

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

5
2e.

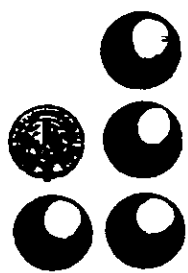


DAÑO RENAL EN ARTRITIS REUMATOIDE

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A
DR. MAYNOR ALBERTO HERRERA MENDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DONATO ALARCON SEGOVIA

Asesor: Dr. Arnoldo Kraus Weisman



INNSZ

México, D. F.

262472

1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

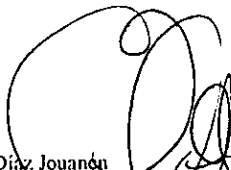
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

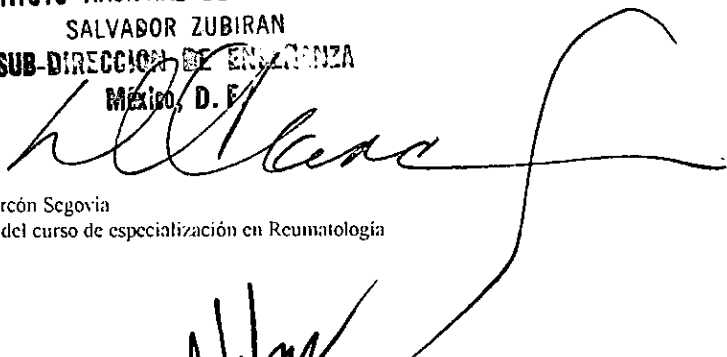
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

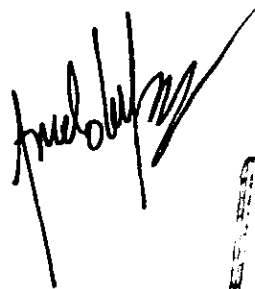
DAÑO RENAL EN ARTRITIS REUMATOIDE

“Estudio retrospectivo realizado en la cohorte de pacientes con artritis reumatoide del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán”


Dr. Efraín Díaz Jouanón
Subdirector General de Enseñanza del INNSZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D. F.


Dr. Donato Alarcón Segovia
Profesor titular del curso de especialización en Reumatología


Dr. Arnoldo Kraus Weisman
Asesor de Tesis



II. INDICE

	Página
I. Título	1
II. Indice	2
III. Resumen	3
IV. Introducción	4-11
A. Antecedentes	
B. Justificación	
V. Objetivos	12
VI. Pacientes y métodos	12-14
A. Criterios de inclusión	
B. Criterios de exclusión	
C. Variables	
D. Análisis estadístico	
VII. Resultados	15-27
VIII. Discusión	28-34
IX. Bibliografía	35-38
X. Anexos	39-41

III. RESUMEN

En este informe se presentan los datos sobre daño renal, encontrado en pacientes con artritis reumatoide; durante el período de enero de 1987 a diciembre de 1997. Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en la cohorte de pacientes con artritis reumatoide del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Se revisaron un total de 574 expedientes; se excluyeron 516 (90%) por no ser elegibles para el estudio, por tener uno o varios criterios de exclusión. Se incluyeron 58 (10%) que presentaron manifestaciones renales durante el período indicado.

De acuerdo a la manifestaciones clínicas, encontramos que: el 73% presentó proteinuria, 34% tuvo disminución en la depuración de creatinina y el 21% hematuria. Además el 11% desarrolló insuficiencia renal aguda en algún momento de su evolución. El 16% evolucionó a insuficiencia renal crónica, que fue la principal causa de muerte.

Se realizaron 11 biopsias; en las cuales se reportó: glomerulonefritis (GMN) mesangial en 3, GMN proliferativa difusa en 4, GMN proliferativa focal en una, GMN membranosa en una, esclerosis con tinción para amiloide positiva en una, y en una solamente se obtuvo corteza renal reportada normal.

Los principales diagnósticos en relación a daño renal inducido por medicamentos fueron: síndrome nefrótico y nefritis intersticial, insuficiencia renal crónica, y de estos los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y D-penicilamina fueron los más frecuentemente involucrados.

Las manifestaciones articulares y extraarticulares que más relación tuvieron con daño renal fueron: nódulos reumatoides, vasculitis, afección sistema nervioso periférico y presencia de enfermedad erosiva. La mortalidad fue del 12% y como se mencionó, insuficiencia renal crónica da cuenta de más del 50% de los casos.

IV. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica, cuya etiología es desconocida. Se considera que los principales desencadenantes son genéticos e infecciosos (especialmente virales). Causa principalmente daño a articulaciones y a estructuras adyacentes tales como (tendones, bursas, nervios, músculos). Sin embargo, por su condición de proceso inflamatorio puede generalizarse y causar daño a cualquier órgano y/o sistema, originando las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. Estas pueden ser desde síntomas y signos constitucionales apenas percibidos, hasta situaciones graves como afección cardíaca (pericarditis, miocarditis), del sistema nerviosos central y periférico, vasculitis sistémica, etcétera (42,44).

Dentro de este contexto el daño renal, aunque no tiene la importancia que alcanza en enfermedades como lupus eritematoso generalizado o vasculitis sistémicas, ha sido reportado hasta en el 3% en algunas series (1).

Se ha clasificado por algunos autores de la siguiente manera (1):

1. Por artritis reumatoide y sus complicaciones (amiloidosis, vasculitis, glomerulitis reumatoide y síndrome de Sjögren).
2. Por el uso de medicamentos para el control de la enfermedad: (sales de oro, D-penicilamina (DP), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y más recientemente ciclosporina).
3. ¿ Nefropatía propia de AR?

La importancia de conocer las características de presentación, estriba en que se ha reportado al daño renal como causa de muerte entre 10% y 35% en diferentes series (35,36,37). Además la mayoría de las veces, el daño renal se presenta lenta y progresivamente, y puede no tener ningún indicio clínico hasta estadios avanzados. Aunque se ha encontrado que en fases iniciales, puede presentarse solamente microproteinuria y disminución ligera en la depuración de creatinina hasta en el 50% de los casos (28).

Se han atribuido a amiloidosis la mitad de los casos, pero existe un porcentaje importante dividido entre la nefritis crónica asociada al uso de medicamentos, y reportes aislados de glomerulonefritis (GMN)

ASPECTOS HISTORICOS:

Desde el siglo pasado, se menciona la asociación entre daño renal y enfermedades reumáticas, al principio de forma incidental y posteriormente conforme se fueron definiendo las diferentes entidades, en forma específica y ordenada. Es así como en 1936 Kuhns y Joplin, reportan como causa de muerte a la nefritis en 11 (14%) de 76 pacientes con AR.

En busca de encontrar la causa del daño renal, varios investigadores han reportado diferentes aspectos, que hablan de múltiples factores involucrados. Hench y su grupo en 1940, encuentran lesiones vasculares en niñón, similares a los hallazgos reportados en poliarteritis. Brun confirmaría posteriormente la existencia de este daño vascular renal en pacientes con AR (4).

A mitad de este siglo, cuando se generalizó el uso de analgésicos especialmente fenacetina y posteriormente los AINES, se reportó rápidamente nefritis intersticial y necrosis papilar en relación a su uso (5,6). Lawson y Maclean en 1966 encontraron en su serie de 71 pacientes, que 44 (72%) tenían daño renal. De estos, 14 (34%) murieron por insuficiencia renal crónica, atribuida en el 21% de los casos a necrosis papilar por el uso de AINES (8).

En 1955 Gedda reporta glomerulonefritis difusa crónica, secundaria a amiloidosis, en el 20% de su serie de 45 pacientes con AR de larga evolución (31).

Tratando de encontrar relación entre el daño renal y la presentación de la enfermedad, Bulger y su grupo, en 1968 encontraron anomalías en 52% de sus 42 pacientes. De estos 11 tuvieron nefritis intersticial, 2 glomerulonefritis y 9 quedaron sin diagnóstico preciso. La mayoría de pacientes eran viejos y la duración de la enfermedad era de más de diez años; no se encontró que la gravedad estuviera relacionada con mayor daño renal. Todos los pacientes tomaban aspirina y ninguno fenacetina, por lo que se propuso que el daño podría ser por este medicamento (9).

En contraposición a este estudio, en 1960 Sorensen y su grupo (10), sí encontraron relación directamente proporcional entre la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de daño renal: mientras mas agresivo el cuadro mayor daño renal.

En 1972 Burry (11) reportó disminución del índice de filtración glomerular (IFG) en 48% de sus 97 pacientes. Además encontró diferencia estadísticamente significativa al relacionar la disminución de IFG y erosiones (57%, $p < 0.05$), y menor diferencia estadísticamente significativa con la presencia de

nódulos subcutáneos (67%, $p < 0.1$). No encontró relación entre disminución de IFG y medicamentos, concluyendo entonces que la disminución del IFG era consecuencia de la AR, probablemente por afección vascular que disminuía el flujo renal. Es interesante además mencionar que ya en 1957 Bywaters (12), reporta un caso de endarteritis oclusiva renal, presencia de nódulos subcutáneos y gangrena periférica. Y en 1959 Mahallawy y Sabour (13) encuentran en 5 biopsias renales los mismos cambios descritos por Bywaters. Lo que apoya la propuesta de Burry sobre la lesión vascular que estaría implicada en el daño renal.

Pasternak y su grupo en 1967 (14) reportan en 55% de los pacientes, cambios histopatológicos glomerulares no específicos (engrosamiento de membrana basal y celularidad normal). También se describe la asociación que existe entre glomerulonefritis membranosa y el tratamiento a base de sales de oro y D penicilamina (15), así como la glomerulonefritis focal y mesangial en pacientes con síndrome de Felty (16).

Otra de las teorías propuestas, para explicar la patología renal, es en relación a la presencia de inmunocomplejos. Se han descrito niveles elevados de estos, en pacientes con manifestaciones extraarticulares de la enfermedad (17,18,19,23), pero no se ha definido, si estos tienen algún papel en el desarrollo del daño renal.

En 1974 Salomon y su grupo (20) en una serie de 18 pacientes, encontraron cambios renales en 7. En ninguno documentaron presencia de inmunocomplejos en tejido renal. Tung y su grupo en 1978 (21) proponen que puede no encontrarse complejos inmunes, en cualquier forma de glomerulonefritis proliferativa.

Todos estos antecedentes evidencian que existe afección renal en AR. La pregunta es ¿por qué el porcentaje de pacientes afectados es bajo?. En relación a esto, varios investigadores han propuesto algunas explicaciones:

Weisman y Zvaifler (17) sugirieron en 1975, que la habilidad de fijación del complemento por los complejos inmunes en AR esta reducida, debido a disminución de la solubilidad de los complejos. Esto explicaría la nula o poca presencia de inmunocomplejos en tejido renal y consecuentemente menor daño. También se ha propuesto que el factor reumatoide (FR) tendría el papel de protector, al formar

complejos inmunes que serían clarificados más eficientemente por el sistema fagocítico mononuclear (30).

En 1976 Izui y su grupo (22) encontraron ADN unido a la membrana basal glomerular. Propusieron entonces que no es la formación de complejos "in situ", lo que causa la glomerulonefritis, sino la unión de anticuerpos anti-ADN a la membrana basal. Esto permite entrever que el mecanismo exacto aún es desconocido.

A pesar de que todavía se continúa investigando la fisiopatología del daño renal, el consenso en general es atribuirlo, en primer lugar, al uso de medicamentos para el control de la enfermedad, y luego a otras causas. Debido a esto, aún se pone en duda, la existencia de nefropatía primaria por AR. Sin embargo continúan reportándose más casos, que abarcan a otros tipos de GMN, como a continuación se refiere.

En 1979 Davis y su grupo (24), de una cohorte de 5232 encontraron 4 casos que finalmente fueron diagnosticados como AR y glomerulonefritis proliferativa, luego de excluir otras enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso generalizado y enfermedad mixta del tejido conectivo). Además también se han reportado casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva y glomerulopatía membranosa (15,27,38).

FISIOPATOLOGIA

De acuerdo con Boers (1), sí, se puede sostener la existencia de nefropatía primaria por AR, pero debe partirse de la base que el daño es multifactorial. A continuación se describe una propuesta de como podría producirse el daño:

Debido a los cambios de nefroesclerosis no específica y a la hiper celularidad mesangial reportada por algunos investigadores (14), es posible que el mesangio glomerular sea el centro de atención en la nefropatía por AR. Se propone, que las células mesangiales proliferarían ante estímulos, que podría venir de varias fuentes, principalmente de macromoléculas (Ej. complejos inmunes) y células inflamatorias. Esto, en combinación con otros factores, como el uso de medicamentos tipo AINES, que al inhibir la síntesis de prostaglandinas (se ha encontrado que una de las funciones de estas, es precisamente disminuir la proliferación de células mesangiales) (39), traería como consecuencia proliferación mesangial.

La importancia de las células mesangiales es que finalmente son el blanco de estímulos químicos, celulares y mecánicos que tienen como objetivo regular el tamaño (vasoconstricción y/o vasodilatación) del lecho vascular, para mantener el adecuado aporte de sangre al riñón; al perderse el equilibrio de los mecanismos de regulación normal, producto de la proliferación, traería como consecuencia isquemia, daño al tejido renal y desequilibrio en las funciones fisiológicas renales (1,39).

En el contexto de un proceso inflamatorio generalizado, como podría ser la AR; se esperaría la formación de complejos inmunes que podrían depositarse en la membrana basal y originar la proliferación mesangial. Además también se esperaría la presencia de macrófagos en el espacio intersticial, que aparte de estimular la proliferación mesangial, podrían activar células capaces de aumentar la contractilidad del músculo liso y en consecuencia disminuir el flujo renal. Esto, aunado a que durante el proceso inflamatorio, se incrementarían la síntesis de sustancias proinflamatorias, otras reguladoras como las prostaglandinas, cuya función ya se describió, lo que finalmente llevaría a producir el daño renal glomerular con todas sus consecuencias (1,39,57).

Debe hacerse notar que además de lo anterior, existen otros factores asociados como medicamentos nefrotóxicos utilizados en el tratamiento, infecciones de vías urinarias de repetición producto de la inmunosupresión, comorbilidad con otras entidades que disminuyen el flujo renal (hipertensión, hipotensión, insuficiencia cardíaca), etcétera.

A pesar de contar con la evidencia clínica de su existencia, no se ha desarrollado un modelo experimental que apoye la hipótesis anterior. Al contrario, se han encontrado limitaciones éticas para obtener células mesangiales en humanos.

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones clínicas, se presentan en relación al sitio anatómico dañado, pudiendo ser en el riñón:

1. Glomerular asociado a nefropatía primaria y/o a drogas como D-penicilamina y sales de oro.
2. Tubulo-intersticial, asociado especialmente a AINES, aunque también se ha reportado asociado a AR (2).

Cualquiera que sea el daño, las manifestaciones más importantes que se han encontrado son: Proteinuria, disminución en la depuración de creatinina, hematuria y excreción urinaria de enzimas de daño tubular, como la β_2 microglobulina y la N- acetylglucosaminidasa (1,11,28,29).

Se considera que estas alteraciones pueden ser originadas por:

1. Una enfermedad de larga evolución y el uso concomitante de drogas nefrotóxicas (AINES y drogas modificadoras de la enfermedad).
2. Una enfermedad agresiva, con manifestaciones extraarticulares importantes.

Esto refleja la pérdida del tono vascular normal, aumento de la permeabilidad vascular sistémica y/o alteración de los mecanismos de filtración normal. En el contexto de un proceso inflamatorio generalizado, esto indicaría actividad de la enfermedad, y algunos podrían ser considerados como reactantes de fase aguda (3,29,47).

El problema consiste en diagnosticar adecuadamente el daño renal. Como ya se ha mencionado hasta el 50% de los pacientes podrían no tener ningún indicio clínico (28) y cuando las manifestaciones son francas el daño podría estar avanzado.

Es así, que se puede encontrar proteinuria hasta en el 45% de los casos (15) y microproteinuria en el 27% (47), especialmente en estadios tempranos. Se reporta disminución en el índice de filtración glomerular, medido la mayoría de las veces por la depuración de creatinina, entre el 22% y 50% de los casos (11,28,29). Existen reportes de hematuria, en casos aislados, en relación a GMN mesangiocapilar y drogas tipo D-penicilamina y sales de oro (26,38,40,41), hasta lo reportado por Sesso y su grupo, que encontraron hematuria en el 40% de sus casos (34).

En relación al daño tubulo-intersticial, se ha encontrado que enzimas como la N-acetyl- β -glucosaminidasa, se encuentra elevada en pacientes con daño renal (29) y la β_2 microglobulina se ha encontrada elevada hasta en el 38% de los pacientes (34). La utilización de estas últimas pruebas, se ha limitado por el costo y la dificultad técnica que conllevan.

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

La primera descripción histopatológica data de 1940. Hench y su grupo reportaron cambios vasculares similares a los observados en poliarteritis. No fue hasta 1967 que Pasternak y su grupo informaron los hallazgos de su serie de pacientes; en 55% encontraron cambios glomerulares no específicos (engrosamiento de membrana basal y celularidad normal) y en el resto no se reportaron cambios (14).

Actualmente existen reportes de GMN mesangial, de cambios mínimos, proliferativa focal, proliferativa difusa, membranosa y esclerosis, en relación a artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil (15,24,27,38,48).

Sellars y su grupo en 1983 reportaron los resultados de su serie de 30 biopsias renales. El 43% (13 biopsias) fueron GMN mesangiales, el 10% (9 biopsias) GMN membranosa, 13% (4 biopsias) con cambios tubulointersticiales, 7% (2 biopsias) con glomeruloesclerosis, 3% (1 biopsia) GMN proliferativa difusa y en 3% (1 biopsia) amiloidosis.

Debe recalarse que no se encontró evidencia de vasculitis en ninguna biopsia. Además solamente 3 de los 9 casos reportados con GMN membranosa tomaban DP o sales de oro (48).

Boers y su grupo en 1987, reportan los hallazgos encontrados en 132 necropsias. Identificaron nefrosclerosis en 90% (119 ptes, en relación al uso de fenacetina y/o compuestos similares), vasculitis renal 8% (9 ptes), amiloidosis 11% (14 ptes), GMN membranosa 8% (9 ptes), GMN proliferativa focal 8% (9 ptes), GMN proliferativa difusa 2 ptes. (32).

Otros autores también han reportado datos similares a los descritos en estos estudios (25).

En relación al uso de drogas, se sabe que el 10% de los pacientes bajo tratamiento con sales de oro, presentan proteinuria. Con D-penicilamina hasta el 30% (51,54,55). Los hallazgos histopatológicos que se encuentran, son indistinguibles de los reportados en GMN membranosa, por lo que el daño se atribuye a glomerulonefritis mediada por complejos inmunes (40,51,53,55).

También existen reportes de casos aislados, que dan cuenta de GMN proliferativa focal y difusa, asociadas a la terapia con sales de oro y D-penicilamina (40,51,52,53,54,55).

B. JUSTIFICACION

La artritis reumatoide es un proceso inflamatorio crónico, cuya característica principal es el daño articular y estructuras adyacentes; sin embargo por ser una enfermedad sistémica, la inflamación puede generalizarse y afectar la mayoría de órganos. Dentro de este contexto, el involucro renal, es una manifestación rara; cuando se compara con el porcentaje encontrado en otras enfermedades del tejido conectivo (42). Dependiendo de la serie revisada, se reporta desde 3% hasta el 45% (1,9,28,42).

La importancia que este tema, ha recibido es muy poca. Probablemente este se debe a la frecuencia tan baja, que se ha reportado. Sin embargo es importante mencionar, que se reporta que el 50% de los pacientes, podrían no tener ningún indicio clínico, hasta estadios avanzados (10,28).

Como causas principales asociadas al daño renal están: amiloidosis hasta en 50% (31,32), nefropatía por medicamentos, especialmente AINES y drogas modificadoras de la enfermedad (33,40,51,52,55), y en la minoría de los casos como daño primario por AR.

Se menciona que, la presencia de manifestaciones extraarticulares, enfermedad agresiva, tiempo prolongado de evolución de la enfermedad y algunos marcadores serológicos, incrementarían el riesgo; sin que esto sea un consenso, pues otros autores han encontrado datos diferentes (9,10,11,28,29,32,34, 47).

En nuestra institución, no se conoce las características, ni la frecuencia con que se presenta el daño renal; aunado a esto se encuentra el hecho, de que falla renal crónica ha sido reportada como la segunda causa de muerte en pacientes con AR (31). Por estas razones se justifica estudiar este comportamiento en nuestro instituto.

V. OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de daño renal en la cohorte de pacientes con AR
2. Identificar el daño renal más frecuente
3. Valorar las posibles asociaciones a este daño

VI. PACIENTES Y METODOS

A. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de Colegio Americano de Reumatología en 1987.
2. Ambos sexos
3. Mayores de 16 años al inicio de la AR
4. Daño renal documentado clínicamente o por otros métodos diagnósticos

B. CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Enfermedades generalizadas con afección renal
2. Diabetes mellitus
3. Hipertensión arterial sistémica
4. Insuficiencia cardíaca congestiva
5. Sarcoidosis
6. Infección de vías urinarias
7. Litiasis renal
8. Falla renal de origen conocido (hipovolemia, choque séptico, por exposición a metales y/o fármacos no utilizados en el tratamiento de enf. reumáticas, embarazo, enf. poliquística, enf. del suero, obstrucción uretero-uretral).
9. Otras enfermedades del tejido conectivo.
10. Vasculitis sistémicas (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, purpura de Henoch-Shönlein, enf. de Behcet).

C. VARIABLES

Sexo: femenino o masculino.

Edad: en años

Tiempo de duración de la enfermedad: medida en años a intervalos de 5 .

Clase funcional: De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, Clases I, II, III, IV. (42)

Presentación clínica de la artritis reumatoide.

Manifestaciones extra-articulares

Pruebas de laboratorio: (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, velocidad de sedimentación globular, hematología, albúmina sérica, creatinina sérica).

Pruebas de funcionamiento renal:

- Depuración de creatinina en 24 hrs.
- Análisis general de orina
- Proteína en orina de 24 horas (Se consideró proteinuria, si proteína > a 150 mgs en 24 hrs (56).
Micro-proteinuria de 50 a 300 mgs en 24 hrs (57)).
- Hematuria: Más de 5 eritrocitos por campo en muestra de orina.
- Electrolitos séricos y urinarios
- Sedimento urinario.

Apoyos diagnósticos:

- Ultrasonograma renal
- Urografía excretora
- Cistoscopia
- Biopsia renal o de vejiga

Evolución de la enfermedad

D. METODO ESTADISTICO

Se realizó estudio retrospectivo-descriptivo, sobre la experiencia de daño renal en pacientes con artritis reumatoide en la institución.

Se revisaron 572 expedientes. Los pacientes elegidos cumplieron los criterios del Colegio Americano de Reumatología para artritis reumatoide. El período estudiado comprendió de enero de 1987 a diciembre de 1997.

Se incluyeron aquellos pacientes que tuvieron algún tipo de daño renal durante el periodo designado.

No se utilizó análisis estadístico especial, solamente descripción de resultados por porcentaje, utilizando para el efecto gráficas y tablas.

VII. RESULTADOS

Se revisaron 574 expedientes, durante el período comprendido entre 1987 y 1997. Fueron excluidos 516 (90%) por no ser elegibles para el estudio. La mayoría consistían en infecciones de vías urinarias, litiasis renal y daño atribuido a diabetes mellitus. Se encontraron 58 casos (10%) elegibles para el estudio.

La **Tabla No. 1** muestra la distribución, de acuerdo a la presentación clínica y por hallazgos de laboratorio. Debe aclararse, que se trata de la descripción de los problemas encontrados, y de ninguna manera la manifestación única; ya que en la mayoría de los casos, como se muestra adelante se presentaron 2 ó 3 manifestaciones al mismo tiempo. El 73% de los casos que corresponde a 41 ptes tuvo proteinuria, el 21% (12 ptes) hematuria, el 34% (19 ptes) disminución en la depuración de creatinina. Aunque en sólo 2 ptes la presentación inicial fue insuficiencia renal aguda, 11% (6 ptes) la presentó durante algún momento de la evolución. Se encontró insuficiencia renal crónica en 16% (9 ptes); en 2 fue la presentación inicial.

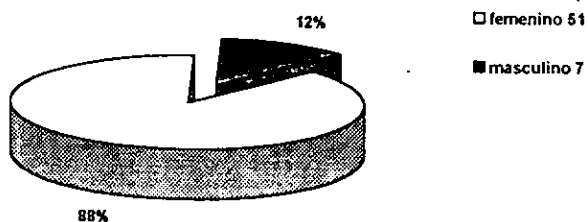
TABLA No. 1 DISTRIBUCION DE ACUERDO A PRESENTACION

Daño renal	No. ptes	Porcentaje
Proteinuria	41	73%
Hematuria	12	21%
Disminución Depuración Creat	19	34%
Insuficiencia renal aguda	6	11%
Insuficiencia renal crónica	9	16%

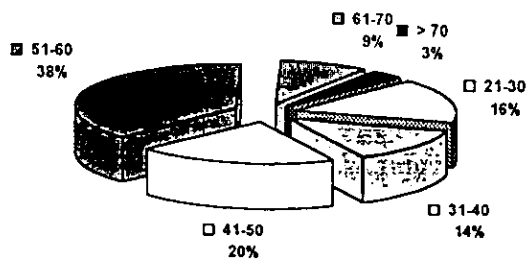
Las Gráficas No. 1 y No. 2. Muestran las características generales de los pacientes. En relación al sexo el 88% (51 ptes) fue femenino y el 12% (7 ptes) masculino.

El promedio de edad fue de 45.10 años (intervalo entre 22 y 79 años). El mayor número de ptes, se encontró entre 51 y 60 años (22 ptes (38%)). Entre los 41 y 50 años, se encontraron 12 ptes (20%). el resto de los pacientes se muestra en las gráficas.

GRAFICA No. 1 DISTRIBUCION POR SEXO.

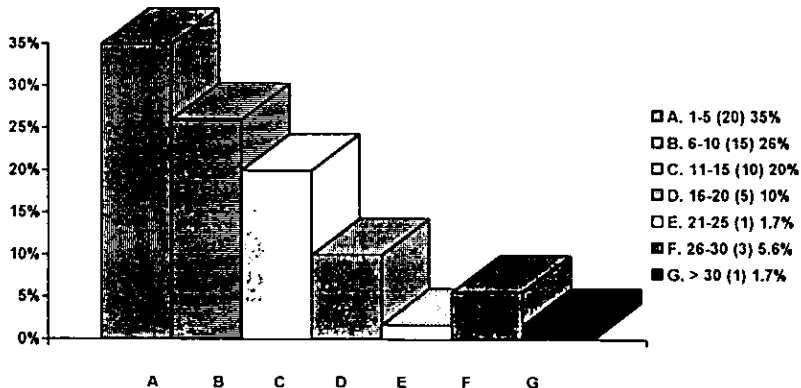


GRAFICA No. 2 DISTRIBUCION POR INTERVALO DE EDAD.



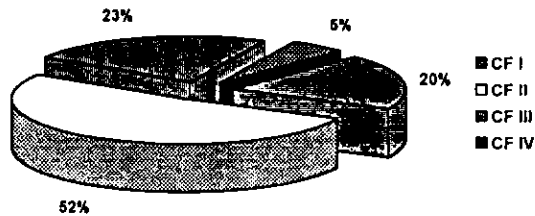
La Gráfica No.3 muestra los datos en relación al tiempo de evolución de la enfermedad y la aparición del daño renal, a intervalos de 5 años. El 35% (20 ptes) se presentó entre 1 y 5 años. El 26% (15 ptes) entre 6 y 10 años; el 20% (10 ptes) entre 11 y 15 años, y el 10% (5 ptes) entre 16 y 20 años. Otros resultados se presentan en la gráfica.

GRAFICA No. 3 DISTRIBUCION SEGUN TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD



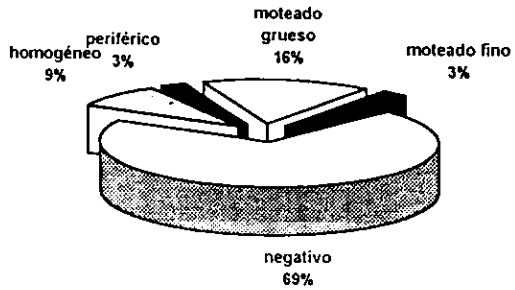
En la Gráfica No. 4 se muestran los datos en relación a la clase funcional encontrada. El 52% (30 ptes) se presentaron en clase funcional II, y 23% (14 ptes) en clase funcional III. El 20% (11 ptes) en clase funcional I y solamente el 5% (3 ptes) en clase funcional IV.

GRAFICA No.4 DISTRIBUCION DE ACUERDO A CLASE FUNCIONAL

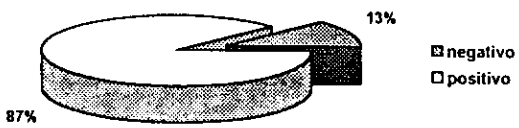


Las gráficas No. 5 y No. 6 muestran los datos en relación a la presencia de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide respectivamente. La detección de anticuerpos antinucleares se realizó por método de inmunofluorescencia indirecta, en 72% (42 ptes) ; y el factor reumatoide por látex y nefelometría en 95% (55 ptes). Los anticuerpos antinucleares de acuerdo al patrón de inmunofluorescencia encontrado fueron: negativo en el 69% (29 ptes), 16% (7 ptes) moteado grueso; en 9% (4 ptes) homogéneo, en 3% (1 pte) moteado fino, y 3% periférico. De los 4 pacientes que tuvieron patrón homogéneo, en 2 existe controversia sobre el diagnóstico con lupus eritematoso generalizado, como se discute adelante. El factor reumatoide fue positivo en 87% (48 ptes) y negativo en 13% (7 ptes).

GRAFICA No. 5 DISTRIBUCION DE ACUERDO A PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES



GRAFICA No.6 DISTRIBUCION DE ACUERDO A PRESENCIA DE FACTOR REUMATOIDE



La tabla No. 2 muestra las manifestaciones extra-articulares encontradas. EL 22% (13 ptes) no tuvieron manifestaciones extra-articulares. Nódulos reumatoides se encontraron en 26% (13 ptes). Es importante resaltar, como se hará en la discusión, que de los 19 ptes que tuvieron disminución en la depuración de creatinina, en 8 ptes (40%) se encontraron nódulos reumatoides. Anemia se encontró en 22% (13 ptes), de estos 60% (8 ptes) también se encontraban en clase funcional III, en el 80% de los casos fue normocítica hipocrómica. La afección del sistema nervioso periférico se encontró en 17% (10 ptes) detallados en tabla.

Se encontró vasculitis en 14% (8 ptes), y de estos el 75% (6 ptes) con afección cutánea. Además el 50% (4 ptes) tuvieron disminución en la depuración de creatinina. En un pte se diagnosticó vasculitis renal; su presentación inicial fue vasculitis cutánea, desarrollando durante el cuadro síndrome nefrótico y posteriormente insuficiencia renal aguda; luego del diagnóstico clínico, recibió tratamiento a base de pulsos de metilprednisolona, con resolución satisfactoria del problema.

Se encontró fibrosis pulmonar en 14% (8 ptes) y la afección pleuro-cardíaca en 17% como se detalla en la tabla. También se incluye en esta tabla la presencia de enfermedad erosiva, que se encontró en 60% (36 ptes), es importante mencionar que 11 de los 19 ptes (58%) que tuvieron disminución en la depuración de creatinina presentaron erosiones.

TABLA NO. 2 DISTRIBUCION MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES Y EROSIONES

TIPO DE MANIFESTACION	No CASOS	PORCENTAJE
Nódulos reumatoides	15	26.0%
Anemia	13	22.0%
Sx. Sjögren secundario	13	22.0%
Sin manifestaciones	13	22.0%
Sistema nervioso periférico	10	17.0%
polineuropatia	6	10.7%
mononeuropatia	1	1.7%
Sx. Tunel del carpo	3	5.3%
Fibrosis pulmonar	8	14.0%
Vasculitis	8	14.0%
cutánea	6	10.7%
mesentérica	1	1.7%
nervio sural	1	1.7%
Pleuritis	6	10.7%
Fiebre	4	7.0%
Perdida de peso	4	7.0%
Pericarditis	3	5.0%
Miocarditis	1	1.7%
Episcleritis	1	1.7%
Erosiones	36	60%

La tabla No. 3 presenta los resultados de acuerdo al grado de proteinuria, indicando el número de pacientes afectados y la causa. De los 41 casos encontrados, en 12 (29%) la proteinuria fue mayor a 3 gr en 24 hrs. Entre 2 y 3 grs se encontró el 10% (4 ptes), entre 1 y 2 grs 29% (12 ptes) y menos de 1 gr en 24 hrs 32% (13 ptes). En 15 ptes (37%) la causa se atribuyó al uso de fármacos (detallado en tabla No.6). El 30% (12 ptes) por nefropatía especificada en tabla. El 26% (11 ptes) sin diagnóstico y 7% (3 ptes) atribuido a amiloidosis.

TABLA No. 3 DISTRIBUCION DE ACUERDO A CAUSA DE PROTEINURIA

> 3 gr	2-3 gr	1-2 gr	menos de 1 gr
GMN mesangial 1 (AR) GMN PD 1 (AR vs LEG) GMN membranosa 1 (DP) GMN PD 1 (AR vs LEG)	GMN mesangial 1 (AR) Drogas 3 (2 DP - 1 AINES)	GMN PD 1 (DP) GMN PF 1 (AR vs EMTC) GMN mesangial 1 (AR) GMN PD 1 (AR-ORO) Drogas 4 (2 DP - 2 AINES) Sin diagnóstico 4	Sin diagnóstico 7 Por AR 2 Vasculitis 1 (AR) Drogas 3 (1 DP - 1 AINES - 1 MTX)
Amiloidosis 3 Sx nefrótico 5 (2 DP - 1 ORO - 1 AINES - 1 AR)			

GMN= Glomerulonefritis (PD= proliferativa difusa, PF= proliferativa focal). AR= artritis reumatoide. LEG= lupus eritematoso generalizado. EMTC= Enfermedad mixta del tejido conectivo. DP= D-penicilamina. Oro= sales de oro. AINES= antiinflamatorio no esteroide.

La tabla No. 4 presenta las causas de presentación del daño renal diferentes a proteinuria. En relación a hematuria en el 58% (7 casos) no se hizo diagnóstico alguno. En el 17% (2 ptes) la causa fue cistitis secundaria al uso de ciclofosfamida. En relación a insuficiencia renal aguda el 66% (4 ptes) se consideró nefropatía por AR, y el 24% (2 ptes) por drogas. La causa principal de insuficiencia renal crónica fue por drogas 56% (5 ptes); en 4 de los casos por diversos AINES. En el 33% (3 ptes) se atribuyó a nefropatía. Solamente un caso fue por amiloidosis. En asociación a disminución en la depuración de creatinina: secundario al uso de drogas se encontraron 53% (10 ptes). En 21% (4 ptes) por insuficiencia renal aguda secundaria a nefropatía. En 2 ptes la causa fue insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis. En 2 ptes se consideró multifactorial (hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca, drogas) y en un pte no se identificó causa alguna.

TABLA No. 4 DISTRIBUCION DE ACUERDO A OTRAS CAUSAS

<i>Hematuria</i>	<i>Insuficiencia Renal Aguda</i>	<i>Insuficiencia Renal Crónica</i>	<i>Disminución depuración Cr</i>
Sin diagnóstico 7	GMN mesangial 1	GMN PD (AR vs EMTG) 1	IRA por nefropatía 4 (AR vs LEG)
Ciclofosfamida 2	Vasculitis Renal 1	Amiloidosis 1	IRC por Amiloidosis 2
Uretritis capilar 1	Drogas 2 (DP-AINES)	Sx nefrótico por AR 1	Sin diagnóstico 1
Post radiación 1	GMN PD 2 (AR vs LEG)	Drogas 5 (AINES-DP)	Drogas 10 (DP-AINES)
Cáncer Renal 1		GMN PD 1 (AR vs LEG)	Multifactorial 2 (HTA-ICC-AR)

La tabla No. 5 muestra los datos de las 11 biopsias realizadas, así como las principales características clínicas y la evolución de estos pacientes. En 3 de las 11 (casos 2, 3 y 10) se reportó GMN mesangial, todas fueron atribuidas a AR, ninguna recibió tratamiento y su resolución fue espontánea en un máximo de tiempo de un año. En una (caso 4), sólo se obtuvo corteza renal, que fue reportada normal, pero con depósitos de IgG y complemento, también su resolución fue espontánea y sin tratamiento. En 2 (casos 5 y 7) se reportó GMN PD; a continuación se describen:

Uno de los casos diagnosticado inicialmente como artritis reumatoide juvenil (ARJ), presentó cuadro de insuficiencia renal aguda diez años después del diagnóstico. Se realizó biopsia renal (GMN PD) y se encontraron anticuerpos antinucleares positivos, captación de ADN elevada, leucopenia y trombocitopenia transitorias. Se consideró en base a estos datos, como diagnóstico probable lupus eritematoso generalizado. Se indicó tratamiento a base de pulsos de ciclofosfamida y corticosteroides, desarrolló insuficiencia renal crónica y posteriormente desapareció de la consulta.

El otro caso, con diagnóstico inicial de AR, cinco años posterior a tiectomía indicada por miastenia gravis. Recibe tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad, por la artropatía durante cuatro años, con adecuado control; desarrolla entonces datos clínicos compatibles con lupus eritematoso generalizado (mucocutáneo, articular y renal); se realiza biopsia de piel y riñón, la primera compatible con lupus y la segunda (GMN proliferativa difusa). Se encuentran además anticuerpos antinucleares positivos y captación de ADN elevada, se propuso entonces el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado. Desde hace 6 meses, recibe tratamiento a base de pulsos de ciclofosfamida y corticosteroides (en la discusión se hace análisis de estos dos casos).

En una (caso 11) se reportó (GMN proliferativa focal); se consideraron inicialmente como causas, nefropatía por AR y D-penicilamina. Con la suspensión del medicamento y sin tratamiento específico, resolvió espontáneamente; diez años después desarrolló insuficiencia renal crónica, por múltiples causas (hipertensión arterial, falla cardíaca y AR). Durante su evolución presentó cuadros aislados de serositis atribuidos a enfermedades subyacentes; leucopenia y trombocitopenia que mejoraban con corticosteroides. Por esta razón se consideraron como diagnósticos probables a enfermedad mixta del tejido conectivo y lupus eritematoso generalizado. Se realizaron anticuerpos antinucleares que fueron negativos en todas las oportunidades, y captación de ADN en límites normales; sin más datos clínicos que apoyaran cualquier diagnóstico, finalmente se consideró como AR con manifestaciones extraarticulares importantes. Como se mencionó desarrolló insuficiencia renal crónica y falleció por choque séptico.

En relación a drogas en una (caso 6) se reportó GMN membranosa por DP que resolvió con la suspensión del medicamento a los 2 años.

En 2 (casos 8 y 9) se reportó GMN PD, una en relación a uso de DP que resolvió 4 años después de la suspensión del medicamento. La otra en relación a sales de oro, falleció por choque séptico. Ç

En una (caso 1) se reportó glomeruloesclerosis, con tinción positiva para amiloide. Abandonó la consulta.

En resumen 3 ptes tuvieron GMN mesangial, 4 ptes GMN PD, uno GMN Proliferativa focal, uno GMN membranosa y uno glomeruloesclerosis por amiloidosis. No se encontraron características comunes que resaltar, en los distintos casos.

TABLA No. 5 DISTRIBUCION POR BIOPSIA RENAL

No.	edad a	a Dx AR	proteinuria gr/24 hrs	Dep Cr ml/min	Cr	FR	manifestación extra-articular	Biopsia	Causa
1	34	6-10	> 3	nl	1.4	1/320	pleuritis, fibrosis pulmonar, polineuropatía	Glomerulo-esclerosis, Tinción + amiloide	Amiloidosis
2	59	< 6	2-3	nl	1.2	1/640	anemia	GMN mesangial sin depósitos	AR
3	52	< 5	> 3	20	2	1/2560	ninguna	GMN mesangial sin depósitos	AR
4	29	10-15	< 1	nl	1.2	neg	miocarditis	nl, IgG y C +	AR
5	22	10-15	> 3	21-30	5	1/320	nódulo reumatoide, fibrosis pulmonar, pericarditis	GMN PD	AR vs LEG
6	54	1-6	> 3	nl	1.0	1/80	vasculitis cutánea	GMN membranosa	DP-AR
7	31	6-10	> 3	41-50	1.3	1/160	nódulo reumatoide, vasculitis cutánea	GMN PD IgG +, C1q +, C -	AR vs LEG
8	33	11-15	1-2	nl	1.5	1/160	nódulo reumatoide, Sx. Sjögren sec.	GMN PD	DP-AR
9	44	26-30	1-2	nl	1.4	1/5120	nódulo reumatoide, Sx. Sjögren sec. episcleritis	GMN PD, IgG +, C3 +	ORO-AR
10	52	6-10	1-2	nl	1.2	1/2040	fibrosis pulmonar, SX. Sjögren sec.	GMN mesangial	AR
11	45	11-15	1-2	nl	1.4	1/5120	fiebre, nódulo reumatoide, pleuritis, anemia, Sx. Sjögren sec	GMN proliferativa focal, IgM +	AR

GMN= Glomerulonefritis (PD= proliferativa difusa, PF= proliferativa focal). AR= artritis reumatoide. LEG= lupus eritematoso generalizado. DP= D-penicilamina. ORO= sales de oro. nl= normal

La tabla No. 6 muestra la distribución del daño atribuido a los diferentes fármacos, su presentación clínica, el diagnóstico realizado y su evolución. Es importante resaltar que la principal forma de presentación es proteinuria. Se documentaron solamente 3 GMN (detalladas en tabla 3) en relación a DP y oro. En el grupo de los AINES el principal diagnóstico fue nefritis intersticial.

Se incluye un paciente, en el cual se consideró que el único factor desencadenante podría el incremento en la dosis semanal de metotrexate.

TABLA No. 6 CARACTERISTICAS DEL DAÑO POR MEDICAMENTOS

MEDICAMENTO	DAÑO RENAL/Dx.	MANIFESTACION RENAL	No. casos	EVOLUCION
Sales de ORO/1235 gr dosis total	GMN PD	Proteinuria 2-3 gr/24 hrs	1	Falleció por choque séptico
Sales de ORO/376 mg dosis total	SB	Proteinuria > 3 gr/ 24 hrs	1	Resolución 3 meses
D. penicilamina	SB	Proteinuria 2-3 gr/24 hrs	2	Resolución 8-10 meses
D. penicilamina	1 GMN membranosa 1 SB	Proteinuria > 3 gr	2	Resolución < 2 años
D. penicilamina	1 GMN PD 3 SB	Proteinuria 1-2 gr/ 24 hrs	4	Resolución 6 meses a 4 años
D. penicilamina	SB	Proteinuria < 1 gr / 24 hrs	3	Resolución < 6 meses
AINES	Nefritis Intersticial	> 3 gr/24 hrs	1	IRC
AINES/DP	1 Nefritis intersticial 2 Nefrotubular crónico	Proteinuria 2-3 gr/24 hrs Hematuria	3	1 IRC 2 resolución
AINES	Nefritis Intersticial	Proteinuria 1-2 gr/24 hrs	1	IRC
AINES	1 Nefritis intersticial 2 IRA 1 < Dep Cr 1 Proteinuria transitoria	Proteinuria < 1 gr / 24 hrs	5	1 IRA-IRC 4 Resolución espontánea
¿ Metotrexate ?	Proteinuria transitoria	Proteinuria < 1 gr/ 24 hrs	1	Resolución espontánea 1 mes
AINES	1 < Dep Cr	sin proteinuria	1	IRA-Resolución
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica	hematuria	2	Resolución < 1 año
TOTAL			27	

IRC= insuficiencia renal crónica. IRA= insuficiencia renal aguda. AINES= antiinflamatorio no esteroideo. SB= sin biopsia. < Dep Cr= disminución en depuración de creatinina.

La tabla 7 detalla las causas de mortalidad. De los 58 pacientes, 10 se perdieron de la consulta, el 12% (7 ptes) fallecieron por las causas indicadas y 41 asisten rutinariamente a consulta. En el 57% (4 ptes) la causa de muerte fue insuficiencia renal crónica.

TABLA No. 7 CAUSA DE MORTALIDAD

CAUSA DE DEFUNCIÓN	No
Insuficiencia renal crónica (ICC-AR)	1
Insuficiencia renal crónica (Amiloidosis)	1
Choque séptico (inmunosupresión por tratamiento por amiloidosis)	1
Insuficiencia renal crónica (Sx Nefrótico-AR)	1
Insuficiencia renal crónica (AINES)	1
Choque séptico (AR-GMN PD y focal)	2

VIII. DISCUSION

Se estima que la afección renal primaria en artritis reumatoide (AR), se presenta en menos del 3% de los pacientes (1,42). Sin embargo el uso concomitante de drogas puede incrementar el porcentaje, como reportan Lawson y Maclean, quienes en su serie encontraron cambios histológicos hasta en el 72% (8). Como se ha mencionado, el daño puede ser glomerular ó tubulo-intersticial; las manifestaciones clínicas más comunes, cualquiera que éste sea, incluyen: proteinuria, hematuria, disminución en la depuración de creatinina y excreción de enzimas propias del daño tubular (β 2 microglobulina y N-acetylglucosaminidasa) (1,11,28,29). Hasta el 50% de los pacientes en estadios tempranos, de acuerdo con varios autores, pueden presentar alteraciones mínimas como proteinuria y disminución en la depuración de creatinina, sin ningún otro indicio clínico (28,47). En este contexto la proteinuria ha sido reportada entre 7% y 45% (15) y más recientemente, con el perfeccionamiento de los métodos de detección de proteínas, la microproteinuria se ha encontrado en el 27.7% especialmente en estadios tempranos (47). Otro de los hallazgos importantes es la disminución en el índice de filtración glomerular, la mayoría de las veces utilizando como indicador la disminución en la depuración de creatinina y que se ha reportado entre el 22% y 50% de los casos (11,28,29).

Los principales diagnósticos encontrados en relación a daño renal, han sido: nefritis intersticial por AINES y glomerulopatía (GMN) primaria o por drogas, destacando dentro de éstas la GMN mesangial y menos frecuentemente la de tipo membranoso, aunque se han encontrado todos los tipos de glomerulonefritis (25,32,33,40,41,48,51,52).

El objetivo principal del estudio, fue conocer la causas de daño por AR en nuestra institución. Se revisaron 574 expedientes, que presentaron algún tipo de daño renal. Solamente 58 (10%) fueron elegibles para el estudio. El análisis de los datos encontrados fue retrospectivo-descriptivo.

Encontramos que el 73% de los pacientes presentó proteinuria, porcentaje muy alto si se compara con el 45% encontrado en otras series (15). Esto se debe a que incluimos también, aquellos casos atribuidos a drogas. Sin embargo, al extrapolar estos datos a la cohorte estimada de AR en la institución, esto representa el 2% cifra cercana al 3% reportado por otros autores (1,42).

En relación a las causas de proteinuria, nuestros datos son similares a los reportados en la literatura; el 37% fue atribuido al uso de medicamentos, especialmente D-penicilamina y diversos AINES (33, 51, 52, 53, 54, 55). A pesar de que el porcentaje encontrado es el esperado, debe considerarse que estos datos, podrían no ser del todo confiables; en el caso de D-penicilamina y sales de oro debido a que a partir de 1985, su utilización ha disminuido ostensiblemente, por la generalización del uso de metotrexate. En relación a los AINES, la diversidad existente y el poco control que se tiene sobre ellos, aunado a que la mayoría de las veces, se utilizan en pacientes con varias enfermedades, imposibilita tener datos más fidedignos.

En 7 ptes la nefropatía se consideró primaria o asociada a la AR siendo los hallazgos histológicos reportados: GMN mesangial (3 ptes), GMN proliferativa difusa (2 ptes) (crearon controversia y se

discuten adelante), GMN proliferativa focal (1 pte), biopsia de corteza normal (1 pte). Los datos anteriores apoyan la existencia de nefropatía primaria por AR, especialmente de "lesiones leves", como la GMN mesangial. En el contexto de los hallazgos histopatológicos la mayoría de los autores coinciden, en que la presentación más frecuente de nefropatía primaria por AR es GMN mesangial (14,25,32,48). Sellars y su grupo, encontraron en su serie de 30 biopsias que el 43% fue GMN mesangial, 10% membranosa y 3% proliferativa difusa (48). Datos similares se encontraron en las 11 biopsias realizadas (tabla No. 5).

En relación a los casos de GMN mesangial, la evolución fue la esperada con resolución espontánea sin tratamiento. Los 2 casos de GMN proliferativa difusa, a continuación se discuten.

El primer caso con diagnóstico de ARJ, presentó 10 años después insuficiencia renal aguda y secundario a esto desarrolla falla renal crónica. Se realizó biopsia, con el reporte ya conocido. En apoyo de lupus eritematoso generalizado se tienen los datos de la biopsia renal, leucopenia y trombocitopenia transitoria en dos oportunidades, anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo, captación de ADN por el método de Farr elevada; desde el inicio con artropatía erosiva. Estas manifestaciones también han sido descritas en ARJ (42,44,50), además se ha reportado la existencia de GMN proliferativa focal y difusa asociada a ARJ y síndrome de Felty (16). Esta noción y las características de aparición tardía de daño renal apoyarían el diagnóstico inicial. Sin embargo por la contundencia de los datos, también puede sostenerse la coexistencia de ambas entidades, o bien haber sido inicialmente ARJ y haber progresado a lupus eritematoso generalizado, como ya se ha descrito (60).

El otro caso con diagnóstico de AR de leve intensidad, desarrollada cinco años después de timentomía indicada por miastenia gravis. Luego de manifestaciones articulares durante cuatro años, presenta proteinuria y lesiones en piel, por lo que se realizan biopsia renal y de piel. La primera como ya se indico, y la segunda compatible con lupus. Estos datos más la presencia de anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo y captación de ADN elevada apoyan el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado. Es importante resaltar, el hecho de la indiscutible autoinmunidad presentada por esta paciente, y más aún el desarrolló del cuadro clínico que sugiere lupus. Desde 1966 se reportan casos de lupus posterior a timentomía (7). Estos datos y la respuesta que actualmente tiene al tratamiento con inmunosupresores, apoyan el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado. Sin embargo como en el anterior caso, aunque en este la artropatía es menos contundente, puede también sostenerse, la coexistencia de ambas enfermedades; o bien que ambos casos hayan progresado a ser lupus eritematoso generalizado. En relación a esto, algunos autores (42,60) estiman que la coexistencia puede ser alrededor de 1%, desconociéndose todavía, las características de presentación, debido a la poca frecuencia con que se presenta. Debe aclararse sin embargo, que existen casos aislados de GMN proliferativa y AR (24).

En un caso se encontró GMN proliferativa focal, que en su momento resolvió espontáneamente sin tratamiento. Posteriormente por múltiples factores desarrolló falla renal crónica y falleció por choque séptico. El hallazgo renal fue inicialmente atribuido a fármacos (D-penicilamina, AINES) y también se

consideró la posibilidad de nefropatía primaria. Presentó en 2 oportunidades leucopenia y trombocitopenia que mejoraban con corticosteroides. Desarrolló varios cuadros de serositis sin relación con actividad de la enfermedad, por lo que se atribuyó a enfermedades subyacentes. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos (incluidos los antígenos extraíbles del núcleo) y la captación de ADN en límite normal. Se consideró que la falla renal era multifactorial, y que el cuadro correspondía a AR agresiva, con manifestaciones extraarticulares importantes. No se diagnosticó enfermedad mixta del tejido conectivo, ni lupus eritematoso generalizado.

En 2 se encontró GMN proliferativa difusa, una por D-penicilamina y una por sales de oro. Apesar de que no es la presentación más usual, ya que predomina la de tipo membranoso. Existen reportes aislados del daño por este tipo de nefropatía por estos fármacos. La evolución fue la esperada al retirar los medicamentos (51,52,53,54,55). Un caso se presentó con GMN membrana por D-penicilamina, como se mencionó es una entidad ya conocida (51).

En 3 ptes la proteinuria se atribuyó a amiloidosis. Esto representa el 7%, porcentaje similar al reportado en distintas series que oscilan entre 3% y 15% (31,35,36).

De los datos más importantes, es que en 11 ptes (26%) no se estableció ningún diagnóstico. Dentro de los factores involucrados están: desde un pobre abordaje y desconocimiento del problema, hasta poco interés aunque debe mencionarse, que en la mayoría de pacientes la proteinuria fue transitoria y resolvió espontáneamente. Interesantemente se presentó un caso, cuyo único factor posible, como causa de proteinuria fue el uso de metotrexate, ya que ésta coincidió con el incremento en la dosis semanal, sin otros factores que pudieran explicarla. A este respecto, existen desde reportes aislados hasta el 11% de microproteinuria por éste medicamento de acuerdo con por Pedersen (47).

Otra de las manifestaciones importantes fue la disminución en la depuración de creatinina, que se encontró en 34%. Como ya se ha mencionado, este es un indicador preciso del índice de filtración glomerular. Los datos son similares a lo reportado en otros estudios, cifras entre 22% y 48% (11,28,29). Las causas son múltiples. En nuestro estudio el 53% fue secundario al uso de drogas, especialmente AINES. Esto debido probablemente a la inhibición de prostaglandinas, cuya función es mantener el flujo renal, causando isquemia y muerte celular, lo que alteraría la función normal, como ha sido plenamente demostrado (11,28, 33). En 4 ptes la disminución en la depuración de creatinina fue por insuficiencia renal aguda, secundaria a nefropatía primaria por AR; es importante este punto, pues clásicamente se acepta que la GMN no suelen presentarse como insuficiencia renal aguda (58), lo que apoya la coexistencia de otros factores, especialmente hipertensión arterial y falla cardíaca. Es pertinente mencionar que en el restante 66% la depuración de creatinina fue normal, aún en presencia de daño importante. Esto dificulta el sostener que la depuración de creatinina, podría ser un hallazgo temprano, como se ha propuesto (29,32,47). Sin embargo deben considerarse también los aspectos técnicos y de precisión que pudieran verse involucrados. Esto último especialmente en nuestro medio, debido a la constante rotación de personal médico. Además se encontró una relación interesante y previamente

descrita, con manifestaciones articulares y extraarticulares; como son los nódulos reumatoides, que han sido reportados entre 65% y 67% en pacientes con daño renal (11, 32), al relacionar la presencia de éstos, con disminución del índice de filtración glomerular, Burry reportó ligera significancia estadística ($p= 0.01$) (11).

En el estudio encontramos que 8 de los 19 pacientes (40%) que tuvieron disminución en la depuración de creatinina, también tuvieron nódulos reumatoides. Esto aunque no es concluyente, apoyaría la noción, de lesión vascular, que podría ser el mecanismo patogénico que explique la disminución del índice de filtración glomerular, propuesta inicialmente por Bywaters, Mahallawy y secundada por Burry (11,12,13). Aparte encontramos que 11 de los 19 pacientes (58%), con disminución en la depuración de creatinina tenían erosiones. Dato similar a lo reportado en otras series (11, 32). Además Burry también encontró relación entre la presencia de erosiones y disminución del índice de filtración glomerular ($p< 0.05$) (11). Esto puede verse en dos contextos: el primero que apoyaría la teoría vascular, siendo el daño óseo reflejo del proceso inflamatorio generalizado; y el segundo como hallazgo meramente incidental sin ninguna implicación patogénica, más bien producto del inadecuado control de la enfermedad. Sin embargo deja entrever que mientras más agresivo el proceso inflamatorio generalizado, mayor riesgo de daño renal.

De las manifestaciones menos frecuentes, tenemos que hematuria se presentó en el 21%. Aunque no existen reportes sobre su prevalencia, al extrapolarla a la cohorte de la institución representa el 0.6%. En la mayoría de los casos (58%) no se encontró causa; esto debido probablemente a que el abordaje del problema fue inadecuado o insuficiente, en parte por la poca acuciosidad y por el limitado número de casos con que se presenta.

No se encontró evidencia que relacione directamente hematuria con nefropatía primaria por AR. Se buscó esta relación, debido a la existencia de reportes aislados, que mencionan la asociación entre glomerulonefritis mesangial con AR y drogas tipo D-penicilamina y sales de oro, con hematuria microscópica como única manifestación (40,41,26). Debe mencionarse, que otros investigadores no han encontrado esta relación; los estudios que han analizado los cambios histopatológicos encontrados en biopsias renales, reportan hallazgos similares en pacientes con AR y sin AR que presentan hematuria microscópica (41).

Nuestros datos, no permiten concluir, que sea hematuria una manifestación importante para nefropatía primaria; en cambio permiten confirmar el daño causado por medicamentos, ya que finalmente se encontraron 2 casos, en los cuales la hematuria se atribuyó a cistitis hemorrágica secundaria al uso de ciclofosfamida, asociación bien descrita en la literatura médica (42,59).

En relación a falla renal aguda, la presentaron el 11% (6 ptes), en el 66% de los casos relacionado a nefropatía primaria por AR, como ya se ha comentado existen factores asociados, que probablemente expliquen este desenlace, es importante mencionar que de estos, el 50% posteriormente desarrolló falla

renal crónica. Las principales causas son: el 66% en relación a daño directamente relacionado a AR (3 GMN y 1 vasculitis renal). Los otros 3 a fármacos (DP y AINES) (ver tabla No.4).

Antes de analizar los datos en relación a falla renal crónica, es pertinente recordar las causas más frecuentes de ésta, de acuerdo a datos del Instituto Nacional de Salud en los Estados Unidos, en 1985 (58) fueron:

Nefropatía diabética 27.7%, hipertensión 24.5%, GMN 21.2 %, enfermedad poliquistica 3.9% y desconocidas 22.7%.

las glomerulopatías representan un porcentaje importante, y la presentación en enfermedades sistémicas, tipo lupus eritematoso generalizado y vasculitis oscila entre 35% y 50%. Aunque en AR como se ha mencionado, el daño renal no alcanza las cifras anteriores (42), no deja de ser importante, especialmente por el hecho de que se reporta a la falla renal crónica como causa de muerte entre 7% y 20% de pacientes con AR (1,31,42,49). Nosotros encontramos en nuestro estudio que el 16% (9 ptes) presentó falla renal crónica, en 5 ptes se atribuyó a fármacos, especialmente AINES (tabla No. 6). Los restantes; en 3 de los casos fueron por nefropatía y uno por amiloidosis. La importancia que esto tiene estriba en que el 57% (4 ptes) fallecieron por esta causa. (ver tablas No.4 y 7).

En relación a los hallazgos de acuerdo a las características generales de la enfermedad; en cuanto a sexo y edad (gráficas 1 y 2). El mayor número de pacientes fue femenino, no hay reportes que relacionen el sexo con mayor daño renal. Se conoce que la AR es 3 veces más frecuente en mujeres (42). Posiblemente esto, y la condicionante social en nuestro medio, que aleja al sexo masculino de los centros de consulta, cuando no se considera que el problema es suficientemente grave podrían explicar los porcentajes encontrados.

En cuanto a la edad, se encontró lo esperado en AR (42). No hay reportes que relacionen a la gravedad del daño renal con determinado grupo de edad.

En lo que si existe consenso, es la relación entre tiempo de evolución de la AR y mayor riesgo de daño renal (9,32,34). También se conoce, que mientras mayor es el tiempo de duración se incrementa el riesgo, en asociación a factores como: fármacos, actividad de la enfermedad y comorbilidad (10,26,37,42). Sin embargo los datos de nuestro estudio, difieren, en el sentido de que la mayoría de los casos fueron encontrados con pocos años de evolución de la enfermedad. Esto no representa ningún patrón especial, y probablemente solo obedece, a la distribución de la población en México (la curva es más joven), lo que contrasta con lo que se ha reportado (10,26,34,37).

En relación a la actividad de la enfermedad, en el momento del diagnóstico del daño renal (gráfica 4), se encontró como ya se ha descrito en varios estudios que a mayor actividad, el riesgo de daño renal se incrementa, no solo por el proceso inflamatorio, si no por el aumento en dosis y en el número de drogas (10,26). Nuestros datos apoyan esta noción, ya que la mayoría se encontraron en clase funcional II y III.

Es pertinente mencionar que el 53% de los pacientes que también tuvieron anemia, estaban en clase funcional III, lo que apoya, la noción antes comentada.

La presencia de anticuerpos antinucleares en pacientes con AR, es bien reconocida, especialmente en ARJ. Los datos en varias series oscilan entre el 4% y 65% (42, 50). Nosotros encontramos el 30% de positividad. No existe un patrón de inmunofluorescencia específico en AR, pues la variedad encontrada, como ya ha sido descrito, es producto de las distintas proteínas nucleares que funcionan como antígenos al perderse el control normal de la respuesta inmune. Es importante mencionar que en 2 de los casos en quienes se realizó biopsia renal, y cuyo resultado fue GMN proliferativa difusa también tuvieron anticuerpos antinucleares positivos con patrón homogéneo, lo cual creó controversia acerca del diagnóstico, como se discutió antes. En otro caso el patrón fue periférico; el diagnóstico inicial fue AR, aunque debido a la presencia de síndrome nefrótico, se mantuvo la sospecha de lupus eritematoso generalizado. No hubo diagnóstico final, pues la paciente desarrolló insuficiencia renal crónica y falleció, aunque las evidencias clínicas hacían viable el diagnóstico de lupus.

En relación al factor reumatoide (gráfica 6), se encontró positivo en el 88%, cifra esperada para la enfermedad (42). Los títulos son diversos, debido al cambio de técnicas durante los años de estudio, aunque los títulos más elevados se presentaron en aquellos casos con proteinuria. En uno de los casos con títulos más elevados, a quién se realizó biopsia renal, el resultado fue GMN mesangial.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares en AR, son una muestra de la naturaleza sistémica de la enfermedad. Los resultados que encontramos al buscar la relación de estas y daño renal, son muy similares a lo reportado en la literatura. Lo más importante es resaltar como ya se mencionó, la presencia de nódulos reumatoides y enfermedad erosiva, en apoyo de la teoría de daño vascular.

Dentro del mismo contexto, que apoya la teoría de la lesión inflamatoria vascular (vasculitis), como causa de daño renal, los reportes son variados. En general se acepta que alrededor del 1% de los pacientes con AR tendrían vasculitis generalizada (44), y el daño renal por esta causa podría abarcar entre el 20% y 40% de los pacientes (46), especialmente en aquellos casos graves de vasculitis necrotizante, mononeuritis múltiple, vasculitis cutánea, miositis e inflamación en parche de pequeños vasos (45). Boers y su grupo en su serie de 132 biopsias renales, reportan hallazgos de vasculitis en 6% de los casos, como causa de nefropatía (32). En nuestro estudio el 14% (8 pts) presentó algún tipo de vasculitis, especialmente cutánea (75%). De estos, en el 50% (4 pts) se documentó disminución en la depuración de creatinina. Encontramos un caso, con diagnóstico clínico de vasculitis renal, que se presentó con insuficiencia renal aguda secundaria a síndrome nefrótico; recibió tratamiento con corticosteroides intravenosos y tuvo respuesta espectacular. Además tenía vasculitis cutánea.

En el 17% encontramos afección del sistema nervioso periférico, cuyo origen podría ser también inflamación vascular, lo que apoyaría más la importancia del proceso inflamatorio vascular en la patogénesis del daño renal.

Se encontró anemia en 22% (13 ptes) en el momento del daño renal; interesantemente, el 53% en aquellos casos con clase funcional III, lo que apoyaría la noción, de que a mayor actividad más riesgo de daño renal (10,26). Sin embargo debe recordarse que las causas de anemia en AR, son múltiples (42), y no se encontró ninguna característica específica que pudiera tener mayor relevancia, en cuanto a su relación con el daño renal.

Se encontró fibrosis pulmonar en el 14% de los casos; lo esperado para la enfermedad es entre 5% - 30% en distintas series (42,43). No existe reportes de la relación entre esta manifestación y daño renal. Sin embargo, en nuestro estudio se documentó en aquellos casos de daño renal más grave, lo que probablemente refleja agresividad de la enfermedad en algunos casos. Las otras manifestaciones extraarticulares estudiadas, se presentaron con porcentajes debajo de lo esperado, sin que se encontrará relación con daño renal (ver tabla No.2).

En relación al daño específico por drogas (tabla No.6), las características y los datos encontrados son similares a los reportados en la mayoría de las series. Es importante mencionar en relación a los AINES, que en el 50% de los casos fueron los causantes de insuficiencia renal crónica (ver tabla No.4). Como se esperaba el principal diagnóstico en relación a su uso fue nefritis intersticial.

Todos los casos que se presentaron por D-penicilamina, resolvieron al retirar el medicamento entre los 3 meses y los 4 años, como ha sido descrito (51).

La mortalidad (tabla No. 7) fue de 12%; la causa principal fue insuficiencia renal crónica, 57% (4 de 7 ptes), lo que es un porcentaje elevado si se considera, que lo reportado oscila entre 7% y 20% (1, 31,42, 49). En el 43% (3 ptes) la causa fue choque séptico en relación a inmunosupresión por el tratamiento de la enfermedad.

En conclusión este estudio apoya la existencia de nefropatía primaria por AR, especialmente GMN mesangial.

También reafirma, la importancia que tiene el daño por drogas como las sales de oro, la D-penicilamina y los AINES .

Aunque no es concluyente, apoya la hipótesis de la inflamación vascular como origen del daño renal, considerando también, de manera importante los otros factores involucrados (drogas, comorbilidad, etcétera).

Pone de manifiesto el poco interés que se tiene sobre este tópico, especialmente en su diagnóstico temprano. Esto debido probablemente a que en la mayoría de los casos su resolución es espontánea y sin tratamiento.

A pesar de lo anterior es importante causa de falla renal (aguda y crónica), por lo que debe orientarse la atención a disminuir los factores que incrementan el riesgo, y al diagnóstico preciso y oportuno.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Boers Maarten. Renal Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 57-68.
2. Bird H. Yu H. Cooper E. Renal proximal dysfunction in patients with rheumatic diseases. *Br Med J* 1984;288:1044-1045.
3. Gosling P. Shearman C. Increased levels of urinary proteins: Markers of vascular permeability?. *Ann Clin Biochem* 1988;25:S 150-151.
4. Brun C, Olsen S, Raaschou F, Sorensen A. Renal Biopsy in Rheumatoid Arthritis. *Nephron* 1965; 2:65-81.
5. Clausen E, Pedersen J. Mortality in patients with Rheumatoid Arthritis in Copenhagen. *Acta Med Scand* 1961; 170:631-642.
6. Sanerkin N, Weaver C. Phenacetyl nephropathy. *Br Med J* 1964; 1:288-284.
7. Alarcón Segovia D. Galbraith R. Maldonado J. Howard F. Systemic lupus erythematosus following thymectomy for Myasthenia Gravis. Report two cases. *Lancet* 1963;2:662-665.
8. Lawson A. Maclean N. Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:441-449.
9. Bulger R. Healey L. Polinsky P. Renal abnormalities in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1968;27:339-346.
10. Sorensen AWS. The kidney function in patients with rheumatoid arthritis in relation to the commencement of the disease. *Acta Rheum Scand* 1964;10:11-28.
11. Burry HC. Reduced glomerular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:65-68.
12. Bywaters E. Peripheral vascular obstruction in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions. *Ann Rheum Dis* 1957;16: 84-88.
13. Maghaffay M. Sabour M. Renal lesions in rheumatoid disease. *Lancet* 1959;2:852-853.
14. Pasternack A. Wegelius O. Makisara P. Renal biopsy in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1967;182:591-596.
15. Samuels B. Lee J. Engleman E. Hooper J. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine* 1978;57:319-327.
16. Sienknecht C. Urowitz M. Pruzansky W. Stein H. Felty's syndrome, clinical and serological analysis of case 34 cases. *Ann Rheum Dis* 1977;36:500-507.
17. Weisman M. Zvaifler N. Cryimmunoglobulin in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1975;56:725-739.
18. Theofilopoulos P. Wilson C. Dixon F. The raji cell radioimmune assay for detecting immune complexes in human sera. *J Clin Invest* 1976;57:169-182.
19. Nydegger V. Zubler R. Gabay R. Joliat G. Karagevrekis C. Lambert P. Miescher P. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1977;59:862-868.
20. Salomon M. Gallo G. Poon T. Goldblatt M. Tchenkoff V. The kidney in rheumatoid arthritis. *Nephron* 1974; ;2:297-310.

21. Tung K. Woodroffe A. Ahlin T. Williams R. Wilson C. Application of the solid phase C1q and raji cell radioimmune assay for the detection of circulating immune complexes in glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1978;62:61-72.
22. Izui S. Lambert P. Meischer P. In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. *J Exp Med* 1976;144:428-443.
23. Whaley K. Webb J. Liver and Kidney disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Dis* 1977;3:527-547.
24. Davis J. Cohen A. Weisbart R. Paulus H. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:1018-1023.
25. Ramirez G. Lambert R. Bloomer H. Renal pathology in rheumatoid arthritis. *Nephron* 1981;29:124-126.
26. Hordon L. Sellars L. Morley A. Haematuria in rheumatoid arthritis: An association with mesangial glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:440-443.
27. Breedveld F. Valentijn R. Westedt M. Rapidly progressive glomerulonephritis with glomerular crescent formation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1985;4:353-359.
28. Boers M. Dijkmans B. Breedveld F. Camps J. Chang P. Van Brummelen P. Pauwels E. Cats A. Subclinical renal dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:95-101.
29. Dieppe P. Doyle D. Burry H. Tucker S. Renal disease in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1976;1:611-612.
30. Gough W. Davis J. Effects of rheumatoid factor on complement level in vivo. *Arthritis Rheum* 1966;9:553-565.
31. Mutru O. Laakso M. Isömaki H. ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985;290:1797-1799.
32. Boers M. Croonen A. Dijkmans B. Renal findings in rheumatoid arthritis: Clinical aspects of 132 autopsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:658-663.
33. Clive D. Stoff J. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-572.
34. Sesso R. Neto J. Ferraz M. Pererira A. Frequent abnormalities of renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron* 1991;59:677-678.
35. Laakso M. Mutru O. Isomäki H. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:663-667.
36. Rasker J. Cosh J. Cause and age of death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:115-120.
37. Scott D. Symmons D. Coulton B. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987;40:115-120.
38. Ting H. Wang F. Mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis and rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1977;1:270-271.

39. Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: an expanding role for a specialized pericyte. *FASEB J* 1987;1:272-281.
40. Blackwell M. Hall C. Tribe C. Bacon P. Gold induced nephropathy. *Ann Rheum Dis* 1981;40:525-527.
41. Sinniah R. Pwee H. Lim C. Glomerular lesions in asymptomatic microscopic haematuria a discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 1976;5:216-228.
42. Dieppe P. Klippel J. Rheumatoid Arthritis. In *Rheumatology, Section 3*. Mosby. first edition 1994. pags. 2.1-22.1.
43. Walker W. Wright V. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28:252-257.
44. Gordon D. Stein J. Broder Y. The extraarticular features of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973;54:445-452.
45. Cruickshank B. The arteritis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1954;13:136-146.
46. Scott D. Bacon P. Tribe C. Systemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981;60:288-297.
47. Pedersen M. Nordin H. Svensson B. Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:189-192.
48. Sellars L. Siamopoulos K. Wilkinson R. Leohapand T. Morley A. Renal biopsy appeareances in rheumatoid disease. *Clin Nephrol* 1983;20:114-120.
49. Pincus T. Callahan L. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously predictive markers. *J Rheumatol* 1986;13:841-845.
50. Rosenberg J. Johsons G. Holborrow E. Eosinophil specific and other granulocyte specific antinuclear antibodies injuvenile chronic polyarthritis and adult rheumatoid arhritis. *Ann Rheum Dis* 1975;34:350-353.
51. Hall C. Javad S. Harrison P. Natural course of penicillamine nephropathy: Long term study of 21 patients. *Br Med J* 1988;296:1083-1086.
52. Lee J. Dushkin J. Eyring E. Renal lesions associated with gold nephropathy; lighth and electron microscopic studies. *Arthritis Rheum* 1965;8:1-13.
53. Skrifvars B. Tornroth t. Tallquist G. gold induced immune complex nephritis in seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:549-556.
54. Silverberg D. Kidd E. Shmitka T. Gold nephropathy: A clinical and pathological study. *Arthritis Rheum* 1985;12:695-699.
55. Bacon P. Tribe C. Mackenzie J. Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1976;180:661-684.
56. Hassan A. proteinuria: How much evaluation is appropriate?. *Postgraduate Med* 1997;101:173-180.
57. Savin V. Mechanisms of proteiunuria in noninflammatory glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 1993;21:347-362.

58. Wilson J. Brauwald E. Isselbacher K. Petersdorf R. Fauci A. Root R. Trastornos del riñón y de las vías urinarias, parte ocho. En Harrison principios de Medicina Interna. interamericana, Mcgraw-Hill, 12 a. edición 1991. pags. 1322-1383.
59. Baker G. Khal L. Zee B. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with ciclophosphamide: Long term case-control following study. *Am J Med* 1987;83:1-9.
60. Cohen M. Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:853-858.

X. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

No. expediente : _____ edad: _____ Grupo de edad (años) 1. 10-20 2. 21-30 3. 31-40
4. 41-50 5. 51-60 6. 61-70
7. 71 y más

sexo: 1. H 2. M

tiempo del diagnóstico (grupos en años) 1. 1-5 2. 6-10 3. 11-15 4. 16-20 5. 21-25
6. 26-30 7. 31-35 8. 36-40 9. Mas de 41

clase funcional: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____

Características de AR:

poli-articular: 1. Si 2. No
Mono-articular: 1. 2.
Pauci-articular: 1. 2.
Erosiones: 1. 2.
Deformidad: 1. Cuello de cisne 2. En Botón 3. Desviación cubital
Involucro Axial: 0. Si 1. No
Tipo de involucro:
SAA 1. Si 2. No
S Cervical 1. 2.
P occipital 1. 2.
Canal estrecho: 1. 2.
Dorso-lumbar: 1. 2.
otras articulaciones:
Coxo-femoral: 1. Si 2. No
Rodillas: 1. 2.
Tobillos: 1. 2.
Pies: 1. 2.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Manifestaciones extra articulares:

Fiebre 1. Si 2. No
Pérdida de peso 1. 2.
Nódulos reumatoides 1. 2.
Epiescleritis 1. 2.
Escleromalacia 1. 2.
Sx. Sjögren 1. 2.
Vasculitis 1. 2.
Pleuritis 1. 2.
Fibrosis pulmonar 1. 2.
Neumonitis 1. 2.
Pericarditis 1. 2.
Miocarditis 1. 2.
Valvulopatía 1. 2.
Polineuropatía 1. 2.
Mononeuritis 1. 2.
Anemia 1. 2.

Medicamento	1. Si	2. No	Dosis/día	D- acum	tiempo/años	omisión 1. Si 2. No.	causa de omisión: 1. IM 2. SIM. Sub-grupos: (1. Piel 2. GI 3. Renal 4. Hematológica 5. Neuroológica 6. Otros)
Sales de oro							
Metotrexate							
D-penicilamina							
Cloroquina							
Azulfidina							
Azatioprina							
Ciclofosfamida							
Prednisona							
AINES							
Otros							

Datos de laboratorio:

Factor Reumatoide: 1. Positivo 2. Negativo

título: 1. Al inicio de AR _____ 2. Al momento de daño renal : _____

Inmunoglobulinas (al momento del daño renal): 1. IgG _____ 2. IgM _____ 3. IgA _____

Anticuerpos antinucleares (en cualquier momento de la enfermedad): 1. Si 2. No

Patrón: _____ Dilución: _____

Velocidad de sedimentación globular (al momento de daño renal): 1. Si 2. No
mm / hra: _____

EGO:

densidad: 1. Normal 2. Alterada

eritrocitos: 0. No 1. Si

proteínas: 1. + 2. ++ 3. +++

cilindros: 1. Ausentes 2. Hialinos 3. Granulosos

Depuración de creatinina: 1. Normal 2. Alterada

rangos de depuración de Cr (mil/min):
 1. 0-20
 2. 21-30
 3. 31-40
 4. 41-50
 5. 51-60
 6. mas de 61

Proteína en Orina de 24 horas (en gramos) 1. >0,500 2. 0.501 a 1 3. 1 a 2 4. 2 a 3 5. >3

Cr sérica (mg/dl): 1. Normal 2. 2 a 3 3. 3 a 4 4. 5 a 6 5. > a 6

Electrólitos séricos: 1. Si 2. No
Na: 1. Normal 2. Alterado
K: 1. Normal 2. Alterado
Cloro: 1. Normal 2. Alterado
BUN: 1. Normal 2. Alterado

Albúmina Sérica (en gr): 1. Normal 2. < 3 3. < 2 4. <1

Electrólitos en orina: 1. Si 2. No

Sedimento urinario: 1. Si 2. No
Descripción:

USG renal: 1. Si 2. No
Descripción:

Biopsia renal: 1. Si 2. No
Descripción:

Urografía excretora: 1. Si 2. No
Descripción:

Cistoscopia: 1. Si 2. No
Descripción:

Biopsias de vejiga: 1. Si 2. No
Descripción:

Comorbilidad:

0. Sin

- Hipertensión	1.- Si 2.- No
- Hipertiroidismo	1.- 2.-
- Hipotiroidismo	1.- 2.-
- Cardiopatía	1.- 2.-
- Amiloidosis	1.- 2.-
- Otras	1.- 2.-