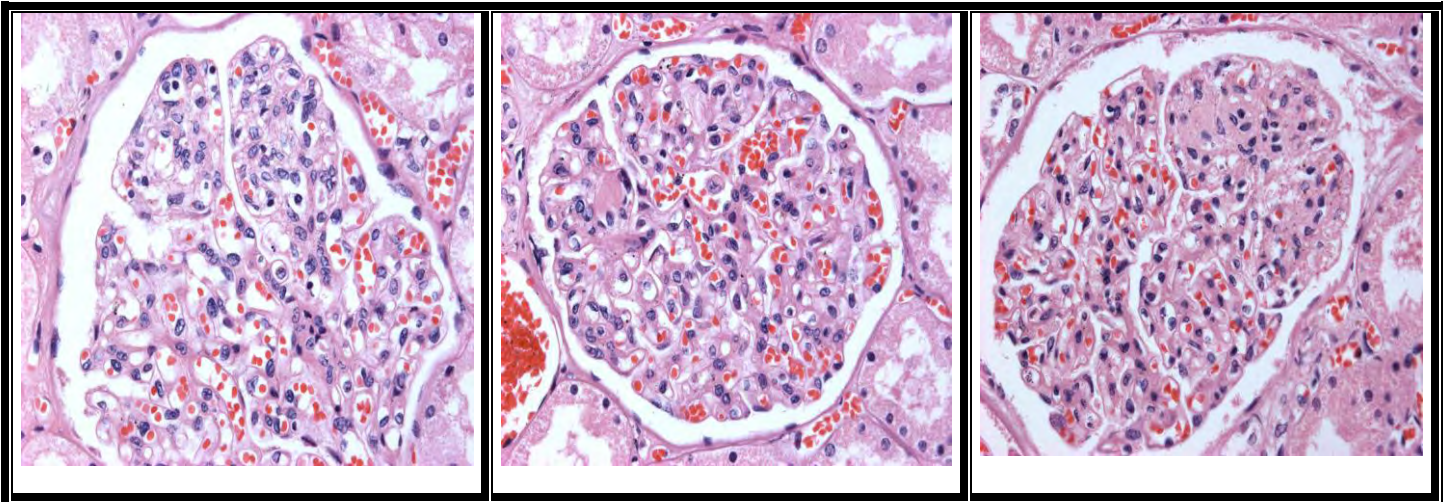


Figura 2: Microfotografías de cortes teñido con H y E a 40X. En los glomérulos hay patrón lobular de aspecto membranoproliferativo que forma nódulos mesangiales (glomérulo central).

- **Glomerulonefritis necrosante segmentaria con proliferación extracapilar (1 caso; 5%):** Se encontró este patrón de lesión en un caso que por los componentes que se observan (necrosis fibrinoide, neutrófilos y semilunas) sugiere una vasculitis de vasos de pequeño calibre (**Figura 3 y 4**). En el resto de la autopsia, no se encontró vasculitis en otros órganos.

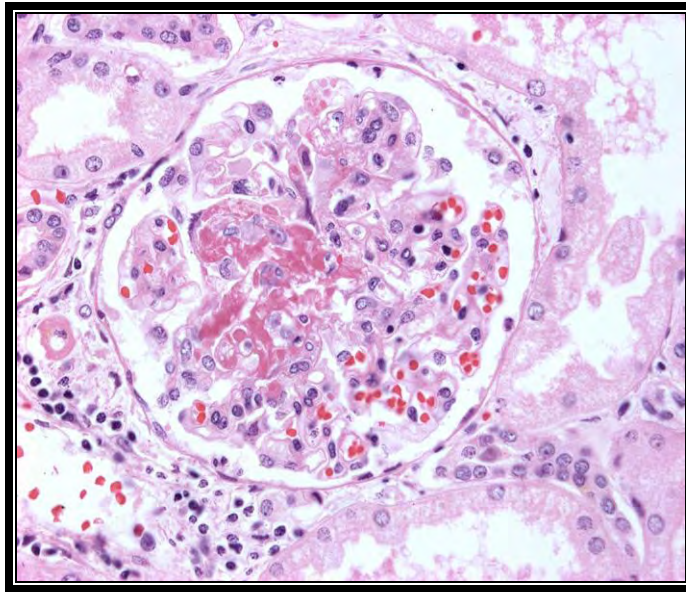


Figura 3: Microfotografía de un corte teñido con H y E a 40X de una lesión glomerular necrosante segmentaria. La fibrina se tiñe eosinófila en el centro del glomérulo.

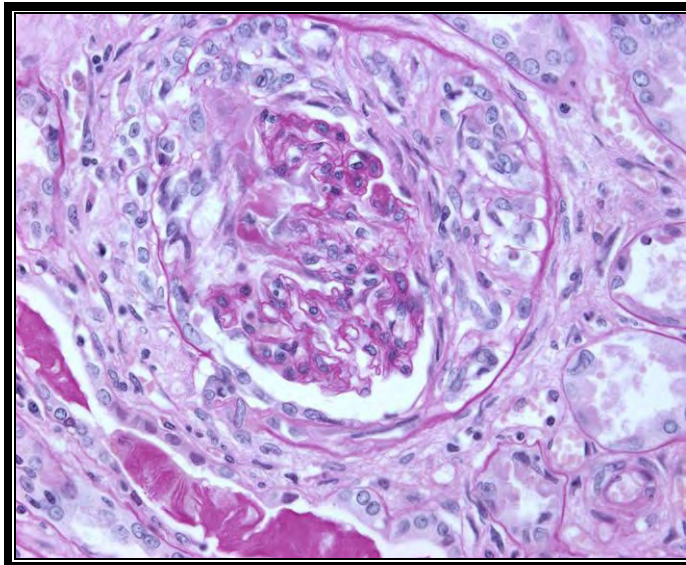


Figura 4: Microfotografía de un corte teñido con PAS a 40X. Se observa una media luna celular (proliferativa extracapilar).

- **Glomerulonefritis proliferativa mesangial (2 casos; 10%) (Figura 5)**

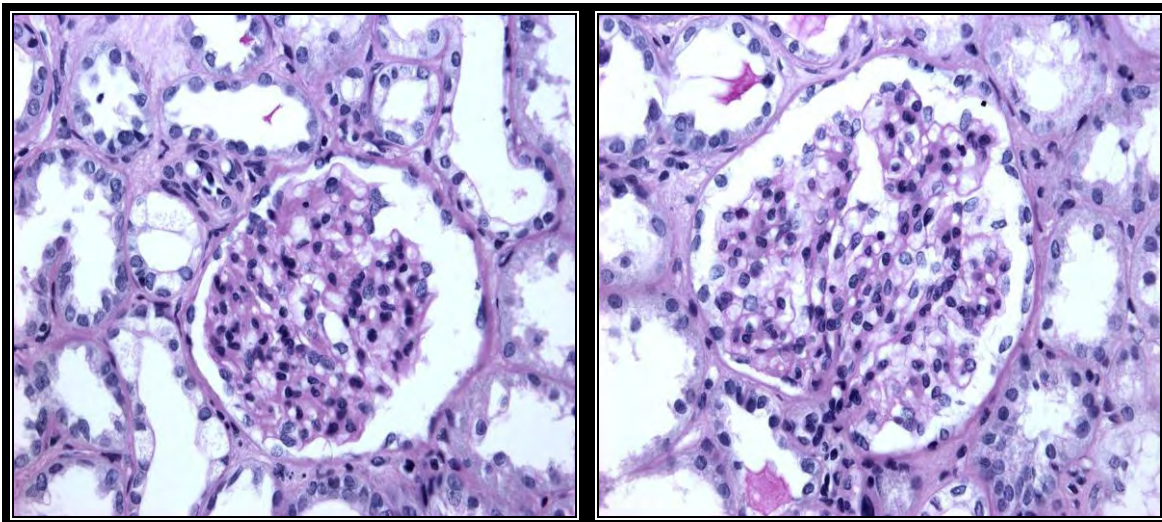


Figura 5: Microfotografías teñidas con PAS a 40X de dos glomérulos con discreta proliferación mesangial. Esta se caracteriza por la presencia de más de 3 núcleos de células mesangiales juntos.

- **Amiloidosis glomerular (2 casos; 10%):** Estos casos fueron sacados del grupo de las glomerulopatías nodulares cuando el Rojo Congo resultó positivo (**Figura 6**).

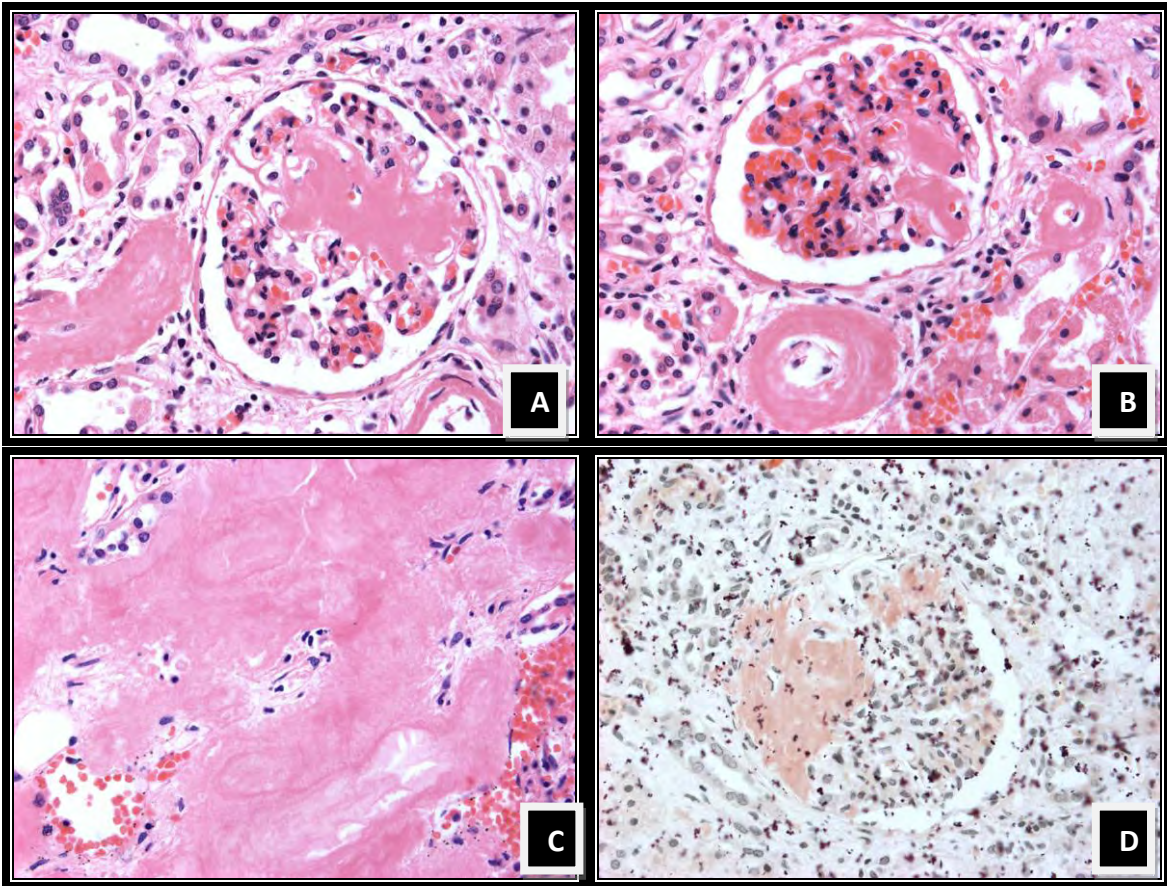


Figura 6: Microfotografías teñidas con H y E (A, B y C) y con Rojo Congo (D) a 40X. A y B muestran amiloidosis en glomerulos y vasos y en C es intersticial con la atrofia de túbulo.

- **Enfermedad de células epiteliales viscerales focal y segmentaria periférica (2 casos; 10%):** Estos casos se diagnosticaron ante la evidencia de una lesión primaria de células epiteliales viscerales y fueron separados de los casos de esclerosis focal y segmentaria secundaria a daño vascular (**Figura 7**).

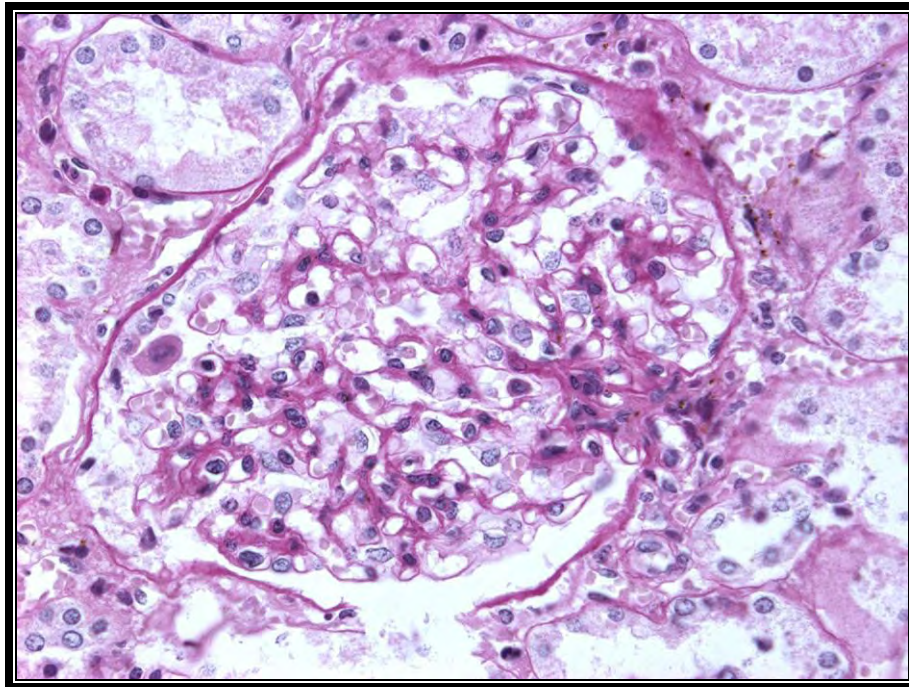


Figura 7: Microfotografía teñida con PAS a 40X de un glomérulo con prominencia y vacuolación citoplasmática de las células epiteliales viscerales. En este campo no se observa esclerosis.

- **Glomerulopatía membranosa (1 caso; 5%):** El caso encontrado con esta lesión fue confirmado con inmunoperoxidasa indirecta positiva para para IgG (**Figura 8 y 9**). Es de hacer notar que en este caso no existe el antecedente de tratamiento con D-penicilamina, medicamento más frecuentemente asociado a las glomerulopatía membranosas. Tampoco, existe evidencia en otros órganos del estudio de autopsia que sugieran asociación a LES.

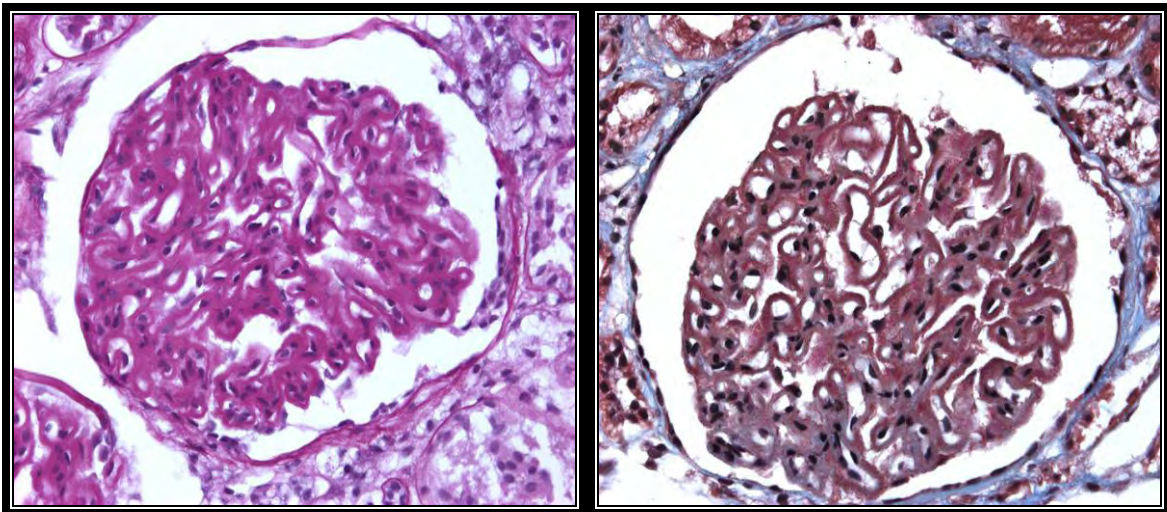


Figura 8: Microfotografías teñidas con PAS (izquierda) y tricrómico de Masson (derecha) a 40X de glomérulos con irregularidad de las membranas basales que tienen aspecto “rígido”.

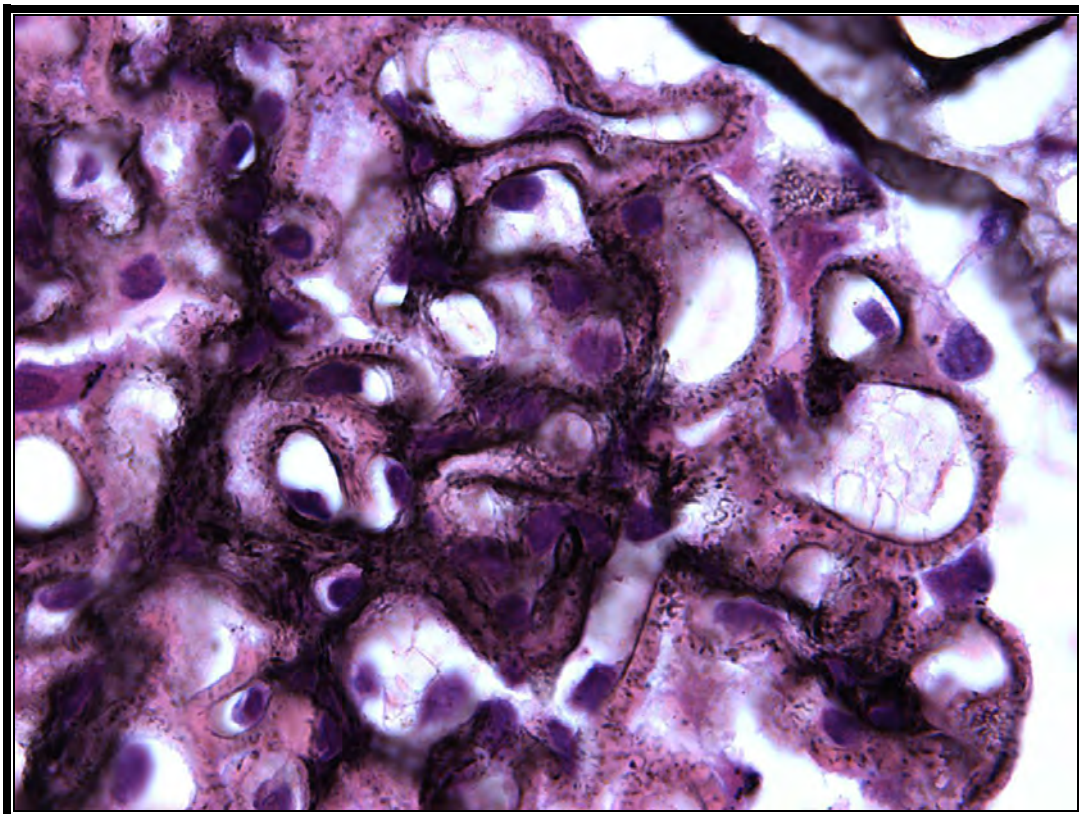


Figura 9: Microfotografía teñida con metenammina de Jones a 100X de un glomérulo con espículas y defectos de llenado.

Además del daño glomerular primario hubo 3 casos de esclerosis focal y segmentaria secundaria. En estos casos se determinó que el daño estuvo asociado a lesión vascular, ya que no había prominencia ni lesión de células epiteliales viscerales y la lesión de esclerosis segmentaria era hiliar. Patrón de esclerosis focal y segmentaria más asociado a daño vascular (**Figura 10**).

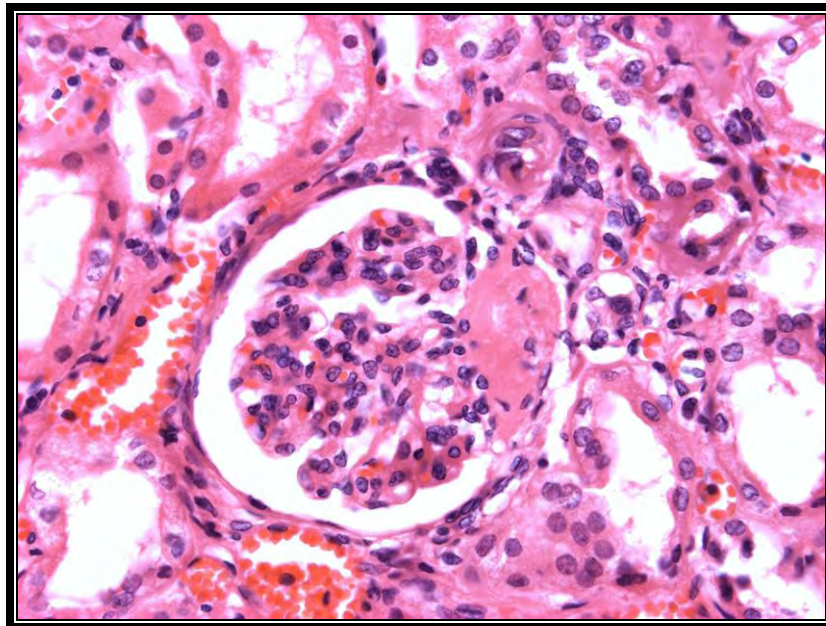


Figura 10: Microfotografía teñida con H y E a 40X de un glomérulo con una zona de esclerosis segmentaria, que forma una sinequias entre la cápsula de Bowman y el ovillo capilar, localizada hacia el polo hiliar del glomérulo. Nótese que no hay prominencia de células epiteliales viscerales.

Debido a que el daño renal no solo se expresa en los cambios glomerulares y que los cortes de autopsia permiten la evaluación de todos los componentes histológicos, los otros datos importantes que fueron evaluados, se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Lesiones no glomerulares renales en casos de artritis reumatoide.

Caso	GFI	MAT	VASC	PN/NI	AMIL	ART
1	2	Aguda y crónica	No	No	No	No
2	3	Aguda séptica	No	Aguda	Vascular	Grave
3	1	No	No	No	No	No
4	3	No	No	Crónica con céls plasmáticas	No	Grave
5	3	No	No	Crónica	No	Grave
6	2	No	No	Crónica	No	Grave
7	1	Crónica	No	No	No	Moderada
8	0	No	No	No	Vascular y TI	No
9	1	Aguda séptica	No	No	No	Leve
10	1	No	No	Aguda con abscesos	No	Moderada
11	2	No	No	Crónica con céls plasmáticas	No	Moderada
12	1	Aguda	No	Aguda con abscesos	No	Leve
13	1	Aguda	No	Crónica	No	Leve
14	0	Aguda	No	No	Vascular	No
15	0	No	No	No	No	Leve
16	3	No	No	No	No	Grave
17	2	Crónica	Si	Crónica	No	Moderada
18	2	No	No	Crónica	No	Moderada
19	1	No	No	Crónica	No	Leve
20	3	No	No	Crónica con céls plasmáticas	No	Grave

GFI.-Grado de Fibrosis Intersticial, MAT.-Microangiopatía Trombótica, VASC.-Vasculitis, PN/NI.-Pielonefritis/Nefritis intersticial, AMIL.- Amiloidosis No glomerular, ART.- Arterioesclerosis (grado).

Se encontró pielonefritis y nefritis intersticial en 12 casos (60%). Fue dividida de la siguiente manera en base al infiltrado inflamatorio encontrado:

- Crónica: 6 casos (30%) con focos de infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos (**Figura 11**).
- Crónica con células plasmáticas: 3 casos (15%) con infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Estos casos fueron separados de las otras crónicas ya que la presencia de células plasmáticas en el infiltrado se ha asociado más a casos de AR con síndrome Sjögren. Los tres casos que presentaron esta característica no tenían historia clínica ni alguna evidencia durante la autopsia de Sjögren.
- Aguda: 3 casos, 2 con la formación de abscesos.

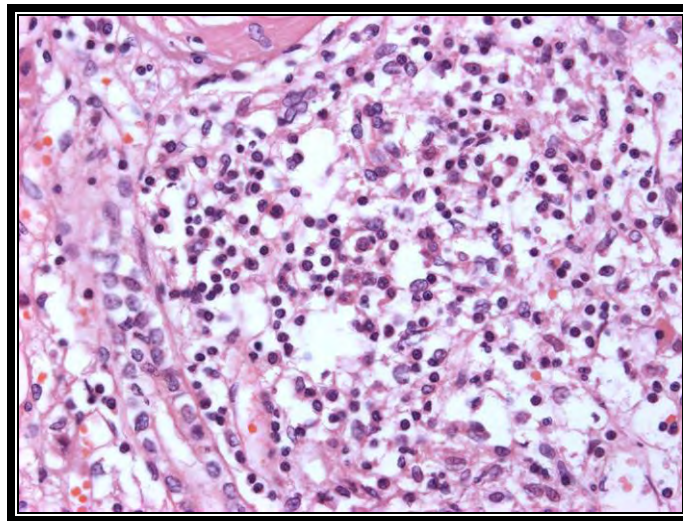


Figura 11: Microfotografía teñida con H y E a 40X de un foco de infiltrado inflamatorio crónico intersticial, con predominio de los linfocitos.

Otras alteraciones de importancia observadas fueron la necrosis tubular (1 caso; 5%). También hubo un caso de vasculitis leucocitoclástica-granulomatosa en vasos intersticiales (**Figura 12**) que se presentó junto con la glomerulonefritis necrosante segmentaria con proliferación extracapilar. Estas características en conjunto sugieren vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre renales. Como se mencionó anteriormente, en este caso en el resto de la autopsia no hubo evidencia de vasculitis en otros órganos.

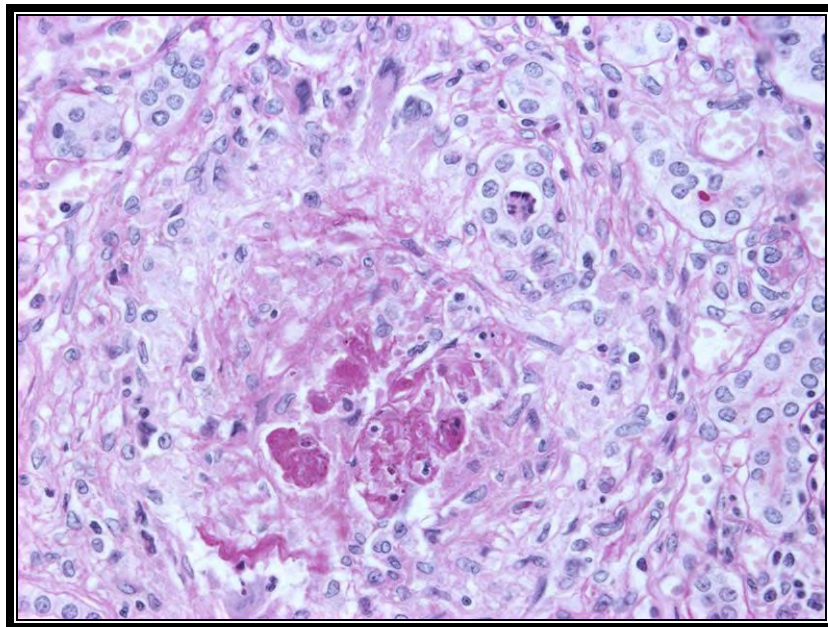


Figura 12: Microfotografía teñida con PAS a 40X de un vaso con destrucción de su pared, con necrosis fibrinoide, macrófagos epitelioides y algunas células gigantes en la periferia.

Además se encontraron trombos en vasos de pequeño calibre, incluso glomerulares (microangiopatía) en 8 casos (40%). Dato que no necesariamente habla de daño renal ya que en dos casos estos trombos de fibrina eran ricos en neutrófilos (sépticos). En dos casos eran trombos exclusivamente de fibrina (**Figura 13**) por lo que se catalogaron como microangiopatía trombótica aguda. En dos casos más se observaron incorporado a la pared glomerular o vascular intersticial con organización y fibrosis, por lo que fueron clasificados como crónicos. Y finalmente un caso que presentó características agudas y crónicas.

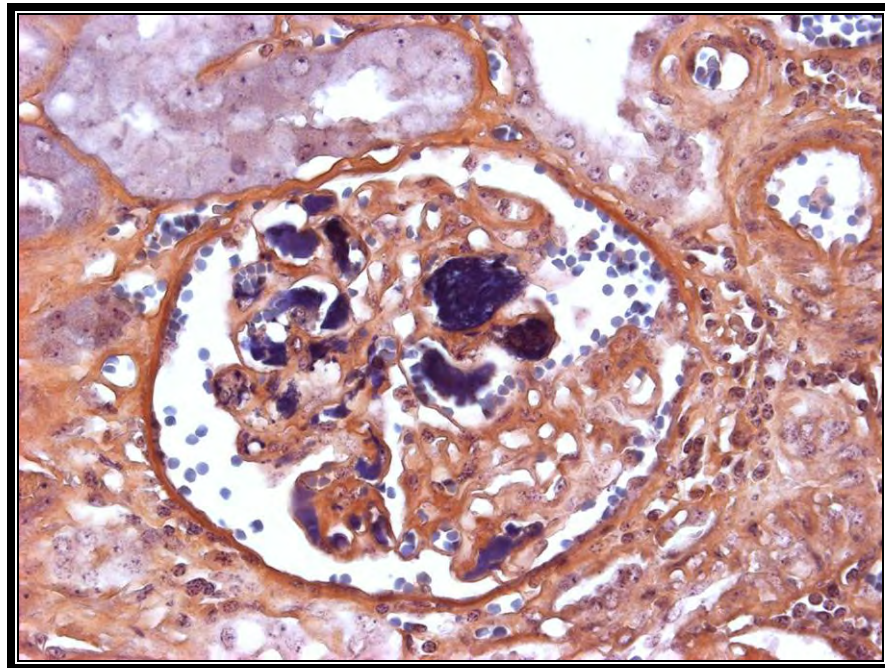


Figura 13: Microfotografía teñida con H&E a 40X de un glomérulo con trombos de fibrina en la luz vascular.

La amiloidosis, es uno de los hallazgos más comentados en los antecedentes de lesiones renales asociadas a AR. En este estudio se encontró en 4 casos (20%), distribuida de la siguiente manera: glomérulos y vasos (2 casos), vascular pura en 1 caso y glomerular en otro (1) (**Figura 6**)

En 17 casos (85%) se encontró fibrosis intersticial cortical en diferentes grados de la siguiente manera:

- Grado 0: 3 casos
- Grado I: 7 casos
- Grado II: 5 casos
- Grado III: 5 casos

Este dato a pesar de que no es mencionado en la literatura, resulta de gran interés ya que al correlacionar la fibrosis intersticial (**Figura 14**) en grados con el tiempo de evolución de la enfermedad (AR) a través de un coeficiente de correlación de Pearson, se observa una correlación muy alta $r = 0.932$.

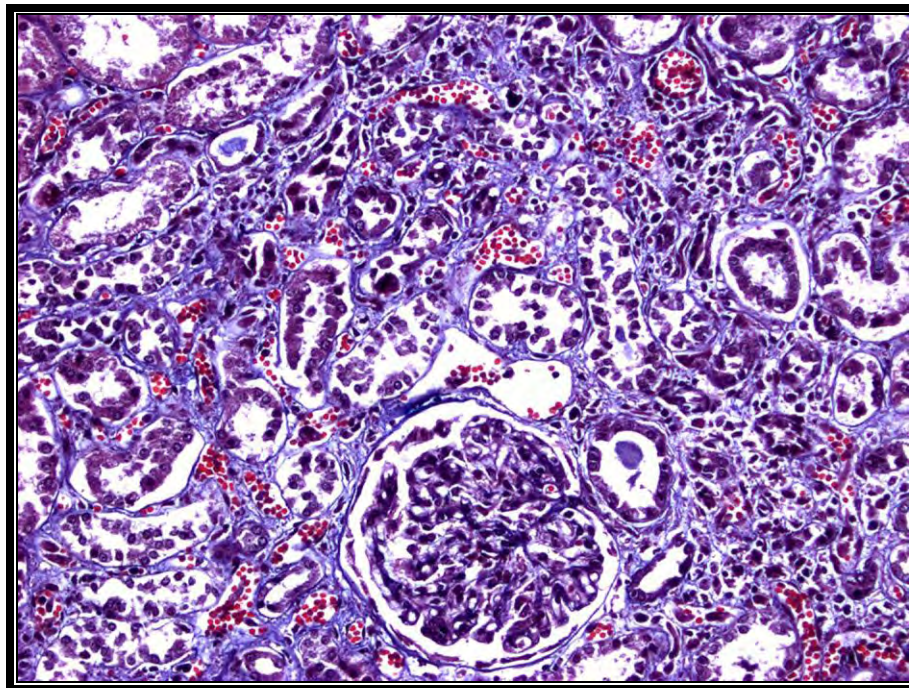


Figura 14: Microfotografía teñida con tricrómico de Masson a 20X. Se observa un campo con fibrosis intersticial y nefritis crónica.

Finalmente, también se evaluó el daño vascular en arteriolas preglomerulares de la siguiente manera:

- Sin lesión: 4 casos
- Leve: 5 casos.
- Moderada: 5 casos.
- Grave: 6 casos.

Los casos con más lesión vascular, que implica una reducción más significativa de la luz vascular, tienen los grados de fibrosis más alta. Este dato es importante ya que se sabe que uno de los mecanismos a través de los cuales se produce fibrosis intersticial es la reducción de la perfusión por engrosamiento progresivo de la pared.

7.DISCUSIÓN

Las manifestaciones renales en la AR aunque no son consideradas frecuentemente, si son importantes pues se han relacionado con la muerte de estos pacientes hasta en el 20% de los casos en algunas series. En nuestro estudio encontramos que el 35% de los casos el fallecimiento estuvo en relación con daño renal. Es posible, que esta diferencia se deba a que precisamente el material utilizado, fue obtenido de estudios post-mortem, que implican casos con más gravedad de la enfermedad que en las series de pacientes con AR en diferentes estadios de evolución. Diversos estudios señalan que la prevalencia de las manifestaciones renales debe ser tomada en cuenta y tiene un papel importante en la mortalidad.

Es importante hacer mención que la insuficiencia renal crónica como causa de muerte en estos casos fue del 35%, de aquí que el estudio de estos pacientes para la evaluación del daño renal sea inquietante, ya que como sabemos, en la mayoría no se presentan datos clínicos que lo manifiesten abiertamente y no se les realiza biopsia renal o peor aún cuando se llega a realizar, no debemos olvidar que tiene limitantes que conllevan a omitir un diagnóstico correcto. Esto hace pensar en la necesidad de métodos diagnósticos que permitan asociar o sospechar alguna alteración renal de forma temprana y oportuna.

Anteriormente se habló de la artritis reumatoide como una enfermedad de predominio en mujeres, el rango de edad varía de 29 a 88 años, con un promedio de 52 años.

Las nefropatías en pacientes con AR se presentan entre un 15 a 60% de los casos. En esto influyen el tiempo de evolución y el tratamiento administrado. La mayor parte de los casos con compromiso renal también son mujeres y el promedio de edad en estos casos es de 76

años (rango de 39-88), lo cual está de acuerdo con el hecho de que un factor de riesgo para complicación renal es la edad y que la amiloidosis renal se presenta con mayor frecuencia en éstos.

La evolución de la enfermedad varía desde 7 meses hasta 40 años, esto es de suma importancia cuando lo relacionamos con los datos de cronicidad en el daño renal (fibrosis intersticial). Obtuvimos un coeficiente de correlación entre el grado de fibrosis intersticial y el tiempo de evolución de la misma de $r= 0.932$. Lo que indica que un factor de enorme importancia en la pérdida de la función renal que es la fibrosis intersticial está relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad. En la etiopatogenia de la fibrosis intersticial renal, se han involucrado diferentes mecanismos, entre estos la lesión vascular arteriopatía, vasculitis, amiloidosis vascular y toxicidad aguda y crónica por medicamentos inmunoreguladores. Todas estas causas en conjunto son acumulativas en pacientes que tienen más tiempo de evolución de la enfermedad, en relación a los de menos tiempo de evolución.

La nefropatía más frecuente en la mayoría de los informes de series de casos de AR es la amiloidosis renal que se manifiesta con proteinuria e incluso síndrome nefrótico completo. El padecimiento que les sigue en frecuencia son los procesos inflamatorios tubulointersticiales secundarios a la administración de analgésicos; también la administración de D-penicilamina se ha relacionado con la aparición de glomerulopatía membranosa. Otras glomerulopatías que se presentan con menor frecuencia son las proliferativas.

Laakso y colaboradores encontraron en una serie de casos, que la mitad de los fallecimientos por daño renal en AR son atribuidos a amiloidosis. En nuestra serie la frecuencia de amiloidosis en el total de casos es del 20% (4 casos). Sin embargo, cuando este dato se pone en el contexto del número total de casos cuya causa de muerte es renal (7 casos) el porcentaje se eleva al 57% de estos casos.

Con esto se entiende que no solo la amiloidosis es causa de afección renal en la AR y que las alteraciones renales, si bien no son las más frecuentes, sí son causa de muerte en quienes padecen la enfermedad.

Otra de las alteraciones renales que se encuentran en la artritis reumatoide es la vasculitis reumatoide. En el curso de la AR puede complicarse con varios tipos clínicos e histológicos de vasculitis como se mencionó anteriormente. En nuestros casos encontramos un caso de vasculitis, una glomerulonefritis necrosante segmentaria con vasculitis en vasos intersticiales. Sin datos, de afección sistémica en otros órganos. La vasculitis reumatoide (que generalmente es sistémica) histológicamente corresponde a una arteritis necrosante, a veces indistinguible de la poliarteritis nodosa (PAN) y se la conoce como arteritis reumatoide, vasculitis reumatoide sistémica o vasculitis reumatoide necrosante tipo PAN. Tiende a ocurrir en pacientes con datos que sugieren una enfermedad más grave. Es en este tipo de vasculitis en el que puede verse implicado exclusivamente el riñón, aunque no con la frecuencia con la que se afecta en otras vasculitis necrosante sistémicas. Scott y cols. encontraron afectación renal clínica tan sólo en 8 de sus 50 pacientes con vasculitis reumatoide sistémica. Boers encontró alteraciones renales histológicas en 8 de 18 pacientes con vasculitis reumatoide sistémica; los patrones histológicos que se presentan en la vasculitis son variados y corresponden a glomerulonefritis extracapilar, glomerulonefritis

proliferativa difusa y glomerulopatía membranosa con lesiones segmentarias (necrosantes o esclerosantes).

La glomerulonefritis mesangial pura (lesión glomerular característicamente asociada a AR). En nuestra serie encontramos 2 casos (10%) de glomerulonefritis proliferativas mesangiales. En algunas series la glomerulonefritis mesangial representa un 87% de las lesiones renales no amiloides, es decir primarias glomerulares asociadas a AR, por lo cual es la más frecuente, cursa con microhematuria aislada y no parece producir un deterioro de la función renal. La lesión mesangial IgM está fuertemente relacionada con el factor reumatoide IgM, ya que se presenta seropositividad hasta en un 92% y se debe probablemente a la respuesta funcional de las células mesangiales para eliminar los complejos factor reumatoide IgM-IgG. Se ha considerado que este proceso no sea consecuencia de la medicación y que no se debería interrumpir por tanto, un fármaco cuando está siendo eficaz. El hecho de que se asocie con artritis reumatoide de larga evolución sugiere que, probablemente, está en relación con la enfermedad y no con el tratamiento de fondo. No se debe olvidar el papel de los AINE puesto que a todos los pacientes se les han administrado en algún momento y existen posibilidades que estén involucrados en la génesis de la microhematuria. Si bien el daño renal a nivel histopatológico en ocasiones no es traducido por las manifestaciones clínicas, es importante considerarlo con causa de hematuria en estos pacientes.

En relación a las lesiones relacionadas con el tratamiento, las lesiones histológicas a nivel renal, son muy variadas. El tratamiento que con mayor frecuencia se asocia a daño renal son la D-penicilamina y ciclosporina. Sin embargo, ninguno de los casos aquí estudiados, recibió este tratamiento, esto es explicado entre otras cosas por el nivel socioeconómico de

la población estudiada. Los tratamientos más utilizados fueron los corticoesteroides, AINES y algunos de ellos en asociación con metotrexato, dicha combinación pueden causar complicaciones importantes cuando se asocia a disminución del filtrado glomerular.

Aunque la glomerulopatía membranosa es una de las más frecuentes lesiones asociadas al uso de D-penicilamina, el caso encontrado en nuestra serie, que representa el 5% de los mismos, no tuvo este antecedente. En este caso se descartó a través de la autopsia y de los marcadores serológicos que no había asociación de la AR con LES. Sin embargo, como se mencionó previamente en los antecedentes, también se han descrito casos de tratamiento con AINES del tipo de inhibidores selectivos COX-2.

A pesar, de que los AINES pueden causar enfermedad de cambios mínimos y se presentan posteriormente a meses o años de su administración. No hay asociación con enfermedades de células epiteliales viscerales del tipo esclerosis focal y segmentaria. En nuestros casos encontramos dos con lesiones de este tipo que fueron incluso clasificadas como variantes periféricas. Es posible que estos casos no tengan asociación con AR y sean enfermedades coincidentes en la misma persona.

Otra asociación con el uso crónico de AINES es la nefritis intersticial aguda y crónica. En nuestros casos encontramos este cambio en 12 casos (60%). De las cuales 9 fueron crónicas y 3 agudas. De estas últimas en dos se encontraron además abscesos, dato que puede verse asociado también al uso de corticoesteroides. En el caso de las crónicas hubo tres casos en los que el infiltrado inflamatorio tenía focal o difusamente células plasmáticas. Este dato fue advertido especialmente, ya que las nefritis con células plasmáticas se pueden presentar raramente en AR pero son especialmente frecuentes en síndrome de Sjögren con o sin AR.

Finalmente encontramos 3 casos de glomerulopatías con patrón nodular, patrón morfológico de lesión glomerular que incluye por definición diferentes entidades que pueden observarse igual en la microscopía de luz (amiloidosis, crioglobulinemias, glomerulopatía fibrilar nodular, glomerulopatía por inmunotactoides, glomerulopatía colágeno-fibrótica, y glomerulopatía por fibronectina). Los casos de amiloidosis no fueron incluidos en este patrón, sin embargo el resto de las entidades no pudieron ser clasificadas más a fondo por la falta de estudio de microscopía electrónica. En un caso se encontró además del patrón nodular, áreas donde se observa claramente un patrón membranoproliferativo, sin depósito de complejos inmunes. Esta combinación de patrones se observa especialmente en casos de microangiopatías trombóticas crónicas, con el suficiente tiempo de evolución que ocasiona una organización e incorporación del trombo a la pared vascular del capilar glomerular. Finalmente otro caso de los clasificados en este patrón nodular, tenía además proliferación extracapilar, con esta combinación de patrones morfológicos se pudo sospechar una vasculitis antigua cicatrizada. En ambos casos sin la evidencia de la microscopía electrónica fueron clasificados exclusivamente por el patrón observado (nodular).

Es importante comentar que las glomerulopatías que se encontraron en nuestros casos algunas de ellas no se identificaron durante el primer examen de la autopsia por lo cual es necesario realizar un estudio microscópico muy riguroso, sobre todo en aquellas en las que los cambios son mínimos o sutiles.

8.CONCLUSIONES.

Las glomerulopatías en este estudio fueron las lesiones más frecuentes con un 55%.

Algunas de ellas, cuya relación con artritis reumatoide han sido informadas ampliamente en la literatura, como la membranosa (1 caso) y la proliferativa mesangial pura (2 casos).

Otras formas como la glomerulonefritis necrosante segmentaria (vasculitis) también se ha considerado como parte del espectro de lesiones morfológicas (vasculitis reumatoide) (1 caso).

La glomerulonefritis nodular que es un patrón de lesión morfológica, se encontró en tres casos. Como entidad no está descrita dentro del espectro de lesiones morfológicas asociadas a AR.

La enfermedad de células epiteliales viscerales de tipo esclerosis focal y segmentaria (dos casos) aparentemente no se ha relacionado con la artritis reumatoide y en nuestros casos se presentó en pacientes a quienes se les administró metotrexate y AINES.

El grado de fibrosis, es un dato poco evaluado, se encontró hasta en un 85% de los casos y también en asociación a una larga evolución de la AR, este dato es diferente al ocasionado por medicamentos donde la fibrosis es medular.

Las manifestaciones clínicas renales no siempre se correlacionan con el daño morfológico. Esto es importante ya que en pacientes con AR muchas veces, cuando las manifestaciones clínicas no existen o son muy leves no se realiza biopsia renal para evaluarlo.

El estudio de autopsia permite identificar ampliamente los cambios histológicos renales que se presentan asociados a la artritis reumatoide.

Las lesiones renales en casos de autopsias de pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital General de México son semejantes a las descritas en la literatura mundial.

9. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Buchanan WW: Seminars in Arthritis and Rheumatism 1994; 23, No 5: pp 289-294.
- ² Robbins S, Cotran R: Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors, Pathologic basis of disease, 7 edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; pp1305-1309.
- ³ Rindfleisch A.J, Muller D: Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. Am Fam Physician. 2005 Sep;72(6):1037-1047.
- ⁴ Nemegyei JA: Enfermedades reumáticas y discapacidad laboral en población adulta rural Rev Me IMSS 2005; 4: 287-292.
- ⁵ Gabriel SE: Epidemiological Studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic disease. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:299. <http://arthritis-research.com/content/11/3/299>.
- ⁶ Sauza del Pozo J, et al : Prevalencia de la artritis reumatoide en la población mexicana. Rev Mex Reumatología 1991; 6: 55 - 58.
- ⁷ Gómez NR: Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 111-113.
- ⁸ Robbins S, Cotran R: Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors, Pathologic basis of disease, 7 edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; pp1305-1309.
- ⁹ Robbins S, Cotran R: Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors, Pathologic basis of disease, 7 edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; pp1305-1309.
- ¹⁰ Oliver JE, Silman AJ: Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006, 35:169-174.
- ¹¹ Oliver JE, Silman AJ: What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic disease. Arthritis Research & Therapy 2009, 11: 223.
- ¹² Kuder SA, Peshimam AZ, Agraham S, Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Rev Environ Health 2002;17: 307-315.
- ¹³ Genta MS, Genta RM, Gabay C: Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Review.
- ¹⁴ Aho K, Palusuo T, Kurki Pekka: Marker Antibodies of Rheumatoid Arthritis: Diagnostic and Pathogenetic Implications. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1994;23(6):379-387.
- ¹⁵ Olivé A.M : Artritis reumatoide del anciano. Rev Esp Reumatol. 2003;30(2):66-70.

-
- ¹⁶ Avouac J, Gossec J, Dougados M: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-851.
- ¹⁷ Gómez A: Anticuerpos anti-PCC. *Rev Esp Reumatol*. 2005;32(3):85-87.
- ¹⁸ Clegg DO, Ward JR; Diagnostic Criteria in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1987; 65:3-11-
- ¹⁹ Smith CA, Arnett FC Jr: Diagnosing rheumatoid arthritis: current criteria. *Am Fam Physician*. 1991 Sep;44(3):863-870.
- ²⁰ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism association 1987. Revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, vol 31: 315-323.
- ²¹ Majithia V, Geraci SA: Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* 2007;120:936-939.
- ²² Pinals RS et al.: Preliminary criteria for clinical remission in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-1315).
- ²³ Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-66.
- ²⁴ Hochberg HC, Chang R, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. Preliminary revised ACR criteria for functional status (FS) in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1990; 33:15.
- ²⁵ Gómez NR: Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20:111-113.
- ²⁶ Nemegeyi JA: Enfermedades reumáticas y discapacidad laboral en población adulta rural *Rev Me IMSS* 2005;4:287-292.
- ²⁷ Chetata J.C: Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001;40:447-452.
- ²⁸ Breedveld F.C, Kalden JR: Appropriate and effective Management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:627-633.

-
- ²⁹ Icardi A, et al: Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide. *Reumatismo* 2003;55(2):76-85.
- ³⁰ Kanevskaia MZ, Varshavskii VA: The problema of rheumatoid nephropaty. *Ter Arkh.* 2003;75(5):24-29.
- ³¹ Dennis L.K. et al.: *Harrison's : Principles of internal medicine.* 16th ed, McGraw-Hill Compnies inc. Chile, 2005, Vol. 2, pp1868.
- ³² Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor MI, Bambara LM: Rheumatoid arthritis and the kidney. Pinpointing and aspecto of confusing contours. *Recenti Prog Med.* 1999;90(7-8): 403-406.
- ³³ Boers M, et al: Renal findings in rheumatoid arthritis:clinical aspects of 132 necropsies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987;46:658-663.
- ³⁴ Koseki Y., Terai C., Moriguchi M., Uesato M., Kamatani N.: A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:327-331.
- ³⁵ Heikki J, et al: Renal Biopsy Findings and Clinicopathologic Correlations in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38(2):242-247.
- ³⁶ Brun C., Olsen T. S., Raaschou F., Sorenses A W S. : Renal Biopsy in Rheumatoid Arthritis. *Nephron* 1965;2:65-81.
- ³⁷ Cantillo T.J, Andrés D RJ: Artritis reumatoide y nefropatía membranosa. *Acta Médica Colombiana* 2006;31(3):131-135.
- ³⁸ Nakano M. et al: Determination of IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis with and without nephropaty. *Annals of The Rheumatic Diseases* 1996;55:520-524.
- ³⁹ Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Kovama K, Oikawa T : Membranous glomerulonephritis in patients with reumatoid arthritis.
- ⁴⁰ Mardoqueo I.S, et al: The Kidney in Rheumatoid Artrhiritis. *Nephron* 1974;12:297-310.
- ⁴¹ Helin H., Korpela M., Mustonen J., Pasternack A : Mild Mesangial Glomerulopathy-A Frequent Finding in Rheumatoid Arthritis Patients with Hematuria or Proteinuria. *Nephron* 1986;42:224-230.
- ⁴² Nakamura T : Clinical strategias for amyloid A amiloidosis secondary to reumatoid arthritis. *Mod Rehumatol* 2008;18(2):109-118.

-
- ⁴³ Chevrel, C., Jenvrin, B., McGregor, Miossec P: Renal type AA amiloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001;40:821-825.
- ⁴⁴ Campos D, Torrado O, Lozano G, Crouseilles C: Glomerulonefritis necrotizante en artritis reumatoide. *Rev Nefrol Diál y Transpl* 2004;24(3):125-128.
- ⁴⁵ Kuznetsky KA, Schwartz MM, Lohmann LA, Lewis EJ: Necrotizing Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1986;26(5):257-264.
- ⁴⁶ Oarni MU, Kohan DE: Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2000;54(1):54-58.
- ⁴⁷ Velasco J, Fernández GF, Val F, Arias M: Artritis reumatoide y glomerulonefritis extracapilar: una entidad en aumento. *Nefrología* 2007;27(2):225-226.
- ⁴⁸ Kacprzyk F, Chrzanowski W: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in glomerulonephritis. *Pol Arch Med Wewn.* 1996;95(6):514-523.
- ⁴⁹ Schultz DR, Tozman EC: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: major autoantigens, pathophysiology, and disease associations. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(3):143-159.
- ⁵⁰ Hsieh HS, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with rheumatoid arthritis: An unusual case report. *Nephrology (Carlton)* 2003;8(5):243-247.
- ⁵¹ Icardi A: Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003;55(2):76-85.
- ⁵² Manganaro M : renal damage in rheumatoid arthritis. *Minerva Urol Nefrol.* 1994;46(1):55-60.
- ⁵³ Cañas C, et al: Sales de oro en artritis reumatoide. *Rev Perú Reum.* 1997;3(1):19-33.
- ⁵⁴ Cahen R, Francois B, Trolliet P, Gilly J, Parchoux: Aetiology of Membranous Glomerulonephritis: A Prospective Study of 82 Adult Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4_172-180.
- ⁵⁵ Hall CL: The natural course of gold and penicillamine nephropathy: alongterm study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol.* 1989;252:247-256.
- ⁵⁶ Schiff MH, Whelton A: Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis.

-
- ⁵⁷ Breedveld F.C, Kalden JR: Appropriate and effective Management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:627-633.
- ⁵⁸ Charles J.J., Olson J.L, Shwaetz MM., Silva FG., *Reumatoid arthritis. Pathology of the Kidney*, 6 edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; pp 587-612.
- ⁵⁹ Markowitz GS., et al.: Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 2003;59:137.
- ⁶⁰ Radford MG Jr., et al: Reversible membranous nephropaty associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *JAMA* 1996;276:466.
- ⁶¹ Álvarez JA, Vázquez N, Mampaso F, Orte a J: Glomerulonefritis membranosa en un caso de artritis reumatoide no tratada con oro ni D-penicilamina. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:412-415.
- ⁶² Turbay CJ, et al: Artritis Reumatoide y Nefropatía Membranosa. *Acta Med Colomb* 2006;31:131-135.
- ⁶³ Dutta PK, Khan IH: Proliferative glomerulonephritis with acute renal failure- a rare manifestation in seronegative rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med L* 2009;18(1):84-87.
- ⁶⁴ Dreher R: Serum immunoglobulin patterns in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1977;36(1-2):3-21.
- ⁶⁵ Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI : Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):242.247.
- ⁶⁶ Krel OV: Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh.* 1990;62(6):104-113.
- ⁶⁷ Korpela M., Mustonen J., Teppo AM., Helin H., Pasternack A. : Mesangial Glomerulonephritis as an Extra-Articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1189-1195.
- ⁶⁸ Yoshida A: Clinicopathological study of nephropathy in patients with reumatoid artritis. *Ryumachi* 1991;31(1):14-21.
- ⁶⁹ Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI : Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):242.247.