

11244
2
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran

FACTORES PRONOSTICOS DE LA GLOMERULONE-
FRITIS LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

p r e s e n t a

DR. GENEROSO GUERRA-BAUTISTA

Director de Tesis: DONATO ALARCON-SEGOVIA
Asesor: DR. ANTONIO CABRAL CASTAÑEDA



MEXICO, D. F.

1990

Alarcon
R. Q. J.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

INDICE

INTRODUCCION	1
PACIENTES Y METODOS	2
RESULTADOS	5
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUCCION

La nefropatía es una manifestación clínica frecuente del lupus eritematoso generalizado (LEG), cuya forma más grave es la glomerulonefritis proliferativa difusa (GNPD) (1). Por ejemplo, Wallace y cols (2) encontraron una sobrevida general del 94% y 87% a los 5 y 10 años respectivamente pero cuando existe compromiso renal aquella disminuye a un 80% y 65%, demostrando que la nefropatía lúpica es la principal causa de muerte en pacientes con LEG (3). Ya que la GNPD tiene un curso clínico muy variable, varios grupos de investigadores han intentado correlacionar algunos datos clínicos, de laboratorio, e inmunológicos con algunas características histopatológicas presentes en la biopsia renal que sean capaces de identificar a priori, cual será la evolución clínica de la nefropatía (4-14). Así, Fries y cols (15,16) fueron los primeros en utilizar el análisis multivariado para la identificación de variables pronósticas en las diferentes manifestaciones del LEG.

El objetivo de este trabajo fue el de identificar factores pronósticos de la GNPD y el impacto del tratamiento en la sobrevida renal.

PACIENTES Y METODOS.

Estudiamos 60 pacientes atendidos en nuestro Instituto entre 1980 y 1988 de los elegidos al azar que reunieran 4 o más criterios de la Asociación Americana de Reumatología para la clasificación de LEG (17), que tenían nefropatía. Treinta y siete pacientes tenían GNPD demostrada mediante biopsia y constituyen nuestro grupo de estudio, todos con un seguimiento mínimo de 16 meses. Excluimos 23 pacientes por las siguientes razones: 8 por tiempo de seguimiento insuficiente, 5 porque las biopsias habían sido realizadas en otro hospital, 3 por no ser su nefropatía proliferativa difusa, 5 por no tener biopsia renal y 2 porque la biopsia renal se realizó 3 años después del inicio de la nefropatía. Ningún paciente tenía al ingreso depuración de creatinina <20 mg/dl o creatinina sérica > 4 mg/dl.

El tiempo de seguimiento se define aquí como el tiempo transcurrido entre el inicio de los datos clínicos de nefropatía, el cual en la mayoría de los casos se acompañó de biopsia renal, hasta el desarrollo de insuficiencia renal, muerte o la última vez en la que se vió al paciente en nuestro Instituto. Se consideró deterioro de la función renal cuando la creatinina sérica aumentó en más de 0.8 mg/dl y/o la depuración de creatinina disminuyó en más de 25% entre las determinaciones iniciales y finales. Se definió a la insuficiencia renal crónica cuando la creatinina sérica fue $> a 3$ mg/dl en 2 o más ocasiones con un intervalo de 3 meses.

Evaluación clínica y de laboratorio.- Además de efectuar a todos los pacientes historia clínica completa, se dedicó especial atención a los siguientes datos clínicos y de laboratorio al momento del inicio

de la nefropatía: edad, manifestaciones extrarrenales, creatinina sérica, nitrógeno de urea, proteína en orina de 24 horas, hematuria y/o cilindros hemáticos o granulados, hemoglobina en sangre, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación globular por método de Wintrobe, factor reumatoide por método de Singer Plotz, C3 y C4 determinado por nefelometría y captación de DNA efectuada por el método de Farr. La hipertensión arterial fue considerada leve si la presión diastólica era >90 y <105 mm de Hg, moderada cuando estaba entre 105 y 115 mm de Hg y grave cuando era >115 mm de Hg.

Patología

Las biopsias renales fueron examinadas por un médico patólogo que desconocía la evolución clínica de los pacientes y de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(18), las laminillas fueron evaluadas con un microscopio de luz después de haberse teñido con: hematoxilina y eosina, Masson, Jones y PAS.

Los criterios de actividad y cronicidad se determinaron según lo describieron Austin y cols (5).

Tratamiento

Los pacientes formaron 5 grupos de acuerdo al esquema de tratamiento que recibieron. 1- Corticosteroides orales, 2- Corticosteroides más azatioprina 3- Corticosteroides más pulsos intravenosos de ciclofosfamida, 4- Corticosteroides más azatioprina y ciclofosfamida oral y, 5- corticosteroides más ciclofosfamida oral. Para realizar comparaciones se dividieron en 2 grupos así: a- grupo no respondedor (NR) aquellos con insuficiencia renal o deterioro renal y b- grupo respondedor (R) aquellos que mantuvieron su función renal estable o con mejoría de la depuración de creatinina.

Análisis estadístico.

Se conformó una base de datos mediante el paquete dBase III versión 1.0 (19). Esta permitió el análisis de frecuencias simples mediante el uso del paquete SPSS/PC+ versión 3.0 (20). Además con éste se realizó confrontamiento entre 2 variables. Para realizar una selección de las variables predictoras para desarrollar insuficiencia renal o deterioro renal se realizó un análisis discriminante utilizando el SPSS/PC+. Con las variables seleccionadas se determinó la tasa de sobrevida renal empleando el paquete KMSURV (21), éste paquete estima la función de sobrevida mediante el método de Kaplan y Meier calculando la significancia estadística con la probabilidad de Log-rank y/o Wilcoxon generalizada.

Resultados

Los hallazgos clínicos y de laboratorio al momento del inicio de la nefropatía se muestran en las tablas 1 y 2. El grupo consistió de 37 pacientes, todas ellas mujeres, con un promedio de edad de 24 años (límites:13-47a). Al inicio de la nefropatía lúpica, 35 pacientes tenían proteinuria (> 500 mg/dl en orina de 24 horas), 17 de las cuales la tenían en límites nefróticos (3.5-20.5), 13 tenían cilindruria y 18 tenían hipertensión arterial (leve y moderada), el 58% y el 45% de las pacientes tenían C3 bajo (21/36) y C4 disminuido (13/29) respectivamente. Sólo 6 pacientes tuvieron creatinina sérica >1.6 . El valor promedio de la creatinina sérica para el grupo total fue de 1.12 mg/dl (0.5-3.8) y el de la depuración de creatinina fue de 70.3 ml/min (DS 31.3). Veinticinco pacientes (67.5%) tenían aumento de la captación de DNA ($> 36\%$).

Todas las pacientes fueron tratadas inicialmente con dosis altas de prednisona (1 mg/kg de peso), 27 recibieron además inmunosupresores por vía oral y 7 recibieron pulsos intravenosos de ciclofosfamida (CFiv) en lapsos de 1 a 3 meses. El intervalo promedio entre el inicio de la nefropatía y la última visita, deterioro renal o insuficiencia renal fue de 55.6 ± 26.8 meses.

Tres pacientes fallecieron. Las causas de muerte fueron hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar con falla cardíaca y hemorragia cerebral, respectivamente.

Cinco pacientes desarrollaron insuficiencia renal crónica en un tiempo promedio de 32.4 meses (16-46 meses) y otras 3 tuvieron deterioro de la función renal después de 24.6 meses (12-48 meses). De

las 5 pacientes con IRC, 3 recibieron transplante renal de donador vivo emparentado, una falleció por hemorragia pulmonar y otra se trasladó al extranjero para continuar su manejo. Las características clínicas e histopatológicas de la biopsia renal de éstas pacientes se muestran en la Tabla 3. De las 6 pacientes que tuvieron una creatinina sérica >1.6 mg/dl al inicio de la nefropatía, sólo una desarrolló IRC.

Evaluación clínica, de laboratorio e histopatológicas (para significado pronóstico).

Se estudiaron las siguientes variables mediante un análisis multivariado y de "Logrank" para la creatinina sérica, depuración de creatinina, C3, C4, captación de DNA, albúmina en orina de 24 horas, edad, hipertensión arterial sistémica, manifestaciones extrarrenales, e índices de actividad (IA) y cronicidad (IC). Dividimos a las pacientes en 2 grupos (no respondedoras y respondedoras) para tratar de determinar el posible efecto pronóstico. La edad fue escogida arbitrariamente en 21 años para separar la población adulta de la adolescente, ya que en nuestro hospital no se atienden pacientes pediátricos. El valor de la creatinina sérica que dividió a ambos grupos fue de 1.6 mg/dl que es el valor normal en su límite superior. La depuración de creatinina fue dividida por 80 ml/min como valor normal en su límite inferior. En relación al C3 y C4 se consideró el valor límite inferior de nuestro laboratorio que fue parecido al promedio del grupo total de pacientes. El valor de la captación de DNA para evaluar ambos grupos se consideró en 60% por ser el promedio del grupo total. Para la proteinuria se utilizó 3.5 g en orina de 24 horas

para separar ambos grupos. Se dividieron con respecto al IA en los que tenían valores por arriba de 8, que correspondía al promedio del grupo total y por arriba de 4 en relación al IC. En la tabla 4 se describen las características clínicas de las pacientes R y su comparación con las NR.

Al realizar las comparaciones en base a las tasas de sobrevida renal, definida como la probabilidad de no caer en falla o deterioro renal, se encontraron diferencias significativas en relación a las variables edad y creatinina durante el seguimiento de la nefropatía (Figuras 1 y 2). De igual manera el C3 y la hipertensión arterial mostraron una tendencia para identificar a los NR (Figura 3 y 4) pero sin ser estadísticamente significativa ($p=0.07$ y $p=0.08$ respectivamente). El resto de las variables comparadas no mostraron diferencias significativas, tampoco ocurrió al realizar confrontamiento entre dos variables. Los hallazgos en función del tiempo con respecto a las curvas de sobrevida para la edad y creatinina sérica siguieron siendo estadísticamente significativas al excluir la variable tratamiento.

Hallazgos histopatológicos.

Todas las pacientes tuvieron GNPD según los criterios de clasificación de la OMS.

Analizamos cada componente de los índices de actividad y de cronicidad.

Las tablas 5 y 6 muestran la distribución de las alteraciones histopatológicas según los IA e IC encontrados en la biopsia renal. Como se puede observar, los pacientes con deterioro y/o insuficiencia renal tuvieron un IA mayor que el grupo total o que el grupo R. La mayoría de las biopsias del grupo NR mostraron proliferación intracapilar, infiltrado leucocitario y depósitos hialinos en forma moderada o grave, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa cuando se compararon con las biopsias de los pacientes del grupo R. La atrofia tubular y la fibrosis intersticial, todos ellos datos de cronicidad, estuvieron presentes frecuentemente en el grupo NR pero nuevamente no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos estudiados.

Tratamiento.

Las pacientes fueron tratadas de la siguiente forma: 3 recibieron sólo corticosteroides, 23 corticosteroides más Azatioprina (AZA), 7 "pulsos" de CFiv a intervalos de 1-3 meses, 3 corticosteroides más ciclofosfamida oral (CFvo) y una paciente recibió corticosteroides, AZA y CFvo (TABLA 7). La dosis inicial de corticosteroides fue de 60-75 mg diarios durante 2 a 3 meses en los 5 grupos de pacientes, ajustándose posteriormente la dosis para el control de las manifestaciones extrarrenales. La AZA fue la más frecuentemente administrada a una dosis media de 75 mg diarios (50-150 mg) y la única paciente que recibió conjuntamente CFvo, la recibió a razón de 100 y 75 mg diarios, respectivamente, durante 6 años. Tres pacientes recibieron corticosteroides + CFvo en una dosis media de 100 mg diarios (50-150) durante aproximadamente 14 meses. Las pacientes

tratadas con "pulsos" de CFiv a intervalos de 1-3 meses, la recibieron en dosis promedio de 850 mg/m² de superficie corporal (500-1000 mg/m²).

Es importante el señalar que de las tres pacientes que recibían corticosteroides además de inmunosupresores orales, 2 recibieron posteriormente CFiv y otra se trató con corticosteroides + AZA + CFvo, siendo el deterioro rápido de la función renal la razón fundamental de su indicación.

En relación a los 3 pacientes que recibieron sólo corticosteroides, 2 tenían índices bajos de actividad (4 y 3) con índices de cronicidad de 2, 4 y 2. Por el escaso número de pacientes en algunos grupos no se compararon estadísticamente.

Las complicaciones asociadas al tratamiento se detallan en la TABLA 8.

DISCUSION

Se han empleado diferentes análisis estadísticos para la evaluación de factores que permitan identificar pacientes con lupus eritematoso generalizado y nefropatía tipo IV en riesgo de desarrollar insuficiencia o deterioro renal. Diferentes autores han propuesto estudiar combinadamente las manifestaciones clínicas, serológicas e histopatológicas en los pacientes con LEG y nefropatía para de esa manera poder identificar factores pronósticos. Estos estudios sin embargo, han dado resultados controvertidos (5-12,61-65). Algunas de

estas diferencias se pueden explicar por las diferentes clasificaciones utilizadas para evaluar los cambios histológicos (5,7,14).

La idea de sólo evaluar la nefropatía tipo IV (18) se debe a su ya demostrada gravedad y mayor frecuencia de desarrollo de insuficiencia renal, al igual que el tratar de estudiar un grupo más homogéneo y de esa manera evitar las diferencias existentes en las nefropatías de menor gravedad p.ej., tipo II, III y V según la OMS.

Los estudios realizados con inmunofluorescencia y microscopía electrónica han demostrado que prácticamente todos los pacientes con LEG tienen alteraciones histopatológicas (22) pero sólo cerca del 50% de los pacientes tienen alteraciones en el sedimento urinario (23). Esto ha determinado que exista aún controversia entre los diferentes grupos en cuanto a cuáles pacientes con LEG deben ser sometidos a biopsia renal. La tendencia actual es sin embargo, la de sólo tomar biopsia renal a aquellos pacientes cuando se crea que ésta ayudará a decidir y/o modificar el tratamiento, para identificar un tipo específico de nefropatía si el diagnóstico no es claro o para evitar el "sobret ratamiento" (24); por ésta razón en la mayoría de los centros de referencia ha aumentado el número de casos de GNPD.

Nuestro estudio parece corroborar lo sugerido en otros informes que se refieren a la edad de inicio de la nefropatía como dato de mal pronóstico (25), al igual si la nefropatía se inicia al mismo tiempo que el resto de las manifestaciones clínicas del LEG que también parece conferir mal pronóstico. En nuestra serie, 4 de los 5 pacientes

que desarrollaron insuficiencia renal iniciaron su nefropatía al mismo tiempo que el resto del cuadro clínico de LEG, y el otro a los 11 meses.

De las manifestaciones extrarrenales que pudieron ser comparadas en los diferentes grupos estudiados (respondedores y no respondedores) no demostraron diferencias significativas, pero es interesante señalar que sólo 5 pacientes, todos ellos del grupo de los respondedores, tuvieron manifestaciones neurológicas durante todo el seguimiento lo que parece indicar una asociación poco frecuente.

No encontramos diferencia significativa entre los pacientes que padecían HTA al inicio de la nefropatía y el grupo normotenso. Esto podría explicarse por el uso de antihipertensivos más eficaces y el mayor conocimiento por parte de los médicos sobre el manejo precoz y agresivo de la nefropatía lúpica ($p=0.08$). Baldwin y cols. (41) atribuyen a la hipertensión arterial como el factor más agravante en la GNPD. Herrera-Acosta y cols. han propuesto que en los pacientes con nefropatía lúpica la frecuencia de hipertensión arterial es relativamente baja debido a un defecto en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal (42), y esto quizá explique que sólo cerca del 50% de nuestros pacientes tuvieran hipertensión arterial sistémica.

Nosotros y al igual que otros autores, también encontramos que la creatinina sérica elevada al momento del diagnóstico de la nefropatía es dato de mal pronóstico (4). Nuestros resultados indican que en las tablas de sobrevida hubo una franca diferencia en esta variable al comparar los 2 grupos de pacientes (R vs. NR) (Figura 2). Se piensa que desafortunadamente esto no es más que el reflejo del avanzado daño histopatológico, por esta razón se ha propuesto utilizar a la

depuración de creatinina (26), el inverso de la creatinina o la depuración de creatinina utilizando radionúclidos, así como la cuantificación de la reserva funcional con una carga aguda de proteínas, para detectar cambios funcionales más tempranos y de esa manera intentar una intervención terapéutica temprana (27). En relación a la proteinuria en orina de 24 horas, en nuestro estudio, y a diferencia de otros autores (28), no encontramos que esta variable fuera dato de mal pronóstico. Previamente se había reportado que los pacientes con síndrome nefrótico persistente en su mayoría fallecían a los 5 años y todos a los 10 años de seguimiento (66).

Recientemente se publicó que el deterioro renal se podía evitar si se mantienen los niveles séricos del complemento dentro de los límites normales, sin embargo, en este trabajo se incluyeron alteraciones histopatológicas de tipo II al V según la OMS (29). En nuestros pacientes sólo se evidenció una mayor tendencia a tener hipocomplementemia en el grupo de los NR al realizar el análisis de sobrevida renal. La hipocomplementemia puede verse en la fase activa de la enfermedad renal o con manifestaciones cutáneas extensas (30). Un número significativo de pacientes puede tener bajo el complemento sin actividad clínica ya sea por consumo del complemento o por tener deficiencias parciales heredadas del gen estructural de C4 (C4*Q0, i.e., alelos nulos), o ser normal en presencia de daño renal rápidamente progresivo (31,32). Finalmente el complemento es usualmente normal en pacientes con nefropatía lúpica terminal. Probablemente sea de mayor importancia el seguimiento del complemento en cada paciente para detectar el comportamiento con respecto a la actividad renal. Se ha propuesto también que la combinación del

complemento con la captación de DNA sean los 2 mejores parámetros para seguir la evolución de la nefropatía cuando se encuentran anormales (33).

En nuestros pacientes el C3 y la captación de DNA estuvieron cerca de la significancia estadística ($p=0.07$ y 0.09 respectivamente) al realizar las curvas de sobrevida renal, al considerar ambas variables al inicio de la nefropatía no hubo diferencia significativa. Probablemente, una muestra de mayor tamaño sea necesaria para confirmar o rechazar ésta observación (34).

El IA ha sido postulado como un predictor significativo del resultado final de la nefropatía lúpica (5,7). Al igual que otros autores (35,67), en nuestro estudio no pudimos confirmar tales observaciones.

La infiltración monocítica intraglomerular ha sido demostrada en la glomerulonefritis lúpica (4,36,37,38) y los resultados de algunos estudios indican que esas células pueden mediar en el daño glomerular (38-40). Así mismo, la infiltración leucocitaria está involucrada en el mecanismo fisiopatogénico y la magnitud de su presencia podría identificar pacientes con alto riesgo. En nuestro caso, aunque la mayoría de los pacientes NR tenían un importante infiltrado leucocitario intraglomerular, no hubo diferencia con respecto al grupo total o de R.

En nuestra revisión tampoco confirmamos que el IC pueda identificar factores de riesgo, al igual que otros autores (67), probablemente por el poco intervalo de tiempo entre la nefropatía y la biopsia, siendo un grupo bastante homogéneo (21 pacientes con IC=2-3).

La evaluación de los 4 componentes del IC no permitió diferenciar a los pacientes R de los NR aunque la mayoría de éstos tuviera fibrosis intersticial y atrofia tubular. Austin y col (5) encontraron que todos sus pacientes con IRC además de tener nefropatía tipo IV tuvieron atrofia tubular, lo cual parece conferirle primordial importancia a esta última variable para detectar aquellos pacientes en riesgo.

Ya que el tratamiento modifica el curso natural de la nefropatía podría también influir en los factores clínicos, de laboratorio e histopatológicos. De esa manera, ha quedado claro a través de los diferentes estudios hasta ahora efectuados que el uso de inmunosupresores además de los corticosteroides son mejor alternativa que el uso aislado de corticosteroides (43,44). En 1982 Coggins (45) revisó la literatura y documentó la evolución del tratamiento en las últimas 3 décadas. En la década de 1950 se utilizaron dosis bajas de corticosteroides sin cambio en la sobrevida a los 5 años. Los primeros estudios de Pollak y cols (46,47) y Baldwin y cols. (41,48) demostraron la eficacia del uso de altas dosis de corticosteroides en la terapia de la nefropatía lúpica. Desde entonces se han convertido en el tratamiento estándar, sin embargo, la búsqueda de otras alternativas han continuado debido a la frecuencia de complicaciones asociadas a los corticosteroides o por carecer de suficiente efectividad en todos los casos. En la década de los 70s con el uso de corticosteroides, drogas citotóxicas, nuevos antibióticos y mejores drogas antihipertensivas, la sobrevida de los pacientes ha mejorado en un 60-80% después de 5 años. En nuestra Institución utilizamos primordialmente 2 esquemas de tratamiento: corticosteroides asociados a AZA o corticosteroides más CFiv en "pulsos" cada 1 a 3 meses. Un factor agravante y poco considerado en otros estudios (2,25) es el factor socioeconómico, que como se sabe, afecta importantemente a los

pacientes de países en vías de desarrollo, el cual en muchas ocasiones es determinante y quizás sea la principal causa de falla al tratamiento. En general, en nuestro grupo de pacientes aparentemente no hubo falta de apego al tratamiento establecido. El que los pacientes de nuestra serie hayan tenido un curso más favorable comparado con grupos históricos (46,47) pudiera ser explicado por el uso temprano de inmunosupresores, los cuales pueden incluso "transformar" las alteraciones histopatológicas tal y como lo demostraron Lee y cols. (49).

Recientemente McCune y cols (50), trataron 9 pacientes con LEG con pulsos mensuales de CFiv, incluyendo 3 pacientes con IC de 9. En este grupo de pacientes se demostró mejoría significativa en la depuración de creatinina, proteinuria, VSG, captación de DNA, CH50, C3 y C4 en los primeros 6 meses de tratamiento. Este estudio mostró que los indicadores de actividad y de función renal pueden ser modificados con el uso agresivo de inmunosupresores aún en presencia de daño residual avanzado. También en este trabajo se demostró disminución progresiva de los linfocitos T3, T4, T8, y B, y después de 6 meses de seguimiento, estos autores notaron también disminución persistente de las subpoblaciones de linfocitos T lo cual podría explicar el efecto benéfico.

La utilidad de las diferentes formas de inmunosupresión ha sido difícil de probar (51) especialmente por la tasa relativamente baja y aparición tardía de falla renal. En los estudios de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América (52) se demostró una franca diferencia en la progresión de los cambios de cronicidad entre los pacientes que recibieron PDN sola y los que recibieron CFiv. Esta diferencia se hizo más notable después de 5 años de seguimiento.

Las complicaciones observadas en nuestros pacientes incluyeron aquellas relacionadas con el tratamiento inmunosupresor como son los procesos infecciosos. En segundo lugar están las asociadas al uso de corticosteroides, p.ej., necrosis avascular, diabetes, gastritis, psicosis y cataratas. En ningún caso ocurrió una defunción por dicho tratamiento.

De nuestros pacientes que desarrollaron insuficiencia renal, tres recibieron transplante renal de donador vivo emparentado y todos estuvieron previamente en un programa de hemodiálisis. Kimberly (53) reportó que a 17 de 41 pacientes con nefropatía terminal fue posible suspender su programa de hemodiálisis durante el primer año. Coplon y cols. (54) siguieron 28 pacientes en diálisis encontrando que a pesar de discontinuar el tratamiento con AZA y CFvo en la mayoría hubo mejoría clínica y serológica. Se ha especulado que esta mejoría sea debida al efecto tóxico de la uremia sobre el sistema inmune (55), mejor depuración de complejos inmunes circulantes, secuestro de complemento o quizá a un efecto antiinflamatorio de la diálisis (56). Interesantemente, Cheig y cols. (57) reportaron que pacientes lúpicos y no lúpicos con nefropatía bajo tratamiento con diálisis, tienen una sobrevida similar después de 5 años. En un estudio que incluyó a 100 centros en el que se revisaron las 2/3 partes de los transplantes de Norteamérica efectuados entre 1975-1980, se encontraron 117 pacientes con LEG (58). La sobrevida renal después de 2 años fue de 65% si el riñón provenía de hermanos idénticos y de 51% si era de cadáver. La recurrencia de la nefropatía en riñones transplantados, según se ha reportado, es algo excepcional (59,60).

CONCLUSIONES

1. La edad de los pacientes y la creatinina sérica al inicio de la nefropatía parece identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal.

2. El empleo temprano de corticosteroides asociados a drogas citotóxicas puede cambiar el curso natural de la nefropatía lúpica.

3. Nuestro estudio también sugiere que el uso de mejores drogas anti-hipertensivas y nuevos antibióticos ha mejorado la sobrevida de nuestros pacientes con LEG y daño renal grave.

4. Los índices histopatológicos renales de actividad y de cronicidad no tuvieron influencia alguna para predecir el curso final de la nefropatía.

5. Contrario a otros estudios, nuestro análisis no mostró que el síndrome nefrótico persistente sea una manifestación de mal pronóstico en pacientes con LEG y GNPD.

TABLA 1

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO AL INICIO DE LA
NEFROPATIA**

Número de pacientes	37
Edad promedio (años)	24 (13-47)
Creatinina sérica >1.6 mg/dl	6 (1.9-3.8)
DCr* <80 ml/min	23 (23-79)
Proteinuria >3.5 g	17 (3.5-20)
Proteinuria (>500 mg/24h)	35
Hematuria	37
HTA**	18
C3 disminuido (36)	21
C4 disminuido (29)	13
Anti-DNA elevado	25
Pacientes que iniciaron con nefropatía	16

*DCr= Depuración de creatinina.**HTA= Hipertensión arterial.

TABLA 2

CARACTERISTICAS CLINICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Pacientes con IRC	5
Pacientes con deterioro renal	3
Pacientes fallecidos	3
Pacientes transplantados	3
Seguimiento (meses)	55.7
Pacientes con síndrome nefrótico persistente	7
Pacientes NR que iniciaron con nefropatía	5
Pacientes tratados con esteroides	3
Pacientes tratados con esteroides e inmunosupresores	14

IRC= Insuficiencia renal crónica NR= No respondedores

TABLA 3

**CARACTERISTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

VARIABLE	NUMERO DE PACIENTE				
	1	2	3	4	5
EDAD (años)	21	19	13	19	26
INICIÓ CON NEFROPATIA	SI	SI	SI	NO	SI
APARICION DE IRC (meses)	29	46	33	38	16
HTA	SI	SI	SI	SI	NO
C3	40.1	76.2	19.1	11.4	98.0
C4	41.4	24.6	ND	6.8	19.0
ANTI-DNA	48.9	95.3	13.3	97.5	89.0
DCr	43.3	113.0	36.6	49	66.4
CREATININA (mg/dl)	1.2	1.4	2.4	0.7	1.4
PROTEINURIA (g/24hrs)	2.0	1.2	5.5	7.1	2.9
INDICE DE ACTIVIDAD	6	7	9	11	13
INDICE DE CRONICIDAD	1	2	6	2	2
NECROSIS FIBRINOIDE	NO	NO	NO	SI	SI
MEDIAS LUNAS	NO	NO	NO	NO	NO
ATROFIA TUBULAR	SI	SI	SI	SI	NO
ESCLEROSIS GLOMERULAR	NO	NO	SI	NO	NO

HTA= Hipertensión arterial DCr= Depuración de creatinina

ND: No determinado

TABLA 4

COMPARACION ENTRE EL GRUPO RESPONDEDOR Y EL NO RESPONDEDOR AL
INICIO DE LA NEFROPATIA

	NR*	R*	p
Número de pacientes	8	29	
Edad (años)	19.8 (4.8)	25.2 (8.6)	NS
Inicio de la nefropatía (meses)	15.2 (23.6)	14.8 (21.9)	NS
Seguimiento (meses)	39.3 (15.9)	60.2 (27.8)	<0.05
Creatinina	1.1 (0.6)	1.1 (0.7)	NS
DCr	77.8 (39.7)	68.3 (63.3)	NS
Proteinuria (orina de 24 horas)	3.3 (2.2)	4.2 (4.1)	NS
C3	49.4 (32.4)	47.7 (28.1)	NS
C4	22.4 (11.5)	19.2 (11.6)	NS
Anti-DNA	69.9 (35.1)	57.1 (31.3)	NS
Indice de actividad	9.3 (3.9)	6.8 (3.8)	NS
Indice de cronicidad	2.1 (1.7)	2.1 (1.4)	NS
Artritis (pacientes)	8	27	
Serositis (pacientes)	4	10	
Neurológico (pacientes)	0	5	
Cutáneo (pacientes)	5	22	

*Paréntesis: Desviación estándar DCr= Depuración de creatinina

NR: No respondedor R: Respondedor

TABLA 5

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DEL INDICE DE ACTIVIDAD EN EL GRUPO

CARACTERISTICA	TOTAL		
	NUMERO DE PACIENTES	R	NR
Proliferación celular			
a- Leve	2	2	-
b- Moderada	12	10	2
c- Grave	23	17	6
Infiltración leucocitaria			
a- No	21	19	2
b- Leve	6	4	2
c- Moderada/Grave	10	6	4
Medias lunas			
a- No	29	23	6
b- Leve	4	2	2
c- Moderada/Grave	4	4	-
Necrosis fibrinoide			
a- No	24	19	5
b- Leve	8	7	1
c- Moderada/Grave	5	3	2
Depósitos hialinos			
a- No/Leve	26	24	2
b- Moderado	9	3	6
c- Grave	2	2	-
Infiltrado intersticial			
a- No	11	10	1
b- Leve	13	8	5
c- Moderado/Grave	13	11	2

TABLA 6

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DEL INDICE DE CRONICIDAD EN EL GRUPO
TOTAL

CARACTERISTICA	NUMERO DE PACIENTES	R	NR
Esclerosis glomerular			
a- No	30	23	7
b- Leve	4	4	-
c- Moderada/Grave	3	2	1
Medias lunas fibrosas			
a- No	35	28	7
b- Leve/grave	2	1	1
Atrofia tubular			
a- No	15	12	3
b- Leve/Grave	22	17	5
Fibrosis Intersticial			
a- No	5	3	2
b- Leve	21	18	3
c- Moderado/Grave	11	8	3

R: Respondedor NR: No respondedor

TABLA 7

TRATAMIENTO RECIBIDO POR RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES

ESQUEMA	R	NR
CORTICOSTEROIDES	3	--
CORTICOSTEROIDES + AZA ORAL	18	5
CORTICOSTEROIDES + CICLOFOSFAMIDA ORAL	3	--
CORTICOSTEROIDES + CF ORAL + AZA ORAL	1	--
CORTICOSTEROIDES + CF INTRAVENOSA	4	3

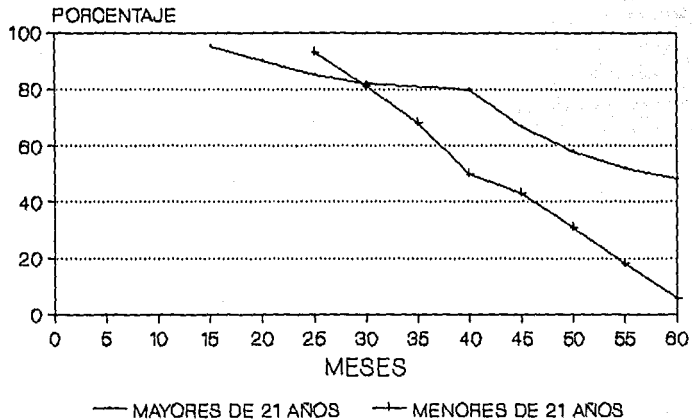
AZA= Azatioprina CF= Ciclofosfamida

TABLA 8

COMPLICACIONES EN EL GRUPO TOTAL DE PACIENTES

INFECCIOSAS		NO INFECCIOSAS	
Herpes zoster	6	Diabetes esteroidea	1
Herpes simplex	2	Gastritis	1
Sinusitis	5	Psicosis esteroidea	1
Neumonia	1	Hematológicas	2
Sepsis	2	Cataratas subcapsulares	1
Otitis Media	1	Necrosis avascular	4
Celulitis	2		
Absceso dentario	1		
TOTAL	20		10

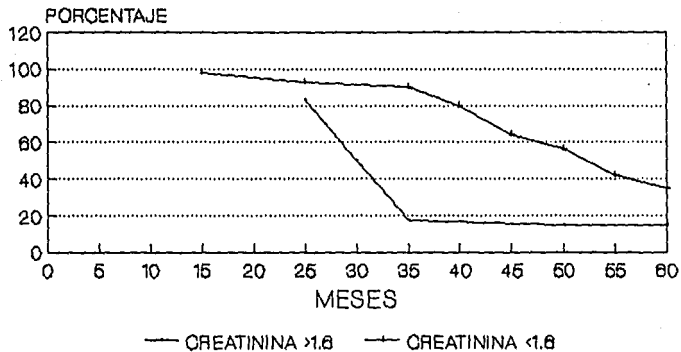
FIGURA 1
CURVA DE SOBREVIDA RENAL SEGUN EDAD



Cox-Mantel $p=0.004$

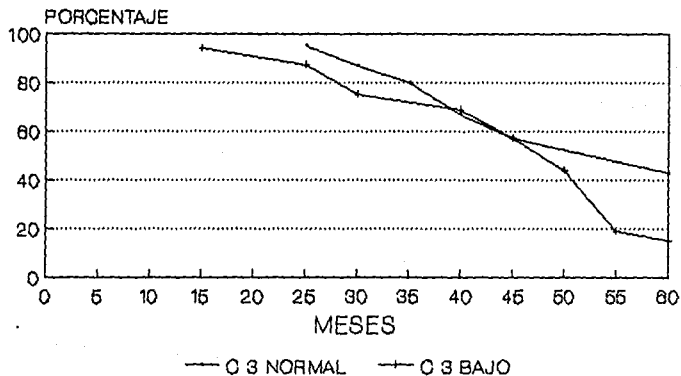
Wilcoxon generalizada $p= 0.02$

FIGURA 2 CURVA DE SOBREVIVIDA RENAL SEGUN CREATININA SERICA



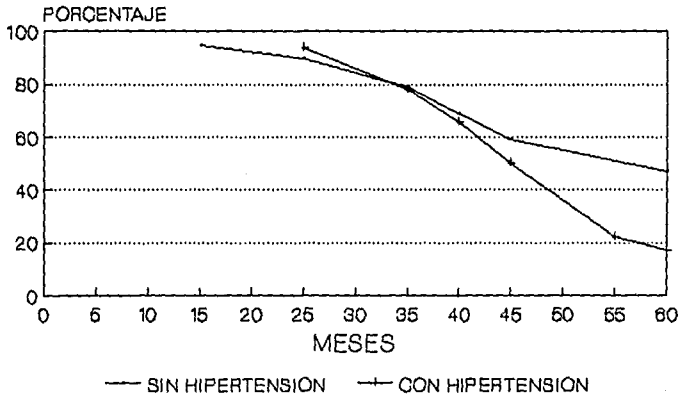
Cox-Mantel $p= 0.008$
Wilcoxon generalizada $p= 0.0006$

FIGURA 3
CURVA DE SOBREVIVENCIA RENAL
SEGUN C3



Cox-Mantel $p = 0.07$

FIGURA 4
CURVA DE SOBREVIDA RENAL SEGUN
LA PRESENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL



Cox-Mantel p= 0.08

BIBLIOGRAFIA

1. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, et al: Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:511, 1988.
2. Wallace DJ, Podell T, Weiner J et al: Systemic lupus erythematosus survival patterns: Experience with 609 patients. *JAMA* 245: 934, 1981.
3. Wallace DJ, Dubois EL: Prognostic subsets, natural course, and causes of death in systemic lupus nephritis. En: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ y Dubois EL eds. Tercera Edición. Lea & Febiger. Philadelphia, págs 580-602, 1987.
4. Magil AB, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS et al: Diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: Determination of prognostic significance of clinical, laboratory and pathologic factors. *Medicine* 63: 210, 1984.
5. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al: Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 25: 689, 1984.
6. Rush PJ, Baumal R, Shore A et al: Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 29: 1066, 1986.

7. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM et al: Prognostic factors in lupus nephritis: Contribution of renal histologic data. Am J Med 75: 382, 1983.
8. Ben-Bassat M, Rosenfeld J, Joshua H et al: Lupus nephritis: Electron-dense and immunofluorescent deposits and their correlation with proteinuria and renal function. Am J Clin Pathol 72: 186, 1979.
9. Bathena DB, Sobel BJ, Migdal SD: Noninflammatory renal microangiopathy of systemic lupus erythematosus ("lupus vasculitis"). Am J Nephrol 1: 144, 1981.
10. Dillard MG, Tillman RL, Sampson CC: Lupus nephritis: Correlations between the clinical course and presence of electron-dense deposits. Lab Invest 32: 261, 1975.
11. Fries JF, Wwyl S, Holman HR: Estimating prognosis in systemic lupus erythematosus. Am J Med 57: 561, 1974.
12. Kant KS, Pollack VE, Eiss MA et al: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and significance. Medicine 60: 71, 1981.
13. Morel-Maroger K, Mery J-P, Droz D et al: The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. Adv Nephrol 6: 79, 1976.

14. Whiting-O'Keefe A, Henke JE, Shearn MA et al: The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus: Stepwise linear regression analysis. *Ann Intern Med* 96: 718, 1983.
15. Fries JF: The clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *Med Clin N A* 61: 229, 1977.
16. Fries JF, Sharp GC, McDevitt HO et al: Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum* 16: 154, 1973.
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 25: 1271, 1982.
18. McCluskey RT: Lupus nephritis. E: Pathology Decennial. Sommers SC ed. New York, Appleton-Century-Crofts, pages 435-460. 1975.
19. Ashton-Tate: D Base III plus versión 1.0, IBM/MSDOS. 1986.
20. Microsoft Corp: SPSS/PC+ versión 3.0, 1988.
21. Campos-Filho N, Franco EL: Epidemiology and Biostatistics Unit Non-parametric methods of estimating survival functions. Ludwig Institute for cancer research. Sao Paulo Branch. 1986.

22. Alarcón-Segovia D: Systemic lupus erythematosus. Pathology and pathogenesis. En: Schunacher HR: Primer on the Rheumatic Diseases. 9th Edition. Arthritis Foundation. Atlanta GA. 96, 1988.
23. Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. JAMA 190: 104, 1964.
24. Steinberg AD: The treatment of lupus nephritis. Kidney Int 30: 769, 1986.
25. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM et al: Lupus nephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. Am J Med 72:209, 1982.
26. Knapp MS: Monitoring change in renal function. Immunology Today 6: 174, 1985.
27. Arroyo L, Romero E, Bochicchio y col: La reserva funcional renal predice la progresión de la nefropatía lúpica. Proc XVI Congreso Mexicano de Reumatología. Puebla, México, 1988.
- 28- Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo G: Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. Am J Med 62: 12, 1977.
29. Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB et al: Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. Am J Med 87: 132, 1989.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

30. Schur PH, Sandson J: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 278: 533, 1968.
31. Drinkard JP, Stanley TM, Dornfeld L et al: Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis. Clinical, histological and immunological changes with therapy. *Medicine* 49: 411, 1970.
32. Kenyon CD, McAdams J, Hess EV: Immunofluorescent study of kidneys in lupus nephritis. Correlations and implications (abstract). *Arthritis Rheum* 15: 443, 1972.
33. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF: Systemic lupus erythematosus: Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 64: 61, 1978.
34. Sales Carmona V: Determinación del tamaño de la muestra en los ensayos clínicos controlados. En: *Epidemiología clínica*. Moreno Altamirano L y Cano Valle F eds. UNAM, Facultad de Medicina. 1988.
35. Leaker B, Kincaid-Smith P: Correlation of clinicopathological parameters with outcome using multiple regression analysis in lupus nephritis (abstract). *Kidney Int* 30: 616, 1986

36. Magil AB, Wadsworth LD: Monocytes in human glomerulonephritis: An electron microscopic study. Lab Invest 45: 77, 1981.
37. Monga G, Mazzuco G, di Belgiojoso GB, Busnach G: The presence and possible role of monocyte infiltration in human chronic proliferative glomerulonephritides: Light microscopic, immunofluorescence, and histochemical correlations. Am J Pathol 94: 271, 1979.
38. Jothy S, Sawka RJ: Presence of monocytes in systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis: Marker study and significance. Arch Pathol Lab Med 105: 590, 1981.
39. Schreiner GF, Cotran RS, Unanue ER: A mononuclear cell component in experimental immunological glomerulonephritis. J Exp Med 147: 369, 1978.
40. Hunsicker LG, Shearer TP, Plattner SB, Weisenburger D: The role of monocytes in serum sickness nephritis. J Exp Med 150: 413, 1979.
41. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J and Gallo GR: Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transactions. Am J Med 62: 12, 1977.
42. Herrera-Acosta J, Guerrero J, Erbesd ML et al: Normotensive hyperreninemia in systemic lupus erythematosus. An indicator of tubular dysfunction. Nephron 22: 128, 1978.

43. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 314: 614, 1983.
44. Balow JE: Lupus nephritis: Ann Intern Med 106: 79, 1987.
45. Coggins CH: Overview of treatment of lupus nephropathy. Am J Kid Dis 2: 197, 1982.
46. Pollack VE, Pirani CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. J Lab Clin Med 63: 537, 1964.
47. Pollack VE, Pirani CL, Lark RM: Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. J Lab Clin Med 57: 495, 1961.
48. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF et al: The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. Ann Intern Med 73: 929, 1970.
49. Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS et al: Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 77: 612, 1984.
50. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W et al: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 318: 1423, 1988.

51. Balow JE: Therapeutic trials in lupus nephritis: problems related to renal histology, monitoring of therapy and measures of outcome. *Nephron* 27: 171, 1981.
52. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis-controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 114: 614, 1986.
53. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL: Reversible "end stage" lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis. *Am J Med* 74: 361, 1983.
54. Coplan NS, Diskin CJ, Peterson et al: The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308: 186, 1983.
55. Ziff M, Helderman JH: Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N Engl J Med* 308: 218, 1983.
56. Ng RCK, Craddock PR: End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 308: 1537, 1983.
57. Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL et al: Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 75: 602, 1983.
58. Cats S, Terasaki FI, Perdue S et al: Increased vulnerability of the donor organ in related kidney transplants for certain diseases. *Transplantation* 37: 575, 1984.

59. Amend WJC, Vincent F, Feduska NJ et al: Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts. Ann Int Med 94: 444, 1981.
60. Yacub YN, Pabico RC: Renal transplantation in systemic lupus nephritis. Nephron 27: 197, 1981.
61. Appel GB, Silva FG, Pirani CL et al: Renal involvement in systemic lupus nephritis (SLE). A study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine 57: 371, 1978.
62. Hecht B, Siegel N, Addler M et al: Prognostic indices in lupus nephritis. Medicine 55: 163, 1976.
63. Lightfoot RW, Hughes GRV: Significance of persisting serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 19: 837, 1976.
64. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al: Systemic lupus with nephritis: A long term study. Q J Med 43: 1, 1979.
65. Grishman E, Porush JG, Lee SL et al: Renal biopsies in lupus nephritis: Correlations of electron microscopic findings with clinical course. Nephron 10: 25, 1973.
66. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL et al: Long term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. Am J Med 83: 877, 1987.

67. Schwartz MM, Bernstein J, Hill GS et al: Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 36: 891, 1989.