

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

"IGNACIO CHAVEZ"

MORFOMETRIA CUANTITATIVA DE NEFRITIS
LUPICA EN PACIENTES DEL INCICH

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE: NEFROLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE GUADALUPE CANTU VILLEGAS

TUTOR:

DR. JAIME HERRERA ACOSTA (†)

DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO

ASESORES: DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS



MEXICO D. F.

SEPTIEMBRE 2005

0350158



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Ignacio Chávez



Departamento de Nefrología

Dr. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
Director de Enseñanza



Dra. MARTHA FRANCO GUEVARA
Jefe del Departamento de Nefrología



Dra. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO
Tutor

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jose Gpe. Cantó
Villegas

FECHA: 28 Sep. 05

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por haberme permitido tener salud y haber llegado a concluir mi sueño.

En especial a mi esposa Karina quien ha sido mi compañera incondicional, mi apoyo y el amor de mi vida. Gracias a ella logré crecer como persona y alcanzar metas cada vez mayores.

A mis padres quienes siempre me enseñaron que la base del éxito es el estudio, la honestidad y el trabajo. Por ser un ejemplo a seguir.

Con mucho amor y cariño a mi hijo Arath Alejandro quien es la bendición y la alegría de mi familia.

También agradezco a mis compañeros y amigos de la subespecialidad: Vladimir, Maribel y Carlos por su sinceridad.

No podría dejar de mencionar a mis maestros de quienes aprendí no sólo las bases científicas de la nefrología, sino también el lado humano. Muy en particular al Dr. Jaime Herrera Acosta el mejor nefrólogo que ha dado México, quien me enseñó a tener siempre la mente abierta y las ganas por seguir aprendiendo cada día.

INDICE

I. Introducción.....	04
II. Planteamiento del Problema.....	27
III. Justificación.....	30
IV. Objetivos.....	31
V. Hipótesis.....	31
VI. Material y métodos.....	33
VII. Resultados.....	35
VIII. Discusión.....	62
IX. Conclusiones.....	65
X. Bibliografía.....	66

I. INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

A. Definición y Prevalencia

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce lesión tisular y citológica por depósito de autoanticuerpos de complejos inmunes con efectos deletereos. El 90% de los casos se observa en mujeres, habitualmente en edad fértil, aunque también puede afectar niños, varones y ancianos. En Estados Unidos, la prevalencia de LES en las zonas urbanas oscila entre 15 y 50 casos por cada 100,000 personas. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos. También son susceptibles al LES las personas de origen hispano y asiático. En México Sauza y col. (60) encontraron una prevalencia similar a la informada en la literatura norteamericana.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad crónica, que afecta múltiples sistemas y puede ser causa de muerte. La presentación clínica, evolución y pronóstico, varían en función del órgano o sistema comprometido y de la severidad del daño.

Los pacientes con LES suelen iniciar el padecimiento con manifestaciones articulares y de piel (80%); sin embargo la enfermedad puede empezar en cualquier órgano simulando patología renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda), hematológica (anemia hemolítica), neurológica (convulsiones) etc. Debido al pleomorfismo del LES, se han establecido 11 criterios diagnósticos, para un diagnóstico definitivo, por lo menos deben estar presentes 4 de ellos para hacer el diagnóstico (1). Los criterios renales son: la presencia de proteinuria mayor de 500 mg/día y/o cilindros celulares (hemáticos o leucocitarios).

Para cuantificar el grado de actividad clínica se han creado protocolos que combinan datos clínicos y de laboratorio, uno de los más usados es SLEDAI, que evalúa 24 variables, 4 de las cuales se relacionan con actividad renal: cilindros hemáticos, piuria (>5 glóbulos blancos por campo, excluyendo infección), hematuria (>5 glóbulos rojos por campo, excluyendo otras causas de hematuria) y proteinuria (> 0.5 gr/día, de reciente aparición o un incremento reciente > de 0.5 gr/día), se califica con 4 puntos a cada uno de estos hallazgos. También se incluyen marcadores serológicos, como niveles bajos de complemento e incremento de título de DNA, con 2 puntos para cada uno (2).

B. Patogenia y Etiología

El LES se debe a la lesión tisular originada por subgrupos patógenos de autoanticuerpos y complejos inmunes. La respuesta inmunitaria anómala se caracteriza por: 1) hiperactividad policlonal con especificidad de antígeno para los linfocitos T y B . 2) regulación anómala de esta hiperactividad. Esta anomalía en la respuesta inmunitaria depende probablemente de las interacciones entre genes de susceptibilidad y medio ambiente. El marcador genético más común asociado a LES es C4AQO, un alelo defectuoso de clase III que no codifica la proteína C4A funcional.

En términos generales, algunas personas muestran una predisposición genética al LES. Estos individuos pueden presentar diferentes síndromes clínicos que cumplen los criterios diagnósticos de LES bajo el efecto de numerosos genes, que suelen desencadenarse mediante cambios ambientales y dependen considerablemente del sexo.

En los pacientes con LES activo (particularmente si hay nefritis), es común un incremento de los títulos de Ig G anti - DNA de doble cadena y disminución de los niveles de complemento (especialmente CH50, C3, y C4); se ha determinado que la elevación de los niveles de anticuerpos anti - C1q correlacionan con la actividad renal (sensibilidad 87%, especificidad 92%) (3). Sin embargo no todos los pacientes con estos marcadores serológicos tienen una enfermedad activa, ni necesariamente predicen la exacerbación de la enfermedad.

C. Manifestaciones Clínicas

Inicialmente, el LES puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema o bien puede tener carácter multisistémico. Los autoanticuerpos se pueden detectar al principio de la enfermedad. La gravedad varía entre leve e intermitente, o persistente y fulminante. La mayoría de los enfermos sufren exacerbaciones con intervalos intercalados de inactividad. La remisión verdadera, sin ningún síntoma y sin necesidad de tratamiento añadido, ocurre en menos del 20% de los enfermos. Los síntomas generales suelen predominar y consisten en astenia, malestar general, fiebre, anorexia y adelgazamiento.

Casi todos los paciente con LES presentan artralgiyas y mialgiyas, la mayoría padece artritis intermitente; así como con erupción malar en alas de mariposa, que es una erupción eritematosa fija, plana o elevada, que afecta a mejillas y puente de la nariz y que con frecuencia afecta a barbilla y pabellones auriculares.

Además existen manifestaciones en sistema nervioso central ya que puede afectar cualquier región del encéfalo, meninges, la médula espinal y los nervios craneales y periféricos; otras manifestaciones son vasculares, hematológicas, cardiopulmonares, gastrointestinales, oculares y renales.

Aproximadamente el **50% de los pacientes con LES tienen manifestaciones clínicas de daño renal**, que por lo general se presenta durante los dos primeros años de la enfermedad. **La nefropatía puede ser la primera manifestación de LES en el 3 al 6% de los pacientes**; aunque en la mayoría de los casos se manifiesta antes de los cinco años de la enfermedad, con un pico mayor en los primeros dos años y una disminución de la frecuencia que ocurre después de los 10 años de inicio de la enfermedad; sin embargo los estudios de inmunofluoresencia y de microscopía electrónica han mostrado que la gran mayoría de los pacientes tienen alteraciones renales, aún en ausencia de manifestaciones clínicas. Es posible que se haya sobreestimado la frecuencia de nefropatía grave, debido a que la mayoría de los estudios publicados se ha realizado en centros hospitalarios de referencia, los que generalmente reciben los casos mas graves de la enfermedad; sin embargo es claro que un número variable de pacientes puede tener daño renal grave que progresa a una fase terminal. Algunas series refieren mortalidad

por insuficiencia renal en alrededor de 30% de los pacientes con LES; sin embargo cuando se analizan pacientes con LES no seleccionados con base en la presencia de nefropatía, el daño renal grave como causa de muerte disminuye y se presenta en el 15% de todos los pacientes con LES.

D. Datos de Laboratorio

La presencia de los anticuerpos característicos confirman el diagnóstico de LES. Los anticuerpos antinucleares (ANA) constituyen la mejor prueba de detección. Si el sustrato de la prueba está constituido por núcleos de células vivas, como las células WIL-2 o HEP-2, más del 95% de los pacientes con lupus será positivo. La positividad de los ANA no es específica para LES; pueden existir ANA (habitualmente a títulos bajos); la frecuencia de este tipo de positividad en personas sanas aumenta con la edad. Otras enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales agudas, procesos inflamatorios crónicos y diversos fármacos pueden dar positividad para los ANA.

E. Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con LES es del 90 al 95% a los dos años, del 82 a 90% a los 5 años, del 71 a 80% a los 10 años y del 63 al 75% a los 20 años. Los siguientes factores se han asociado a mal pronóstico (mortalidad del 50% a los 10 años) en múltiples estudios: niveles elevados de creatinina en suero (> 1.4 mg/dl), hipertensión, síndrome nefrótico, anemia, hipoalbuminemia e hipocomplementemia en el momento que se establece el diagnóstico así como a un nivel socioeconómico bajo.

Las infecciones y la insuficiencia renal son las principales causas de muerte durante el primer decenio de evolución de la enfermedad. Durante el segundo decenio, las complicaciones tromboembólicas representan una causa frecuente de muerte.

2. NEFRÍTIS LÚPICA

Las manifestaciones renales del LFS, colectivamente llamado "Nefritis Lúpica" son extremadamente heterogéneas. Todos los compartimentos renales, el glomérulo, túbulos, intersticio y vasos pueden ser afectados.

El compromiso renal en LES es variado, por un lado hay pacientes que no muestran ninguna evidencia de nefritis a lo largo de su enfermedad, mientras que otros desarrollan un cuadro fulminante con rápida pérdida de la función renal; la mayoría de pacientes se encuentran entre estos dos extremos (4,5,6,7).

Se estima que un 60% de pacientes presentan algún tipo de manifestación clínica o de laboratorio, como proteinuria, hematuria, leucocituria, elevación de creatinina (8), tabla 1.

Tabla 1. Compromiso Renal

CLÍNICA / LABORATORIO	%
Proteinuria	100
Síndrome nefrótico	45 a 65
Cilindros celulares	30
Cilindros hemáticos	10
Hematuria microscópica	80
Función renal disminuida	40 a 80
Hipertensión	15 a 50
Hipercalemia	15
Anormalidades tubulares	60 a 80

Cameron S: Lupus Nephritis. J AmSoc Nephrol. 1999. 10: 413-424

A. Patogénesis

La nefritis lúpica es una enfermedad mediada por complejos inmunes, que tiene expresiones clínicas, histológicas y pronósticos diferentes, más aún existe superposición de lesiones histológicas y existe una transformación de una forma a otra entre el 15 a 50 % de los casos. Esta variabilidad no es sorprendente, puesto que estas diferentes expresiones representan una respuesta no específica a el depósito de complejos inmunes. Uno de los hallazgos patológicos específicos de LES es la presencia de estructuras tuborreticulares en las células endoteliales glomerulares. Estas inclusiones están compuestas por ribonucleoproteínas y membrana, su síntesis es estimulada por –interferón- alfa(23).

No todos los anticuerpos anti DNA circulantes en LES son necesariamente nefritogénicos. Se ha sugerido que algunas subclases de IgG pueden ser determinantes en la respuesta inflamatoria inducida por el depósito de complejos inmunes. La IgG1 y IgG3 fijan complemento, mientras que IgG2 e IgG4 lo hacen menos ávidamente. Así, las dos últimas subclases deben generar menos inflamación; consistente con esta hipótesis son las observaciones que anticuerpos anti-DNA que están asociados con GN difusa proliferativa tienden a ser IgG1 y IgG3, mientras que los depósitos en GN tipo V tienden a ser mas IgG2 y IgG4. Sin embargo, la localización subepitelial de los complejos inmunes circulantes es probablemente el determinante mas importante de la ausencia de cambios inflamatorios en GN tipo V (24).

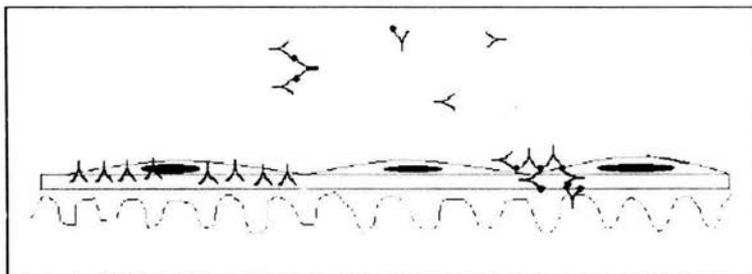


Figura 1. Fisiopatología de la nefritis lúpica. Se observan los anticuerpos uniéndose directamente a los componentes glomerulares, aunque también puede ocurrir el depósito de complejos inmunológicos circulantes.

Además de fijar complemento, los complejos inmunes depositados pueden activar otras vías de la respuesta inflamatoria: a) Sobrerregulación y activación de las moléculas de adhesión en el endotelio. Esto puede producir un reclutamiento de leucocitos proinflamatorios y la iniciación de la lesión autoinmune. b) Las células activadas lesionadas, los macrófagos y células T infiltrantes producen citocinas, incluyendo factor de necrosis tumoral -alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento tumoral-beta, interferón gamma, y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Todas estas citocinas tienen el potencial de extender la lesión tisular.

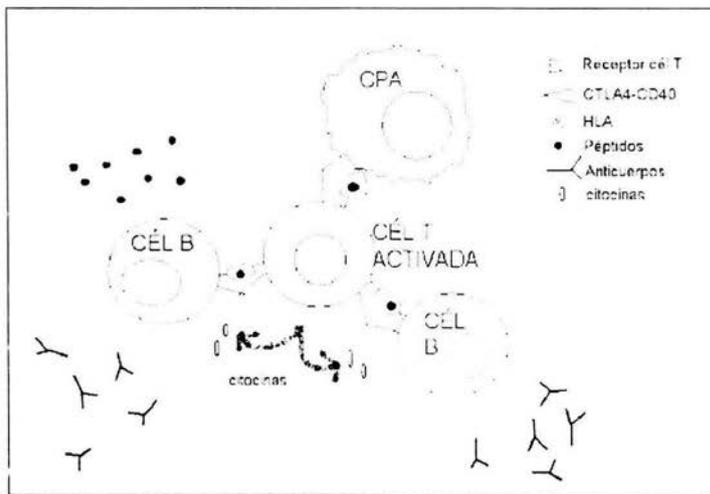


Figura 2. Las células T dirigen a las células B específicas para la producción de auto-anticuerpos.

B. Indicaciones para Biopsia Renal en LES

La forma definitiva para establecer el tipo de enfermedad renal es la biopsia; sin embargo existen opiniones diversas acerca de sus indicaciones(9). Para algunos expertos, un paciente con insuficiencia renal aguda, actividad serológica y sedimento activo (glóbulos rojos, cilindros leucocitarios y hemáticos), casi siempre tienen una nefritis proliferativa difusa y pueden no requerir confirmación histológica. Por otra parte una presentación clínica menos severa, con proteinuria leve y hematuria, o síndrome nefrótico con sedimento sin alteraciones; tiene indicación de biopsia renal ya que el diagnóstico puede corresponder a una nefritis focal, difusa, membranosa, o menos frecuentemente puede ser una manifestación de microtrombosis asociada a anticuerpos antifosfolípido. Establecer un diagnóstico específico es importante debido a que cada una de estas glomerulopatías requieren diferente terapéutica. En la tabla 2 se resumen los criterios para hacer la biopsia renal (10).

En el seguimiento, una segunda biopsia estaría indicada para distinguir entre nefritis lúpica activa (la cual puede requerir inmunosupresión) y cicatriz de lesión inflamatoria previa (la que no se beneficiaría de terapia inmunosupresora). Estos pacientes habitualmente exhiben mejoría clínica pero mantienen proteinuria de rango no nefrótico, síndrome nefrótico persistente o agudizado y/o incremento en la concentración de la creatinina sérica (11).

Tabla 2. Criterios para Biopsia Renal

-
1. No está indicada para hacer diagnóstico de LES
 2. Está indicada para establecer la clase y severidad
 3. Paciente con una enfermedad agresiva (S. Nefrótico, azoemia), se pueden iniciar tratamiento y hacer biopsia posteriormente.
 4. Se debe biopsiar a pacientes con proteinuria >0.5g/d, cilindros celulares, hematuria (con dismorfismo).
 5. La biopsia facilita la decisión terapéutica (uso de inmunosupresores)
 6. La biopsia es útil en el curso de la enfermedad, para decidir si se continúa tratamiento Inmunosupresor
-

Fuente: Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al Clinical and prognostic value of serial biopsies in lupus nephritis. Am J Kid Dis 1999; 34: 530.

C. Caracterización histológica y Clasificación de Nefritis Lúpica

Actualmente se utilizan dos sistemas de clasificación para la nefritis lúpica (NL). La más universalmente aceptada es la de la OMS. Fue formulada inicialmente en 1974 y modificada posteriormente en 1982 y 1995 (Tabla 3). Es una clasificación simple y fácilmente reproducible. Proporciona una idea de la severidad y del pronóstico de la afección renal, y ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado. Con el tiempo se comprobó que para un mismo tipo de NL, la evolución puede ser muy diferente porque hay aspectos de la patología renal que no están incluidos y que han demostrado tener importancia pronóstica. La clasificación de la OMS no individualiza las lesiones inflamatorias agudas y potencialmente reversibles con el tratamiento, de las cicatriciales no susceptibles de ser tratadas; tampoco realiza una cuantificación de dichas lesiones y no incluye la patología tubulointersticial ni vascular.

Tabla 3. Clasificación Original de Nefritis Lúpica (WHO)

Clase I	Glomérulos normales (por ML, IF y ME)
Clase II	Enfermedad puramente mesangial
	a. Mesangio normocelular por ML, pero depósitos mesangiales por IF y/o ME
	b. Hiper celularidad mesangial con depósitos mesangiales por IF y/o ME
Clase III	Glomerulonefritis Proliferativa Focal y Segmentaria
Clase IV	Glomerulonefritis Proliferativa Difusa
Clase V	Glomerulonefritis membranosa

Tabla 4. Nefritis Lúpica: Clasificación de la OMS Modificada

CLASE	FRECUENCIA (%)
I Normal: A: sin depósitos B: depósitos en ME, IF.	0.2 a 6
II Mesangio proliferativa: A: Ensanchamiento Ms, hiper celularidad leve B: Hiper celularidad moderada	6 a 25
III Focal segmentaria: A: lesiones activas necrotizantes B: lesiones activas y crónicas C: lesiones esclerosantes	12 a 35
IV Difusa proliferativa: A: Sin lesiones segmentarias B: Con lesiones necrotizantes C: Con lesiones activas y esclerosantes D: Con lesiones esclerosantes.	27 a 59
V Membranosa: A: Pura B: Asociada a lesiones Tipo II	9 a 15
VI Esclerosante	0 a 1.5

La nueva clasificación simplificada propuesta por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) la cual es más simple y muy similar a la clasificación original de la OMS de 1974 (Tabla 4a).

Tabla 4a

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis ^a
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis ^b
Class V	Membranous lupus nephritis ^c
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

^aIndicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^bIndicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and cellular crescents.

^cClass V may occur in combination with class III or IV, in which case both will be diagnosed.

La clasificación de la OMS ha sido modificada y actualmente se evalúan los criterios de actividad y cronicidad renal, lo que en algunos estudios han demostrado ser de valor predictivo (12,13,14), pero existe controversia al respecto (15), Tabla 5. En un intento de superar alguna de las deficiencias de las diversas clasificaciones, se han desarrollado métodos semicuantitativos para analizar las lesiones renales, a las que se les atribuye una mayor relevancia clínica y se ha intentado diferenciar las lesiones activas potencialmente reversibles de las inactivas correspondientes a cicatrices irreversibles. El método más aceptado es el descrito por Austin et al (49,50), que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad. Los índices de Austin han sido objeto de controversia. Se ha señalado que presentan una alta variabilidad interobservador y que es difícil establecer una correlación entre la evolución de la nefritis y un determinado valor del índice de actividad o del índice de cronicidad (51). A pesar de estas críticas, los índices de Austin han representado un avance importante en el intento de cuantificar las lesiones de la nefritis lúpica y ha representado una gran ayuda para el médico clínico. En general, un índice de actividad alto suele asociarse con la necesidad de intensificar el tratamiento inmunosupresor, y un índice de cronicidad elevado con una mala evolución irreversible, sin posibilidad de respuesta al tratamiento (52).

Tabla 5. Índices de Actividad y Cronicidad Histológica

CAMBIOS GLOMERULARES			
Necrosis fibrinoide	6	Esclerosis	3
Carioresis			
Media luna celular	6	Media luna fibrosa	3
Proliferación celular	3		
Trombo hialino	3		
Infiltración leucocitaria	3		
CAMBIOS TUBULOINTERSTICIALES			
Infiltrado mononuclear	3	fibrosis intersticial	3
		Atrofia tubular	3
TOTAL	24		12

Fuente: Schwartz M, Lan S, Bernstein J, and the Lupus collaborative study group:

Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 743-748

Para mejorar el valor predictivo de la biopsia renal, Hill et al (47) proponen un análisis más detallado que incluye la consideración de cuatro índices histológicos: índice de actividad glomerular, índice de actividad tubulointersticial, índice de cronicidad y un índice de inmunofluorescencia (tabla 6). Según los autores estos nuevos índices guardan una mejor correlación con los parámetros clínicos en el momento de la biopsia y con la evolución de la nefritis que los índices previos. Es preciso disponer de una experiencia más amplia en su aplicación para valorar la importancia real de esta nueva clasificación (48).

Tabla 6. Índice Biopsico de Hill

Índice de actividad glomerular (GAI)			
Proliferación glomerular			0-3
Polimortonucleares			0-3
Kariorresis/necrosis fibrinoide			(0-3) x2
Semilunas celulares			(0-3) x2
Depósitos hialinos			0-3
Monocitos glomerulares			0-3
Máximo	24		
Índice de actividad túbulo-intersticial (TIAI)			
Picnosis de células tubulares			0-3
«Activación» nuclear			0-3
Necrosis de células tubulares			0-3
Aplanamiento de células tubulares			0-3
Macrófagos en luces tubulares			0-3
Células epiteliales en luces tubulares			0-3
Inflamación intersticial			0-3
Máximo	21		
Índice de cronicidad (CI)			
Glomeruloesclerosis			0-3
Cicatrices glomerulares			0-3
Semilunas fibrosas			0-3
Atrofia tubular			0-3
Fibrosis intersticial			0-3
Máximo	15		
Índice de inmunofluorescencia (IFI)			
IF en capilares glomerulares			(0-4) x6 antisueros
IF en mesangio			(0-4) x6 antisueros
IF túbulo intersticial			(0-4) x6 antisueros
IF vascular			(0-4) x6 antisueros
Máximo	96		
$\text{Índice biopsico} = \frac{\text{GAI}}{8} + \frac{\text{CI}}{5} + \frac{\text{TIAI}}{7} + \frac{\text{IFI}}{32} = \text{Máximo } 12$			

D. Tipo de Lesión Glomerular

Glomerulonefritis Lúpica Mesangial

La nefritis mesangial lúpica (tipo II) ocurre en 10 a 20 % de casos y representa la forma mas leve de compromiso glomerular. Aquellos con enfermedad mínima (*tipo II a*) tienen depósitos mesangiales, sin anormalidades a la microscopía óptica, ni anormalidades urinarias. Por otro lado, los pacientes con tipo II B, tienen proliferación mesangial leve a la microscopía óptica con depósitos electrónicos densos en el mesangio, pero no en la pared glomerular.

Estos cambios histológicos están acompañados por hematuria microscópica y/o proteinuria; la hipertensión es infrecuente. al igual que el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. Se puede observar una leve disminución del complemento y un leve incremento en los títulos de anti-DNA. El pronostico renal es excelente y la terapia inespecífica no está indicada a menos que el paciente progrese a enfermedad renal mas avanzada(49,50,53).

En el *tipo IIb*, además de los depósitos mesangiales, existe hiper celularidad mesangial, generalmente leve o moderada y ensanchamiento de la matriz mesangial, sin que se altere la luz capilar. Estas lesiones afectan a más del 80% de los glomérulos y pueden lesionar al ovillo glomerular de forma segmentaria o generalizada.

En general no hay presencia de depósitos subendoteliales ni epimembranosos, pero en la práctica existen algunos casos en los que se identifican pequeños depósitos subendoteliales, como extensión desde la región paramesangial. Este patrón morfológico se ve en un 16% de las biopsias de enfermos con LES y generalmente aparece en pacientes con escasas manifestaciones clínicas o en fase de remisión.

Glomerulonefritis Lúpica Focal Segmentaria

La nefritis lúpica focal proliferativa (tipo III) ocurre en 10 a 20 % de casos, representa un estadio más avanzado que la lesión mesangial. La mayoría de pacientes tienen hematuria y proteinuria, algunos síndrome nefrótico, hipertensión y elevación de creatinina.

El examen histológico revela áreas de proliferación segmentaria y necrosis ocasional. Por definición, menos del 50% de glomérulos están afectados a la microscopia de luz, aunque en la inmuno-fluorescencia (para IgG y C3) se revela un patrón más uniforme.

La microscopia electrónica muestra depósitos inmunes en el espacio subendotelial, capilares glomerulares y en mesangio. La diferenciación entre lesión focal y difusa a veces es difícil, debido al número pequeño de glomérulos que son obtenidos por la biopsia renal percutánea, lo que dificulta la determinación exacta del porcentaje de glomérulos comprometidos. Se ha estimado que son necesarios casi 100 glomérulos para confirmar realmente la presencia de una enfermedad focal.

La inflamación se caracteriza por la presencia de neutrófilos, muchos de ellos en apoptosis, con picnosis y kariorrresis nuclear. La *necrosis* es de tipo fibrinoide y con frecuencia engloba capilares glomerulares trombosados. A veces se acompaña de depósitos intracapilares de fibrina y de ruptura de la membrana basal. La esclerosis consiste en cicatrices fibrosas, acelulares, generalmente adheridas a la cápsula de Bowman. Las lesiones incluyen *depósitos inmunes subendoteliales*, que si son grandes forman las asas de alambre y podrán ser visibles con microscopía de luz. En algunos casos son visibles *trombos hialinos*, que son depósitos inmunes intracapilares. Los *cuerpos hematoxilínicos* son los únicos hallazgos patognomónicos de la nefropatía lúpica. Sin embargo raramente se identifican y aparecen en menos del 2% de las biopsias. Son estructuras liláceas y consisten en núcleos desnudos cuya cromatina ha

sido alterada por acúmulos de ANA. Las *semilunas epiteliales* son un hallazgo habitual de la NL activa y generalmente están en relación con lesiones necrotizantes. Pueden observarse en ocasiones, en glomérulos con lesiones proliferativas endocapilares no necrotizantes.

Las *cicatrices glomerulares* como lesión crónica, generalmente son focales y segmentarias, siguiendo la distribución de las lesiones necrotizantes y con frecuencia forman sinequias con la cápsula de Bowman. Todas estas alteraciones se asocian a lesiones en lóbulos glomerulares de otros tipos morfológicos, casi siempre de tipo II.

Glomerulonefritis Lúpica Difusa Proliferativa

La nefritis lúpica difusa proliferativa (tipo IV), es la más común y severa de las variedades. Casi todos los pacientes presentan hematuria, proteinuria (síndrome nefrótico), hipertensión e insuficiencia renal; en el laboratorio se observa hipocomplementemia y niveles elevados de anti-DNA, especialmente durante la enfermedad activa (17, 18).

Los cambios histológicos son similares, pero más extensos que en la GN focal. Las lesiones proliferativas, necrotizantes y la formación de crecientes pueden estar presentes, afectando a más del 50% de glomérulos al MO. La marcada deposición de inmunoglobulinas y complemento en estos casos resulta en un engrosamiento de la pared capilar glomerular y un patrón al MO similar a la GN membranoproliferativa primaria. Hay una marcada infiltración de células proinflamatorias (monocitos, células T supresoras / citotóxicas). La proliferación endocapilar debe afectar a más del 50% de los glomérulos y éstos, están afectados globalmente. Puede haber algún lóbulo sin afectación endocapilar y al igual que sucede en la tipo III, éstos presentarán proliferación mesangial. Las cicatrices fibrosas son más globales y difusas con glomérulos esclerosados. Estos glomérulos cicatriciales no son exclusivos de esta

variedad patológica. Se pueden encontrar en los tipos III y IV. También pueden existir en la tipo V o aparecer como una complicación de la arterioesclerosis hipertensiva sin tener un origen inmune. En la clasificación modificada de la OMS se reconocen además de la glomerulonefritis *endocapilar* otras variantes morfológicas: la *membranoproliferativa* en la que las luces capilares están disminuidas por la interposición periférica de matriz mesangial y como consecuencia se dibuja un doble contorno de las membranas, pero sin oclusión completa de la luz. La *proliferativa mesangial* grave con depósitos subendoteliales difusos o extensos sin hiperplasia celular. En todas ellas es imprescindible la presencia de depósitos subendoteliales para ser consideradas de tipo IV.

Diez a 30 % de pacientes con nefritis tipo IV progresan a IRC Terminal, la progresión esta asociada generalmente a una resolución (completa o parcial) de las manifestaciones de actividad lúpica extrarenal y serológica.

Glomerulonefritis Lúpica Membranosa

La nefritis lúpica membranosa (tipo V), se observa en 10 a 20 %. El paciente se presenta con síndrome nefrótico. Puede observarse hematuria microscópica e hipertensión, la creatinina es normal o ligeramente aumentada. Los hallazgos histológicos revelan engrosamiento de la membrana basal en forma difusa al MO y los depósitos múltiples subendoteliales al ME(19,20).

La GN membranosa lúpica puede presentarse sin manifestaciones clínicas o serológicas de LES (complemento y anticuerpos anti-DNA normales), simulando una enfermedad primaria, sin embargo hay hallazgos en la microscopia electrónica y en la inmunofluorescencia que sugieren LES subyacente como: a) Estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales a la ME. b) depósitos subendoteliales o

mesangiales similares a los encontrados en la GN proliferativa lúpica. c) Depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular y en vasos pequeños (21). Se caracteriza por la presencia de *depósitos* electrodensos de localización *subepitelial*, frecuentemente acompañados por una hiper celularidad mesangial leve-moderada.

Puesto que en las tipo III y IV pueden existir pequeños depósitos subepiteliales aislados, el tipo V (membranosa) debe reservarse para los casos en que predominan dichos depósitos. En la clasificación modificada en 1982 se incluyen dentro de este tipo cuatro subtipos (Va a Vd). Estos dos últimos subgrupos se han eliminado en 1995 ya que implicaría que predomina el componente membranoso sobre el proliferativo y en la práctica se ha visto que sucede todo lo contrario y que el pronóstico en ambos casos es sombrío y en cualquier caso mucho peor que el de la membranosa, por lo que es preferible etiquetarlos como formas mixtas Tipo IV y Tipo V.

Patrón Esclerosante

Corresponde al patrón tipo VI, representa cicatrización de lesión inflamatoria previa, no un daño glomerular primario y es un hallazgo poco frecuente. Esta variedad se reconoce en la versión modificada de la OMS. En ella lo más característico es la esclerosis prácticamente difusa de la mayoría de los glomérulos incluidos en la biopsia. Muchos de estos casos representan un Tipo IV avanzado. En inmunofluorescencia y con microscopía electrónica se pueden encontrar residuos de pequeños depósitos electrodensos en las paredes de capilares glomerulares engrosadas, en el área tubulointersticial o en las paredes vasculares.

Los pacientes con GN esclerosante generalmente muestran una disfunción renal progresiva asociada a un sedimento urinario sin mayores alteraciones. La identificación de esta lesión por biopsia renal es importante ya que la terapia inmunosupresora es poco

útil. Por lo que se sugiere tratamiento para disminuir la progresión a enfermedad renal crónica.

Nefritis tubulo-intersticial

En el *intersticio* renal puede haber infiltrado mononuclear, constituido preferentemente por linfocitos T, con o sin células plasmáticas y de algún polinuclear. Su prevalencia, con relación al daño glomerular, aumenta desde el 14%, en los casos con glomerulonefritis tipo II, al 50% en la tipo IV. Su presencia es rara en la glomerulonefritis tipo V, donde sólo se observa en un 7% de los pacientes (54). El infiltrado inflamatorio ocasionalmente se acompaña de fibrosis y daño tubular extenso. Las *lesiones tubulares* que pueden existir son: desdoblamiento de la membrana basal, presencia de vacuolas hialinas en las células epiteliales del tubo contorneado proximal y ocasionalmente depósitos eosinófilos a lo largo de la membrana basal, que corresponden a depósitos finamente granulares de C3, IgG, IgA e IgM. Al progresar la enfermedad aparece atrofia tubular que suele ser extensa en casos de larga evolución

LESIONES VASCULARES

Son un hecho común de la NL (55). Pueden ser de morfología muy variable y aunque contribuyen a agravar la enfermedad y pueden influir en el pronóstico son ignoradas en la clasificación de la OMS. Se encuentran *depósitos inmunes* tipo III y IV en las paredes vasculares. Con menor frecuencia también se pueden ver en las tipo II y V. Se localizan en arterias pequeñas y arteriolas y más raramente en vénulas. Con M. Electrónica se demuestra su localización en la matriz extracelular de la media y en la membrana basal de la íntima. Sin embargo, no parecen influir ni en la clínica ni en el pronóstico.

La *vasculopatía lípica* es una lesión necrotizante, no inflamatoria que afecta a las arteriolas en muchos casos de NL tipo IV (56,57). Es un depósito de material fibrinoide en la íntima que puede llegar a ocluir su luz. Con frecuencia hay necrosis de células endoteliales y de miocitos en la media pero sin respuesta inflamatoria. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunoglobulinas y fibrinógeno en la íntima y en la media. Esta lesión se asocia a hipertensión y en estos enfermos la evolución a la insuficiencia renal suele ser rápida.

La *microangiopatía trombótica* (58) puede aparecer en cualquiera de las glomerulonefritis referidas. Hay trombosis fibrinoide en los capilares glomerulares y en los vasos, mesangiolisis y edema mucoide de la íntima con eritrocitos atrapados. No se suele asociar a depósitos inmunes.

En la NL es raro observar *vasculitis necrotizante que es*, semejante a la observada en la panangéitis nodosa, con necrosis fibrinoide e inflamación. Tampoco se acompaña de depósitos inmunes.

Inmunofluorescencia

La NL es una de las pocas enfermedades en las que se pueden encontrar depósitos inmunes en cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos.

En casi todos los casos (98%) hay depósitos intensos (2,5, en una escala de 0-3) de *Ig G*. En un 90% y 82% de los casos, con una menor intensidad, se identifican depósitos de *Ig M* e *Ig A*. El *C3* está presente en un 98% de las biopsias.

La presencia simultánea de inmunoglobulinas y *C3*, o alguno de sus componentes activos, es particularmente característico de NL (59).

Microscopia Electrónica

La distribución de los depósitos electrodensos corresponde con los observados por inmunofluorescencia. Hay *depósitos mesangiales* en todos los casos de NL, excepto en el tipo I. Pueden ser por ello considerados como el sustrato común sobre el que se añaden otros depósitos.

Depósitos subendoteliales extensos. Además de los depósitos mesangiales, éstos se encuentran generalmente en la NL tipo III, con una distribución focal y segmentaria. Y al igual que sucede con la microscopía óptica, los depósitos subendoteliales son de distribución difusa y global en la tipo IV. Puede haber *depósitos subepiteliales* pequeños y escasos en ausencia de patrón membranoso tanto en el tipo III como en el IV. En la NL tipo V estos depósitos son frecuentes, predominan sobre los demás y se acompañan de «spike» (espículas). Un hecho frecuente de la NL es la presencia de inclusiones tubulo-reticulares localizados en las cisternas del retículo endoplásmico de las células endoteliales.

TRATAMIENTO

La elección terapéutica depende del tipo de nefritis lúpica. Los medicamentos que pueden ser usados son: corticoides, citotóxicos: ciclofosfamida, azatioprina, clorambucil, micofenolato mofetil; otras alternativas incluyen ciclosporina, gammaglobulina, plasmaféresis, irradiación linfoide.

En la GN difusa diversos estudios han probado la ventaja de los inmunosupresores sobre los corticoides en la preservación de la enfermedad renal, (25) buscando una alternativa para los pacientes que no responden a ciclofosfamida, NIH realizó un estudio comparando metilprednisolona, ciclofosfamida y la asociación de estas drogas, hubo un mayor porcentaje de remisión con la asociación; respecto a la

metilprednisolona, no hubo diferencia entre la asociación y ciclofosfamida. El mayor problema resultaron los efectos secundarios, amenorrea, displasia cervical que se observaron con mayor frecuencia en los que recibieron ciclofosfamida; Otro efectos colaterales del tratamiento fueron necrosis aséptica de hueso en MTP, Zoster e infecciones severas en el grupo combinado (27).

OTROS TRATAMIENTOS

Micofenolato mofetil

Este medicamento ha sido usado en pacientes con nefritis lúpica severa comparando con ciclofosfamida, el seguimiento a seis meses demostró una respuesta similar con ambos tratamientos en disminución de la proteinuria (70 vs 47%), mejoría de la función renal (39/13% vs 34/13%) (28), también se ha usado en pacientes resistentes a ciclofosfamida. En un estudio de doce pacientes que habían recibido previamente ciclofosfamida se administró micofenolato mofetil (0.5 a 2 gr/ día) y prednisona, al año de tratamiento hubo una reducción de proteinuria y del nivel de creatinina. (29).

Ciclosporina : Estudios en GN membranosa han mostrado resultados favorables (30,31). **Plasmaferesis**: No existen evidencias del beneficio de la plasmaferesis en pacientes con nefritis lúpica(32), y existe un incremento de toxicidad si se utiliza ciclofosfamida combinada (33). **Inmuno globulina endovenosa**: Existen datos limitados de que la inmunoglobulina administrada mensualmente por vía IV sea una alternativa a la terapia citotóxica (34). **Terapia dirigida a citocinas**: diferentes citocinas están involucradas en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, la manipulación de estas sustancias puede ser una alternativa a futuro. Trasplante de células madre con dosis altas de quimioterapia : En un estudio de fase I, se administraron dosis altas de inmunosupresores, seguido de trasplante de células madre autólogas, a 7 pacientes con glomerulonefritis difusa proliferativa activa, cerebritis, mielitis, y / o vasculitis. En un seguimiento de 25 meses, todos los pacientes estaban libres de Lupus activo y la función renal, cardíaca, pulmonar y marcadores serológicos

habían mejorado a pesar de tener inmunosupresión y recibir dosis bajas de corticoides (35).

Tabla 7. Nuevos Tratamientos

-
- Dirigido a la activación de linfocitos
Anticuerpos monoclonales anti-CD40
CTLA 41g
 - Inhibición de los anticuerpos anti-DNA
3E10
LJP 304
 - Inhibición de los depósitos de anticuerpos
DNAse recombinante humana
 - Inhibir actividad y depósito de complemento
Anti-C5
 - Activación y modulación de citocinas
Anticuerpos monoclonales anti IL-10
AS101
-

SOBREVIDA DE PACIENTES

La tasa de sobrevida se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas de aproximadamente 40% a 5 años en los años 50 a cerca del 90% a 10 años en la actualidad (36,37). La mejoría en la sobrevida se debe probablemente a muchos factores, estos incluyen un mayor conocimiento de la enfermedad, pruebas diagnósticas más sensitivas, diagnóstico temprano inclusión de casos leves, y el incremento de una terapia juiciosa con un tratamiento oportuno de las complicaciones.

La mayor causa de muerte en los primeros años de la enfermedad es la actividad (SNC, renal, cardiovascular), mientras que la mortalidad tardía es producida por la enfermedad o el tratamiento de las complicaciones (incluyendo infección y enfermedad coronaria) (38). Las infecciones están asociadas a la terapia inmunosupresora, los pacientes de mayor riesgo son los tratados con corticoides y ciclofosfamida, especialmente si la cuenta de glóbulos blancos es menor de 3000/ μ L. En un reporte de 100 pacientes con LES tratados con ciclofosfamida, la infección ocurrió en 45 %, esto fue mucho más alto que el 12 % de incidencia notado en 43 pacientes tratados solo con

altas dosis de corticoides (39). la enfermedad coronaria de aparición temprana esta siendo reconocida como causa de mortalidad tardía, esto ha sido atribuido a aterosclerosis acelerada asociada al uso de corticoides (40).

PRONOSTICO

El LES tiene un curso clínico diverso, variando de una enfermedad relativamente benigna a una rápidamente progresiva con falla fulminante de órganos y muerte. Se han establecido factores que indican un mal pronostico desde el punto de vista de daño renal (14,41,42,43):

- Creatinina elevada al inicio: un estudio del INH determino que si la creatinina era > 2.4 mg/dl, la posibilidad de duplicar la creatinina en 5 años era mayor(16), en otro estudio una creatinina > 1.0 mg/dl, predecía la duplicación de la creatinina en un seguimiento de 8 años (43).
- Proteinuria: si es mayor de 3gr/día. mayor probabilidad de duplicar creatinina.
- Raza negra: estos pacientes tienen mayor probabilidad de llegar a falla renal. (44).
- Estado socio económico bajo (45)
- Enfermedad Renal (especialmente glomerulonefritis difusa proliferativa)
- Hipertensión
- Sexo masculino
- Hematocrito $< 26\%$
- Índice histológico: actividad > 7 , de cronicidad > 3
- Fibrosis intersticial y crecientes celulares.
- Reactivación de enfermedad renal "nefritic flares" (46).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La interpretación de las biopsias renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico es complicada por la variabilidad de la patología. La naturaleza y distribución de las lesiones glomerulares varía entre los pacientes, en los glomérulos e incluso entre los glomérulos individuales. El LES es una enfermedad crónica y los glomérulos frecuentemente muestran tanto inflamación aguda como cicatrices. La lesión tubulointersticial y la patología vascular puede acompañar las lesiones glomerulares. A pesar de las muchas variantes patológicas, el estudio de la primera biopsia renal en pacientes con LES demostró como resultado la inflamación glomerular extensa. La confirmación de esta observación y la contribución de muchos nefrólogos y nefropatólogos culminó en la creación de la Clasificación de Glomerulonefritis de LES en 1982 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La clasificación de la OMS se aprende fácilmente, se realiza rápidamente y es reproducible, y se ha convertido en un método estándar por el que los patólogos reconocen la extensión y severidad de la patología glomerular y la comunican a los nefrólogos. Ya que el pronóstico está relacionado a la clase de enfermedad glomerular según la clasificación de la OMS, la biopsia renal sirve como guía para el clínico a quien concierne la terapia del paciente con LES que cuenta con afección renal.

A pesar del éxito en definir las clases de enfermedad glomerular que requieren tratamiento, la clasificación de la OMS no identifica aquellos pacientes con glomerulonefritis segmentaria, difusa y patrón mixto: membranoso y lesiones proliferativas que desarrollaran una enfermedad renal progresiva. Es bien reconocido que la simplicidad de la clasificación de la OMS ignora los componentes histológicos individuales de la inflamación glomerular aguda, no cuantifica la extensión de la inflamación glomerular y las cicatrices, no clasifica separadamente lesiones que son más características de un curso clínico prolongado y no incluye la patología tubulointersticial y vascular.

Se ha sugerido que un análisis patológico más detallado y cuantitativo podría mejorar el poder pronóstico de la biopsia renal. Conrad Pirani et al desarrollaron un método semicuantitativo para analizar las biopsias renales constando de un sistema de puntuación y listas de “lesiones activas” (inflamación aguda potencialmente reversible) y “lesiones inactivas” (cicatrices irreversibles). En análisis subsiguientes se crearon índices de patología renal tomando como base los resultados semicuantitativos así que Austin et al promovieron índices de actividad (IA) y cronicidad (IC) los cuales fueron más ampliamente aceptados. Sin embargo los índices histológicos han sido criticados ya que el Índice de Actividad no predice los resultados y el estudio del Índice de Cronicidad produce resultados mixtos, todo esto provocando controversia en cuanto a su utilidad. A pesar de que ambos índices son incapaces de definir una puntuación que tuviera sensibilidad y especificidad fidedignas para identificar pacientes que posteriormente desarrollaran enfermedad renal progresiva puede encontrarse aplicación en la interpretación de la biopsia renal.

Hill et al intentaron promover un modelo más detallado de análisis histológico sobre la información que revelaba una biopsia renal con nefritis lúpica. Este modelo comprende la suma de cuatro índices:

- el **índice de actividad glomerular** modificado del Índice de Actividad de Austin et al incluye la presencia de monocitos glomerulares mientras se elimina la inflamación intersticial;
- el **índice de actividad tubulointersticial** que incluye signos histológicos de lesión tubular e inflamación intersticial pero excluye la atrofia tubular;
- el **índice de lesiones crónicas** modificado del Índice de Cronicidad de Austin et al que incluye tanto esclerosis glomerular como atrofia tubular
- el **índice de inmunofluorescencia** basado en la tinción semicuantitativa de inmunofluorescencia.

Al desarrollar el índice los autores demostraron correlaciones entre los rasgos morfológicos, los componentes de los índices y parámetros clínicos que implican que la asignación de los elementos histológicos a los componentes de los índices es válida y que los índices reflejan el mecanismo patogenético subyacente.

En suma, se observaron correlaciones significativas entre los índices de la biopsia y los parámetros clínicos al tiempo de la biopsia inicial y al realizarse el protocolo 6 meses después y estas correlaciones fueron mayores que en los índices predecesores. Aunque se observaron correlaciones débiles entre el índice y los resultados del estudio al momento de la primera biopsia, cuando se realizó el protocolo después del tratamiento las correlaciones entre el índice y la creatinina sérica final, la enfermedad renal terminal, y la duplicación de la creatinina sérica fueron estadísticamente significativos y mucho más certeros que los inicialmente descritos.

III. JUSTIFICACIÓN

El índice de la biopsia, y sus componentes, reflejan inflamación glomerular activa y depósito de complejos inmunes; lo que correlaciona con la duplicación de la creatinina sérica, la función renal final y la enfermedad renal terminal. Sin embargo un problema que sobresale al utilizar los índices antes comentados ha sido la falta de reproducibilidad y la subjetividad al realizar la puntuación. Así mismo, la correlación positiva de las cicatrices y la atrofia tubular con resultados pobres en la nefritis lúpica y otras glomerulonefritis sugiere que estos parámetros pueden tener una utilidad mayor si fueran medidos objetivamente. Como se mencionó previamente Hill et al. han intentado mejorar resultados predictivos usando un índice de la biopsia muy elaborado. Mientras que lo anterior suena exitoso, cada biopsia requiere de una puntuación de 22 criterios separados resultando poco práctico para uso rutinario.

Dada la amplia disponibilidad de la tecnología de imagen digital es factible la captura y evaluación de imágenes de la biopsia renal. Con esto en mente se desarrolló un sistema, llamado Morfometría Cuantitativa, que es económico, simple y objetivo para aumentar la valoración de la biopsia en la nefritis lúpica utilizando imágenes digitales en todos los cortes de la biopsia empleando un software de computadora y criterios estandarizados con marcadores clínicos de enfermedad.

Por lo anterior se decidió utilizar una cohorte de pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica y que tuvieran una biopsia renal pertenecientes al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se evaluaron por morfometría cuantitativa.

IV. OBJETIVOS

- a. Se realizó Morfometría Cuantitativa en biopsias de nefritis lúpica utilizando tres índices histopatológicos y se correlacionaron con parámetros clínicos de actividad de enfermedad como son proteinuria, depuración de creatinina y albúmina sérica al momento de la biopsia inicial.

- b. Con lo anterior se determinó el valor predictivo de los mismos en la sobrevida en relación a la duplicación de la creatinina sérica y desarrollo de enfermedad renal terminal.

V. HIPÓTESIS

- 1- Sí existe relación entre los índices propuestos y los parámetros clínicos al momento de la biopsia renal

- 2- A mayor índice, mayor riesgo de duplicar creatinina o presentar enfermedad renal terminal

VI. MATERIAL Y METODOS

A. Diseño del Estudio

Es un estudio retrospectivo, observacional con análisis clínico-paraclínico.

B. Selección de Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes del servicio de nefrología y patología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el período comprendido entre el año 2000 al 2004, que tuvieran biopsia renal con diagnóstico de Nefritis Lúpica y que continuaran en seguimiento de control de la función renal

Criterios de inclusión: que tuvieran diagnóstico de LES ; por lo menos 7 glomérulos en la biopsia y contaran con los datos requeridos

C. Valoración de Biopsias

Originalmente fueron revisadas un total de 43 biopsias de las cuales se excluyeron 2 casos por tener menos de 7 glomérulos. De las 41 restantes se realizó diagnóstico y categorización por la clasificación de la OMS de nefritis lúpica así como la puntuación de acuerdo a los índices de actividad y cronicidad por el servicio de patología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. De ese total de biopsias se seleccionaron 3 casos de cada grupo de la clasificación de la OMS de la clase II a la V, excluyendo la clase VI por ser un estado avanzado de lesión renal. Para llevarlo a cabo se utilizó el software de computadora Image-pro-plus versión 5.0 para la medición de 3 parámetros histológicos definidos de la siguiente manera:

- **Índice Tubular**, fue el porcentaje del espacio intratubular (luminal) incluyendo el espacio intraglomerular del total del área cortical. El

espacio tubular fue sustraído de un total del área cortical de cada imagen obtenida del área del tejido cortical.

- **Índice Nuclear**, fue el porcentaje del área del tejido cortical que comprometía el núcleo.
- **Índice de Fibrosis**, fue el porcentaje del área de tejido cortical que comprendía la colágena.

Aprovechando la capacidad del software se utilizó como tinción tricrómico de Mallory, que tiñe de color azul verdoso la fibrosis para valorar el índice tubular y el índice de fibrosis y para el índice nuclear se utilizó la tinción de PAS.

Se utilizó un microscopio Olympus BX51 con cámara digital Cool SNAP-Pro color. Y a través de una imagen compuesta digitalizada a 10x de toda la muestra y 40x se valoraron los índices tubular, índice de colágena fibrilar e índice nuclear respectivamente.

D. Recolección de Datos

Se revisó el expediente clínico del archivo del Instituto Nacional de Cardiología obteniéndose la siguiente información: datos demográficos, nivel de creatinina sérica, depuración de creatinina, proteinuria, albúmina plasmática, presión arterial, exámenes inmunológicos, sedimento urinario realizados al momento de la obtención de la biopsia renal.

E. Definición de Variables

- Edad: se estableció en años a partir de la fecha de nacimiento.
- Género: expresado en masculino o femenino.
- Nivel de Creatinina sérica: cuantificada en miligramos por decilitro.
- Nivel de Albúmina sérica: cuantificada en gramos por decilitro.
- Depuración de Creatinina: fue calculada con recolección de orina de 24 horas.

- **Proteinuria:** fue cuantificada en gramos por día, posterior a una recolección de orina exacta durante el transcurso de 24 horas y el volumen fue medido en mililitros.
- **Síndrome Nefrótico:** definido como una proteinuria mayor a 3.5 gramos por día acompañada de dislipidemia y edema.
- **Hipertensión Arterial:** definida como mayor a 130/80 mmHG.
- **Duración de la enfermedad en meses:** diagnostico de lupus eritematoso sistémico antes de la realización de la biopsia renal.
- **C3 bajo:** considerado menor de 60 miligramos por decilitro.
- **Anti-DNA:** definido como positivo o negativo.
- **Sedimento Activo:** presencia de hematuria microscópica o cilindros leucocitarios.
- **Enfermedad Renal Terminal:** definida como necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal o trasplante.
- **Muerte asociada a causa renal o no renal.**
- **Duplicación de Creatinina:** considerando su valor basal antes de la realización de la biopsia renal y durante el seguimiento clínico.

F. Análisis Estadístico

La estadística descriptiva se reporta en Promedio, Media y Desviación Estándar. También se utilizó para correlación de los parámetros clínicos al momento de la biopsia con los índices la prueba de asociación mediante coeficiente de *correlación de Spearmans*. Para comparación de variables se usó la *T student* para muestras independientes. Y para comparar más de dos medidas se empleó ANOVA una vía con método de Bonferroni como prueba Post Hoc.

El análisis estadístico se corrió con el programa (SPSS version 10.0) y las tablas aparecen con subtítulos en inglés.

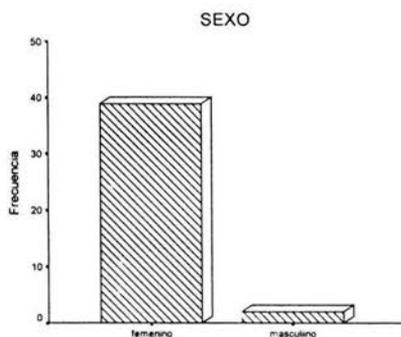
VII. RESULTADOS

Para la realización del presente estudio se tomaron en cuenta un total de 41 pacientes pertenecientes el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” los cuales cumplían con los criterios de inclusión previamente citados y de los cuales se hizo revisión extensa de su expediente clínico de donde se obtuvieron los datos de importancia que arrojaron la siguiente descripción: en relación al género y la edad del total de 41 pacientes estudiados el 95.1% fueron mujeres jóvenes (39) y solamente 2 hombres, encontrándose una edad promedio de 27.5 ± 9.3 años, en donde el valor central observado fue de 24 años. Se decidió agrupar dichos pacientes en rangos de edad en donde se observaron el mayor número de pacientes (19) en el rango establecido entre los 21 y 30 años.

Género

SEXO

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid femenino	39	95.1	95.1	95.1
masculino	2	4.9	4.9	100.0
Total	41	100.0	100.0	



Edad

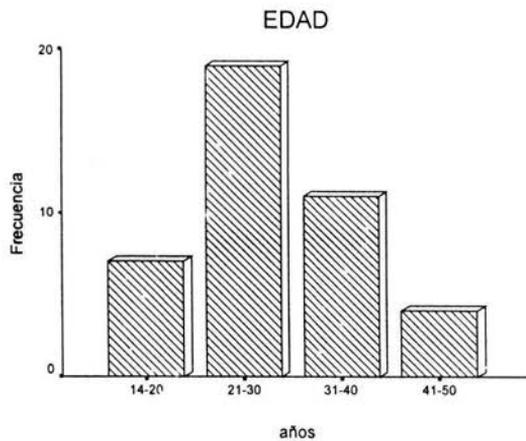
EDAD2

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	14-20	7	17.1	17.1	17.1
	21-30	19	46.3	46.3	63.4
	31-40	11	26.8	26.8	90.2
	41-50	4	9.8	9.8	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Statistics

EDAD

N	Valid	41
	Missing	0
Mean		27.59
Median		24.00
Std. Deviation		9.31



Albúmina sérica

Dentro de los parámetros clínicos obtenidos del expediente de dichos pacientes se incluyó el nivel de albúmina sérica encontrándose en promedio 3.03 ± 0.58 g/dl, donde el nivel mínimo observado fue de 1.5 g/dl y el máximo de 4 g/dl, también se agruparon en tres categorías establecidas de la siguiente manera: de 1.5 a 2 g/dl se observaron un total de 3 pacientes representando el 7.3%, de 2.1 a 3 g/dl con 13 pacientes que representan el 31.7% y de 3.1 a 4 g/dl con 25 pacientes que representan el 61%, con lo anterior se afirma que ésta última categoría se encuentra el mayor número de pacientes contando con rangos normales de albúmina sérica.

Statistics

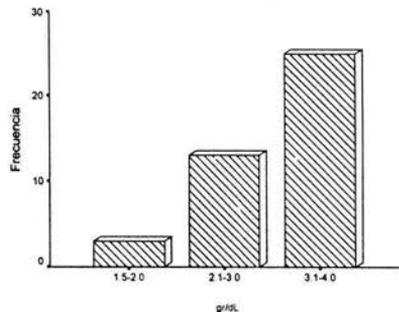
ALBSER

N	Valid	41
	Missing	0
Mean		3.0351
Median		3.2000
Std. Deviation		.5895

Albúmina Sérica

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.5-2.0	3	7.3	7.3	7.3
	2.1-3.0	13	31.7	31.7	39.0
	3.1-4.0	25	61.0	61.0	100.0
Total		41	100.0	100.0	

Albúmina Sérica



Creatinina

Statistics

Creatinina Sérica mg/dl		
N	Valid	41
	Missing	0
Mean		1.4666
Median		1.0000
Std. Deviation		1.2536

Otro parámetro clínico incluido fue el nivel de Creatinina sérica al momento de la toma de la biopsia renal donde se encontró un valor promedio de 1.46 ± 1.25 mg/dl. También se tomó en cuenta la Depuración de Creatinina observándose un valor promedio de 49.8 ± 19.3 ml/min, ag-upándose en 3 categorías establecidas de la siguiente manera: menor de 10 ml/min con un paciente representando el 2.4%, de 11 a 30 ml/min con 5 pacientes representando el 12.2%, de 31 a 60 ml/min con 26 pacientes representando 63.4% y más de 60 ml/min con 9 pacientes representando el 22%. Con lo anterior podemos afirmar que la función renal de nuestra cohorte se encontraba en rangos aceptables con tendencia a la insuficiencia renal moderada.

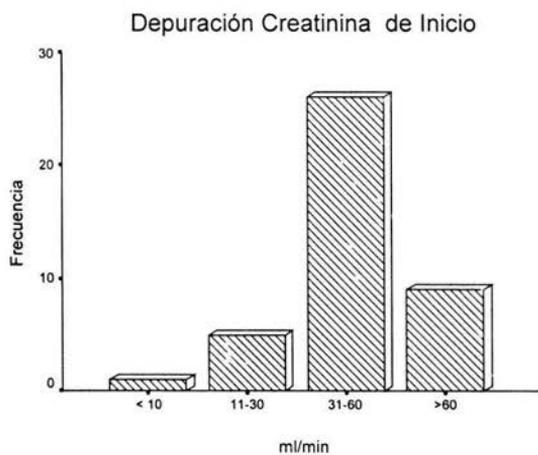
Depuración de Creatinina

Statistics

Depuración de Cr Inicio ml/min		
N	Valid	41
	Missing	0
Mean		49.8780
Median		51.0000
Std. Deviation		19.3678

Depuración Creatinina Inicio ml/min

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 10	1	2.4	2.4	2.4
11-30	5	12.2	12.2	14.6
31-60	26	63.4	63.4	78.0
>60	9	22.0	22.0	100.0
Total	41	100.0	100.0	



Proteinuria

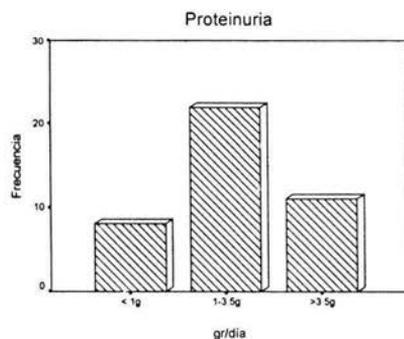
También se incluyó el nivel de proteinuria calculado a partir de recolección de orina de 24 horas donde el valor promedio encontrado fue de 2.64 ± 2.16 g/día, se decidió clasificar 3 rangos de la siguiente manera: menor de 1 g/día con 8 pacientes representando el 19.5%, de 1 a 3.5 g/día con 22 pacientes representando el 53.7 y mayor de 3.5 g/día con 11 pacientes representando el 26.8%. Con lo anterior se establece que la mayor parte de nuestra cohorte se encuentra en rango subnefrótico.

Statistics

Proteinuria g/día		
N	Valid	41
	Missing	0
Mean		2.6463
Median		2.1000
Std. Deviation		2.1617

Proteinuria g/día

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 1g	8	19.5	19.5	19.5
1-3.5g	22	53.7	53.7	73.2
>3.5g	11	26.8	26.8	100.0
Total	41	100.0	100.0	

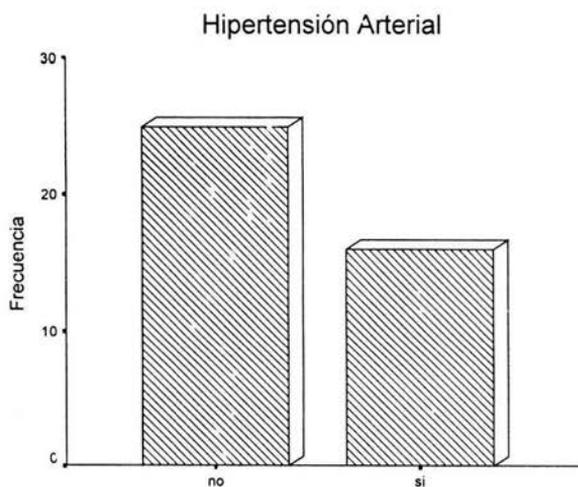


Hipertensión Arterial

Se tomó en cuenta la presencia de Hipertensión Arterial sistémica estableciéndola como aquella mayor de 130/80 mmHg. Solo 16 pacientes contaban con dicho parámetro representando el 39% y en el resto (25) se encontraba ausente.

Hipertensión Arterial mmHg

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	25	61.0	61.0	61.0
si	16	39.0	39.0	100.0
Total	41	100.0	100.0	

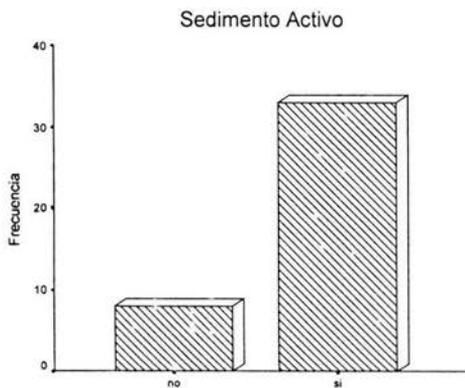


Sedimento Activo

Se valoró también el Sedimento Urinario Activo como parámetro de actividad de nefritis lúpica donde 31 pacientes que representan el 80.5% tenían presencia de dicho dato y en 8 se encontraba ausente representando el 19.5%.

Sedimento Activo

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	8	19.5	19.5	19.5
si	33	80.5	80.5	100.0
Total	41	100.0	100.0	

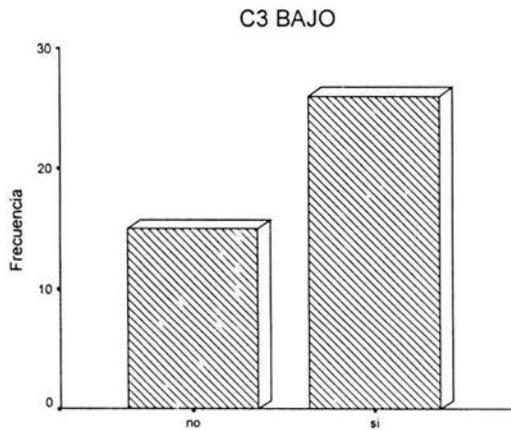


C3 Bajo

Además se incluyó el nivel de complemento C3 cuya importancia es encontrarse bajo en relación a la nefritis lúpica en donde 26 pacientes contaban con niveles bajos representando el 63.4% y en 15 pacientes se encontraron niveles dentro de rangos normales.

C3BAJO

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	15	36.6	36.6	36.6
si	26	63.4	63.4	100.0
Total	41	100.0	100.0	



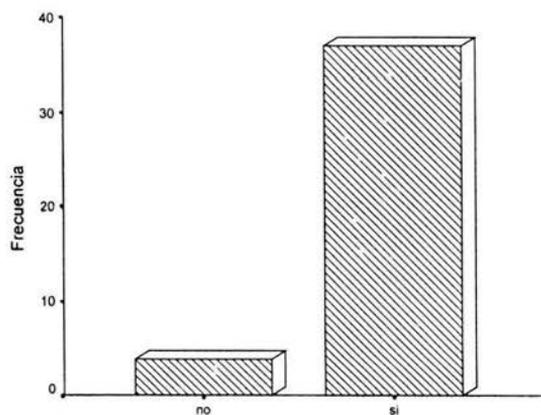
Anticuerpos AntiDNA

Otro parámetro inmunológico incluido fue la presencia o ausencia de anticuerpos Anti-DNA en donde 37 pacientes que representan el 90.2% del total de la cohorte contaban con positividad para dicho dato y en solo 4 pacientes que representan el 9.8% fue negativo.

ANTI:DNA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	4	9.8	9.8	9.8
si	37	90.2	90.2	100.0
Total	41	100.0	100.0	

ANTI-DNA

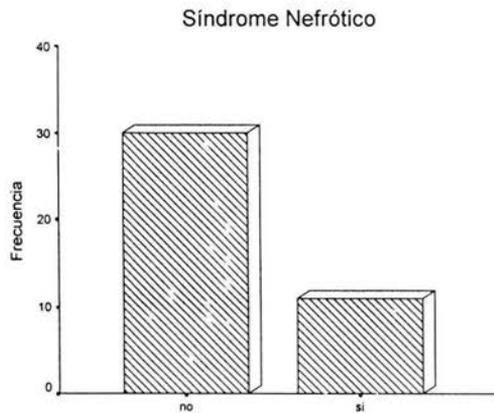


Síndrome Nefrótico

Se observó también la presencia de síndrome nefrótico en donde solo 11 pacientes que representan el 26.8% del total de la cohorte cumplieron con los criterios establecidos para dicho síndrome.

SXNEFROT

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	30	73.2	73.2	73.2
si	11	26.8	26.8	100.0
Total	41	100.0	100.0	

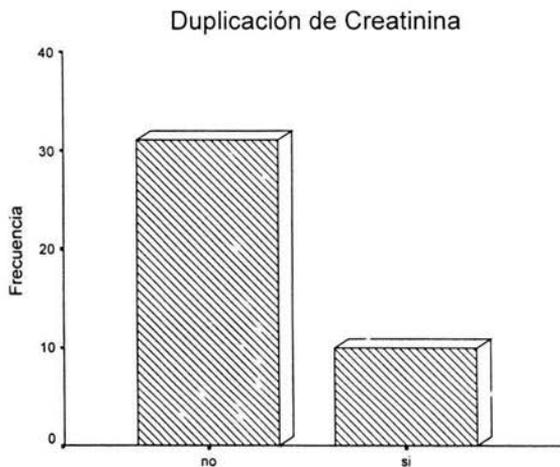


Duplicación de Creatinina

El seguimiento de los pacientes fue de menos de un año hasta 4 años y fue de importancia la inclusión de parámetros de progresión de daño renal como son la duplicación de los niveles de creatinina sérica en donde solamente 10 de 41 pacientes que representan el 24.4% presentaron dicha elevación y la mayoría, es decir, 31 pacientes que representan el 75.6% cursaron sin doblar el valor basal.

CRDUPPLIC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	31	75.6	75.6	75.6
si	10	24.4	24.4	100.0
Total	41	100.0	100.0	

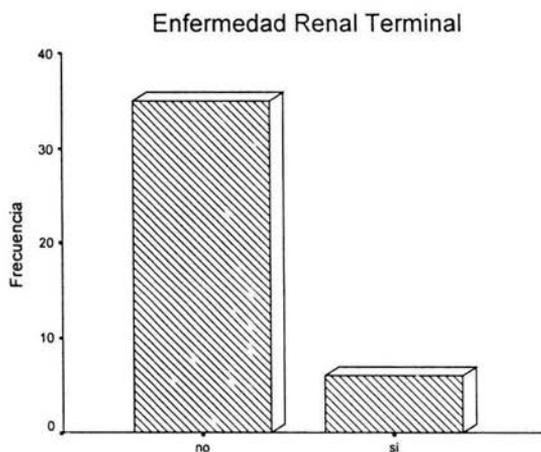


Enfermedad Renal Terminal

Así también se valoró quienes desarrollaron Enfermedad Renal Terminal en donde solo 6 de 41 pacientes que representan el 14.6% alcanzaron a cumplir los criterios establecidos para ERT y la gran mayoría, es decir, 35 pacientes que representan el 85.4% no la desarrolló. Se reportaron 2 muertes de causa no renal asociadas a hemorragia pulmonar masiva.

ERT

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	35	85.4	85.4	85.4
si	6	14.6	14.6	100.0
Total	41	100.0	100.0	



Tiempo de Diagnóstico en meses

Se observó el tiempo del diagnóstico expresado en meses a partir de la realización de la primera biopsia renal, encontrándose un valor promedio de 28 ± 25.3 meses. Reportando como el máximo de meses observado de 120.

Statistics

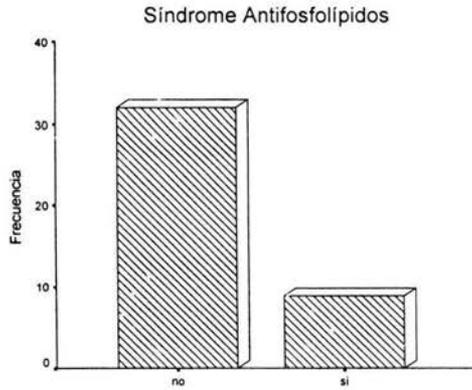
TDXMESES		
N	Valid	41
	Missing	0
Mean		28.07
Median		20.00
Std. Deviation		25.34

Síndrome Antifosfolípidos

Ya que el Síndrome antifosfolípidos comparte criterios fisiopatogenicos con el LES se decidió analizar si había presencia de asociación, encontrándose solamente en 9 de 41 pacientes que representan el 22%.

SAAF

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	32	78.0	78.0
	1	9	22.0	100.0
Total	41	100.0	100.0	



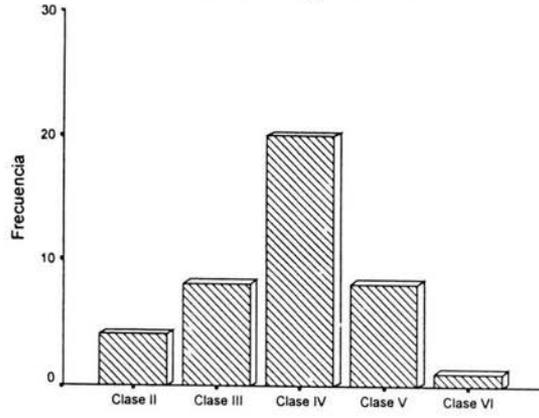
Clases Según OMS

Al analizar las biopsias en relación a la clasificación de nefritis lúpica de la OMS se categorizaron de la siguiente manera: cuatro pacientes (10%) eran clase II, 8 pacientes (20%) clase III, 20 pacientes (49%) clase IV, 8 pacientes (20%) clase V y un paciente (2%) con clase VI.

Clases según OMS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Clase II	4	9.8	9.8	9.8
	Clase III	8	19.5	19.5	29.3
	Clase IV	20	48.8	48.8	78.0
	Clase V	8	19.5	19.5	97.6
	Clase VI	1	2.4	2.4	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Clases según OMS

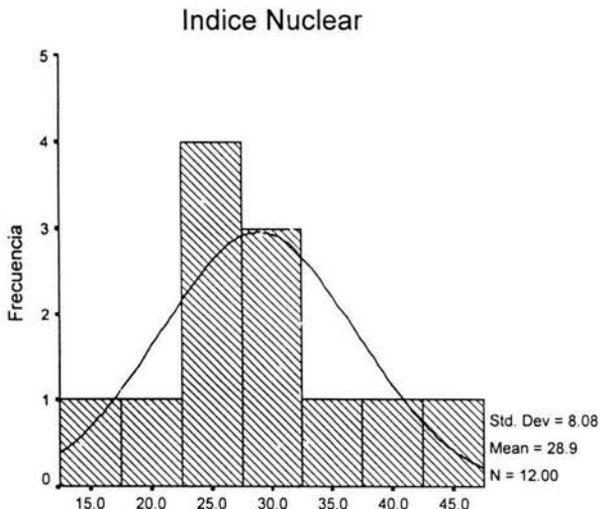


Para cumplir con uno de los objetivos del estudio de los 41 pacientes se seleccionaron 3 casos al azar de cada una de las Clases II a V según la Clasificación de la OMS ya que se excluyeron a los pacientes de la Clase VI por presentar a la observación de la biopsia un estado de daño renal avanzado. Una vez seleccionados un total de 12 casos fueron evaluados de acuerdo a los 3 índices histológicos antes propuestos a estudiar: Índice Nuclear, Índice Tubular e Índice de Fibrosis y correlacionarondos con los parámetros clínicos antes mencionados.

Índice Nuclear

Este índice obtuvo diferentes puntuaciones (ver texto) que fueron expresadas en porcentaje siendo el mínimo observado de 14 y el máximo de 45.

Se observó como valor promedio $28.9 \pm 8.08\%$ y la mayor parte de los casos, es decir, 4 pacientes como lo muestra la grafica se encuentran alrededor del 25% del índice.



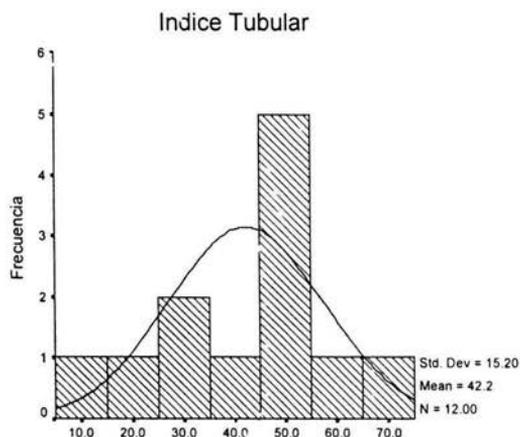
Índice Tubular

En este índice se valoraron diferentes puntuaciones (ver texto) las cuales también se expresaron en porcentaje, siendo el valor mínimo encontrado de 14% y el máximo de 65%.

Se encontró como valor promedio $42.2 \pm 15.2\%$, la mayor parte de los casos, es decir, 5 pacientes contaban con índice tubular alrededor del 50%.

ITUBULAR

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 14	1	8.3	8.3	8.3
24	1	8.3	8.3	16.7
28	1	8.3	8.3	25.0
32	1	8.3	8.3	33.3
36	1	8.3	8.3	41.7
48	1	8.3	8.3	50.0
50	2	16.7	16.7	66.7
51	1	8.3	8.3	75.0
52	1	8.3	8.3	83.3
57	1	8.3	8.3	91.7
65	1	8.3	8.3	100.0
Total	12	100.0	100.0	



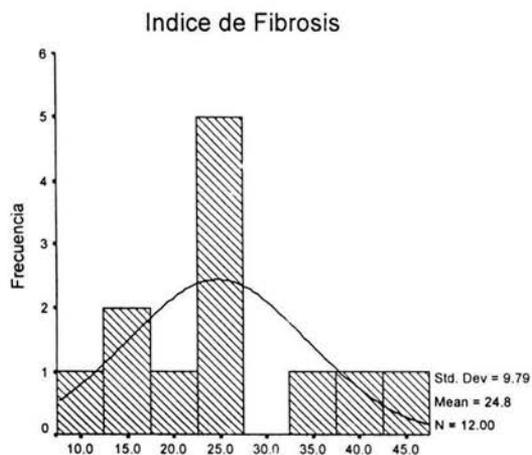
Índice de Fibrosis

En este índice se obtuvieron diferentes puntuaciones (ver texto) las cuales también se expresaron en porcentaje, siendo el valor mínimo encontrado de 11% y el máximo de 43%.

Se encontró como valor promedio $24.8 \pm 9.79\%$, la mayor parte de los casos, es decir, 5 pacientes contaban con índice tubular alrededor del 25%.

IFIBRILA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 11	1	8.3	8.3	8.3
14	1	8.3	8.3	16.7
16	1	8.3	8.3	25.0
19	1	8.3	8.3	33.3
23	1	8.3	8.3	41.7
24	3	25.0	25.0	66.7
25	1	8.3	8.3	75.0
36	1	8.3	8.3	83.3
38	1	8.3	8.3	91.7
43	1	8.3	8.3	100.0
Total	12	100.0	100.0	



Correlaciones NoParamétricas

Una vez evaluado los índices histológicos obteniendo sus respectivas puntuaciones se correlacionó cada uno con los parámetros clínicos de actividad de enfermedad renal.

La tabla mostrada abajo no demostró una asociación estadísticamente significativa con ninguno de los parámetros clínicos evaluados al momento de realizar la biopsia renal. Sin embargo, se observa una correlación negativa entre el Índice de Fibrosis y la albúmina sérica $r = -0.537$, $p < 0.072$, que expresa que a mayor índice de fibrosis menor será el nivel de albúmina sérica. Así mismo, este índice presentó una correlación positiva con el nivel de proteinuria donde $r = 0.707$, $p < 0.010$ expresando que a mayor índice de fibrosis aumentará el grado de proteinuria.

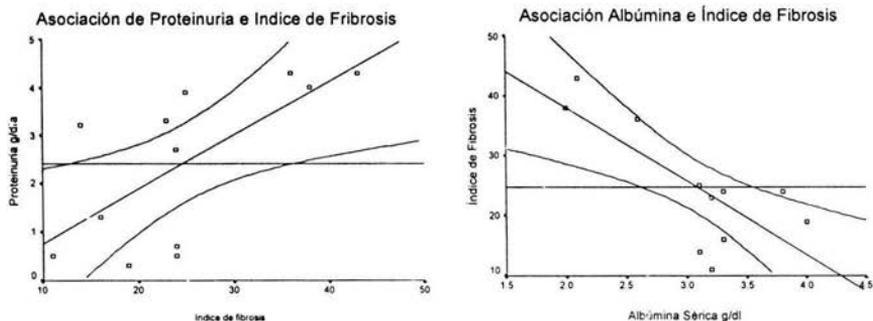
Correlations

		ALBSER	Creatinina Sérica mg/dl	Depuración de Cr Inicio ml/min	Proteinuria g/día	INUCLEAR	ITUBULAR	IFIBRILA
Spearman's rho ALBSER	Correlation Coefficient	1.000	.041	.152	-.885**	-.064	-.264	-.537
	Sig. (2-tailed)	.	.899	.637	.000	.844	.408	.072
	N	12	12	12	12	12	12	12
Creatinina Sérica mg/d	Correlation Coefficient	.041	1.000	-.855**	-.186	.473	-.330	-.036
	Sig. (2-tailed)	.899	.	.000	.563	.121	.294	.913
	N	12	12	12	12	12	12	12
Depuración de Cr Inicio ml/min	Correlation Coefficient	.152	-.855**	1.000	.002	-.340	.088	-.067
	Sig. (2-tailed)	.637	.000	.	.996	.280	.786	.836
	N	12	12	12	12	12	12	12
Proteinuna g/día	Correlation Coefficient	-.885**	-.186	.002	1.000	-.204	.359	.707*
	Sig. (2-tailed)	.000	.563	.996	.	.526	.252	.010
	N	12	12	12	12	12	12	12
INUCLEAR	Correlation Coefficient	-.064	.473	-.340	-.204	1.000	-.427	-.246
	Sig. (2-tailed)	.844	.121	.280	.526	.	.166	.440
	N	12	12	12	12	12	12	12
ITUBULAR	Correlation Coefficient	-.264	-.330	.088	.359	-.427	1.000	.377
	Sig. (2-tailed)	.408	.294	.786	.252	.166	.	.226
	N	12	12	12	12	12	12	12
IFIBRILA	Correlation Coefficient	-.537	-.036	-.067	.707*	-.246	.377	1.000
	Sig. (2-tailed)	.072	.913	.836	.010	.440	.226	.
	N	12	12	12	12	12	12	12

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

Como el único índice histológico (de fibrosis) que mostró mejor correlación con los parámetros clínicos aunque sin significancia estadística se representa en las siguientes graficas:



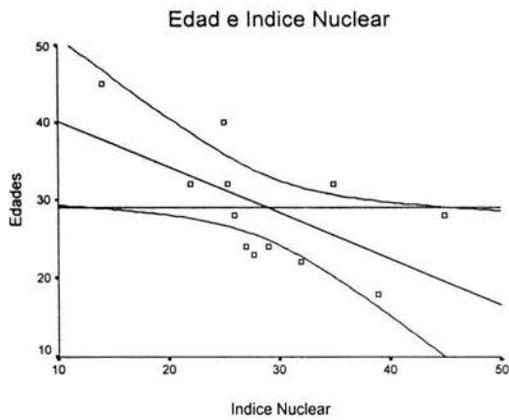
En la siguiente tabla se intentó evaluar si existía asociación entre cada uno de los índices así como con el parámetro edad, aunque nuevamente no se encontraron datos estadísticamente significativos, aunque no despreciables, los resultados abajo anotados reflejan que a mayor índice nuclear menor edad.

Correlations

		INUCLEAR	ITUBULAR	IFIBRILA	EDADES	
Spearman's rho	INUCLEAR	Correlation Coefficient	1.000	-.427	-.246	-.668*
		Sig. (2-tailed)	.	.166	.440	.018
		N	12	12	12	12
	ITUBULAR	Correlation Coefficient	-.427	1.000	.377	.444
	Sig. (2-tailed)	.166	.	.226	.148	
	N	12	12	12	12	
	IFIBRILA	Correlation Coefficient	-.246	.377	1.000	.146
	Sig. (2-tailed)	.440	.226	.	.651	
	N	12	12	12	12	
	EDADES	Correlation Coefficient	-.668*	.444	.146	1.000
	Sig. (2-tailed)	.018	.148	.651	.	
	N	12	12	12	12	

*. Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

La siguiente gráfica refleja la asociación entre el Índice Nuclear y la edad decidiendo arbitrariamente como punto de corte los 30 años ($r = -0.668$, $p=0.018$).



Estadística de la comparación de los índices por análisis de varianza de una vía

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
INUCLEAR	Between Groups	316.743	3	105.581	2.100	.179
	Within Groups	402.243	8	50.280		
	Total	718.986	11			
ITUBULAR	Between Groups	60.863	3	20.288	.065	.977
	Within Groups	2481.519	8	310.190		
	Total	2542.381	11			
IFIBRILA	Between Groups	395.583	3	131.861	1.602	.264
	Within Groups	653.667	8	82.333		
	Total	1054.250	11			

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los índices con las clases de la OMS.

Prueba de Post Hoc

Multiple Comparisons

Bonferroni

Dependent Variable	(I) Clases según OMS	(J) Clases según OMS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
INUCLEAR	CLASE 2	CLASE 3	4.12	5.79	1.000	-16.02	24.26	
		CLASE 4	6.56	5.79	1.000	-13.58	26.70	
		CLASE 5	14.12	5.79	.244	-6.02	34.26	
	CLASE 3	CLASE 2	-4.12	5.79	1.000	-24.26	16.02	
		CLASE 4	2.44	5.79	1.000	-17.70	22.58	
		CLASE 5	10.00	5.79	.734	-10.14	30.14	
	CLASE 4	CLASE 2	-6.56	5.79	1.000	-26.70	13.58	
		CLASE 3	-2.44	5.79	1.000	-22.58	17.70	
		CLASE 5	7.56	5.79	1.000	-12.58	27.70	
	CLASE 5	CLASE 2	-14.12	5.79	.244	-34.26	6.02	
		CLASE 3	-10.00	5.79	.734	-30.14	10.14	
		CLASE 4	-7.56	5.79	1.000	-27.70	12.58	
	ITUBULAR	CLASE 2	CLASE 3	-3.80	14.38	1.000	-53.83	46.22
			CLASE 4	-2.10	14.38	1.000	-52.13	47.92
			CLASE 5	-6.14	14.38	1.000	-56.16	43.89
CLASE 3		CLASE 2	3.80	14.38	1.000	-46.22	53.83	
		CLASE 4	1.70	14.38	1.000	-48.33	51.73	
		CLASE 5	-2.33	14.38	1.000	-52.36	47.69	
CLASE 4		CLASE 2	2.10	14.38	1.000	-47.92	52.13	
		CLASE 3	-1.70	14.38	1.000	-51.73	48.33	
		CLASE 5	-4.03	14.38	1.000	-54.06	45.99	
CLASE 5		CLASE 2	6.14	14.38	1.000	-43.89	56.16	
		CLASE 3	2.33	14.38	1.000	-47.69	52.36	
		CLASE 4	4.03	14.38	1.000	-45.99	54.06	
IFIBRILA		CLASE 2	CLASE 3	2.33	7.41	1.000	-23.44	28.11
			CLASE 4	-2.00	7.41	1.000	-27.77	23.77
			CLASE 5	-12.67	7.41	.754	-38.44	13.11
	CLASE 3	CLASE 2	-2.33	7.41	1.000	-28.11	23.44	
		CLASE 4	-4.33	7.41	1.000	-30.11	21.44	
		CLASE 5	-15.00	7.41	.465	-40.77	10.77	
	CLASE 4	CLASE 2	2.00	7.41	1.000	-23.77	27.77	
		CLASE 3	4.33	7.41	1.000	-21.44	30.11	
		CLASE 5	-10.67	7.41	1.000	-36.44	15.11	
	CLASE 5	CLASE 2	12.67	7.41	.754	-13.11	38.44	
		CLASE 3	15.00	7.41	.465	-10.77	40.77	
		CLASE 4	10.67	7.41	1.000	-15.11	36.44	

Para muestras independientes se utilizó la t de Student comparando los índices de las biopsias con quienes tuvieron síndrome nefrótico y quienes no lo presentaron. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ya que en todos los casos se obtuvo $p > 0.005$ como se señala en las tablas de abajo.

t de Student

Group Statistics

SXNEFROT		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
INUCLEAR	no	8	31.04	7.31	2.58
	si	4	24.67	8.88	4.44
ITUBULAR	no	8	35.82	14.07	4.97
	si	4	54.98	7.73	3.87
IFIBRILA	no	8	19.50	5.32	1.88
	si	4	35.25	8.06	4.03

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
INUCLEAR	Equal variances assumed	.141	.715	1.332	10	.212	6.37	4.79	-4.29	17.04
	Equal variances not assumed			1.240	5.123	.269	6.37	5.14	-6.74	19.49
ITUBULAR	Equal variances assumed	2.000	.188	-2.500	10	.031	-19.15	7.66	-36.22	-2.09
	Equal variances not assumed			-3.040	9.727	.013	-19.15	6.30	-33.24	-5.06
IFIBRILA	Equal variances assumed	.324	.582	-4.104	10	.002	-15.75	3.84	-24.30	-7.20
	Equal variances not assumed			-3.543	4.361	.021	-15.75	4.45	-27.70	-3.80

Otro dato de interés fue conocer si había diferencia entre el grupo de pacientes que duplicaron la creatinina y quienes no; con los tres índices propuestos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, ya que el valor de “p” de los tres índices fue mayor a 0.005

T de Student para Comparación de Índices Histológicos según la duplicación de la Creatinina sérica

Group Statistics

	CRDUPLIC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
INUCLEAR	no	7	26.86	3.19	1.21
	si	5	31.80	12.11	5.42
ITUBULAR	no	7	45.07	16.17	6.11
	si	5	38.20	14.46	6.47
IFIBRILA	no	7	22.43	7.25	2.74
	si	5	28.00	12.73	5.69

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
INUCLEAR	Equal variances assumed	8.959	.014	-1.048	10	.319	-4.94	4.71	-15.44	5.56
	Equal variances not assumed			-.890	4.399	.419	-4.94	5.55	-19.81	9.93
ITUBULAR	Equal variances assumed	.017	.898	.757	10	.467	6.87	9.08	-13.36	27.10
	Equal variances not assumed			.772	9.357	.459	6.87	8.90	-13.14	26.88
IFIBRILA	Equal variances assumed	2.440	.149	-.969	10	.355	-5.57	5.75	-18.38	7.24
	Equal variances not assumed			-.882	5.861	.413	-5.57	6.32	-21.12	9.98

Para continuar analizando el desenlace de la función renal, se comparó nuevamente cada uno de los tres índices; en esta ocasión con el desarrollo de enfermedad renal terminal y a pesar de utilizar distribución de dos colas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

T de Student para Comparación de Índices Histológicos y Enfermedad Renal Terminal

Group Statistics

	ERT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
INUCLEAR	no	10	28.60	8.64	2.73
	si	2	30.50	6.36	4.50
ITUBULAR	no	10	43.25	15.42	4.88
	si	2	37.00	18.38	13.00
IFIBRILA	no	10	23.60	9.79	3.10
	si	2	30.50	10.61	7.50

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
INUCLEAR	Equal variances assumed	.146	.710	-.290	10	.778	-1.90	6.54	-16.47	12.68
	Equal variances not assumed			-.360	1.846	.756	-1.90	5.27	-26.46	22.67
ITUBULAR	Equal variances assumed	.003	.956	.513	10	.619	6.25	12.19	-20.92	33.41
	Equal variances not assumed			.450	1.298	.716	6.25	13.88	-98.13	110.63
IFIBRILA	Equal variances assumed	.016	.900	-.902	10	.388	-6.90	7.65	-23.94	10.14
	Equal variances not assumed			-.850	1.365	.518	-6.90	8.11	-63.07	49.27

Se compararon los índices de la biopsia en pacientes que cursaban con hipertensión y pacientes normotensos. En el índice tubular se estableció una $p < 0.01$ y el índice de fibrosis una $p < 0.001$ la cual sí alcanzó significancia estadística.

T de Student

Group Statistics

Hipertensión Arterial mmHg		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
INUCLEAR	no	9	30.67	6.93	2.31
	si	3	23.67	10.60	6.12
ITUBULAR	no	9	37.17	13.76	4.59
	si	3	57.33	7.51	4.33
IFIBRILA	no	9	20.00	5.20	1.73
	si	3	39.00	3.61	2.08

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
INUCLEAR	Equal variances assumed	.613	.452	1.347	10	.208	7.00	5.20	-4.59	18.59
	Equal variances not assumed			1.071	2.597	.374	7.00	6.54	-15.76	29.77
ITUBULAR	Equal variances assumed	2.826	.124	-2.372	10	.039	-20.17	8.50	-39.12	-1.22
	Equal variances not assumed			-3.106	6.844	.016	-20.17	6.31	-35.16	-5.18
IFIBRILA	Equal variances assumed	1.658	.227	-5.793	10	.000	-19.00	3.28	-26.31	-11.69
	Equal variances not assumed			-7.016	5.115	.001	-19.00	2.71	-25.91	-12.09

VIII. DISCUSIÓN

La interpretación de las biopsias renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico es complicada por la variabilidad de la patología. De los sistemas de clasificación de nefritis lúpica, la de la OMS es la más aceptada; ya que se realiza rápidamente, es reproducible y nos sirve para conocer la extensión y severidad de la lesión glomerular.

A pesar de sus ventajas esta clasificación no identifica aquellos pacientes con glomerulonefritis segmentaria, difusa y patrón mixto. Además tiene como limitante no cuantificar la inflamación glomerular ni cicatrices y algo importante como lo es el daño tubulointersticial y vascular quedan excluidos.

Por tales motivos han surgido nuevas propuestas para evaluar mejor las biopsias con nefritis lúpica. Una de ellas es la Morfometría cuantitativa, propuesta por Michel G. Hunter et al (43) en donde ellos evaluaron 4 índices histológicos.

En el presente estudio se llevó a cabo la valoración de biopsias renales con nefritis lúpica utilizando el mismo método; sin embargo sólo se evaluaron tres índices, ya que las biopsias con que se cuentan en el departamento de patología del INCICH fueron teñidas con otras tinciones diferentes al rojo Sirio usado en el estudio de Michel G. et al.

La Morfometría cuantitativa es un método económico, relativamente simple, que no ocupa mucho tiempo y sobre todo es objetivo. Se basa en utilizar imágenes digitales que se analizan en un software de computadora el cual arroja una puntuación calculada.

Los resultados obtenidos como son datos demográficos en relación a la distribución de clases de nefritis lúpica de la clasificación de la OMS son similares a los reportados en otros estudios en donde la clase IV es la más frecuente. (2, 6, 8, 20) Así como también hay que mencionar que todas las biopsias incluidas tenían por lo menos

siete glomérulos, ya que en la práctica los patólogos se enfocan a dicha sección de la nefrona y requieren por lo menos esa cantidad para realizar diagnósticos acertados.

Ai evaluar el índice nuclear hay que tomar en cuenta que un valor alto refleja el infiltrado de células inmunes e inflamatorias, tal como ocurre en la enfermedad activa, así como la proliferación de células glomerulares. De ahí que es convincente que el índice ha tenido correlaciones significativas con otros marcadores de actividad de enfermedad. Sin embargo Hill et al (30) han correlacionado específicamente el infiltrado de macrófagos en las biopsias con lupus con pobres resultados y otros investigadores también han encontrado infiltrados inflamatorios asociados a parámetros de progresión de enfermedad, nuestro índice nuclear no corroboró los hallazgos antes mencionados.

La atrofia tubular evaluada a través del Índice Tubular ha sido asociada con deterioro renal progresivo en otras enfermedades (40). En la nefritis lúpica forma parte del índice de cronicidad y ha demostrado de forma independiente su valor predictor de progresión de enfermedad (14,41). La presente observación en donde el espacio intratubular predice progresión de enfermedad renal (duplicación de creatinina, muerte renal) es congruente con hallazgos previos, no así con lo encontrado en nuestro estudio.

El Índice de Fibrosis fue el único que al realizar el análisis estadístico pertinente demostró una correlación negativa con los niveles de albúmina sérica y positiva con el nivel de proteinuria al momento de realizar la biopsia renal (estadísticamente no significativa).

Pese a lo anterior la principal debilidad de nuestro estudio fue el numero reducido de biopsias recabadas para investigación así como también el hecho de haber realizado solamente la medición de 3 índices histológicos por encontrarse teñidas diferentes al rojo sirio. Así mismo la selección final al azar de 12 de ellas para correlación con parámetros clínicos sin encontrar asociación estadísticamente significativa. Tomando en cuenta lo anterior este estudio se presenta a manera de reporte preliminar ya que se continuaran incluyendo pacientes que cuenten con biopsia renal con criterios para nefritis lúpica y la respectiva aplicación de la morfometría

cuantitativa hasta alcanzar una muestra significativa que apoye la utilidad de los objetivos intentados en nuestro estudio.

Podría ser interesante medir este método en otro tipo de cohortes, tal vez con mayor número de pacientes, y en cohortes con otras enfermedades glomerulares progresivas como por ejemplo la Nefropatía por IgA.

IX. CONCLUSIONES

En conclusión, en el presente estudio no se ha logrado alcanzar uno de los objetivos principales propuestos que consistía en demostrar la correlación entre los nuevos índices histológicos propuestos que son fácilmente reproducibles y objetivos con los parámetros clínicos de actividad de enfermedad renal. Sin embargo será importante incrementar el número de pacientes para lograr una cohorte representativa que pudiese validar los hallazgos estadísticamente significativos reportados en estudios previos de autores extranjeros.

Como complemento a la clasificación de nefritis lúpica de la OMS sería benéfico considerar la aplicación de la medición de los índices histológicos mencionados previamente para una evaluación prospectiva de nefritis lúpica. Por lo cual afirmamos que la morfometría cuantitativa es un método de medición objetivo, económico y que no necesita de un operador experto que permite la cuantificación adecuada de dichos índices.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
2. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M et al; derivation of the SLEDAI, A disease activity Index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630 – 640.
3. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N et al: Anti – C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in Lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 2001; 31: 490 – 498.
4. Balow J. Lupus nephritis: natural history, prognosis and treatment. *Clinics in immunology and allergy* 1986; 6:353 –366.
5. Balow J, Austin H. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic disease clinics of North America* 1988; 14: 117–133.
6. Berden J. Lupus Nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 533-558.
7. Brenner and Rector. *The Kidney* 4a. Ed Philadelphia. W. B. Sanders Company. 1996; pp: 1369-1429.
8. Cameron S: Lupus Nephritis. *J AmSoc Nephrol.* 199, 10: 413-424.
9. Ponticelli C, Moroni G: Renal biopsy in lupus nephritis, What for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13:2452
10. Balow J: Lupus Nephritis. *Lupus*, 1998, 7:611-616.
11. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al Clinical and prognostic value of serial biopsies in lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 1999; 34: 530.
12. Appel G, Cohen D, Pirani C, Meltzer J, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based in the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-885.
13. Magil A, Puterman M, Ballon S, Chan V, Lirenman D, Rae A, Sutton R. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 511-517.
14. Austin HA, Boumpas D, Vaughan E, Balow J. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-550
15. Schwartz M, Lan S, Bernstein J, and the Lupus collaborative study group: Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 743-748
16. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987;32:274-79
17. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689 - 95
18. Schwartz MM, Lan SP, Bonsib SM et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 1989; 13: 273 - 83
19. Pasquali SA, Banfi G, Zucheli A, et al. Lupus membranous nephropaty: long term outcome. *Clin Nephrol*, 1993, 39: 175- 182

20. Sloan RP, Schwartz M, Korbet SM et al. Long outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7: 299- 305
21. Jennette JC, Iskander SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and non lupus membranous glomerulopathy *Kidney Int* 1983; 24: 377
22. Austin HA, Vaughn EM, Boumpas DT, et al. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine A. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: A439
23. Rich SA. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon. *J Clin Invest.* 1995, 95:219.
24. Kashgarian M. Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45: 928 -938
25. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950.
26. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *Lancet* 1992; 340:741 – 745.
27. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughn EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996, 125: 549-557
28. Chan TM, Li FK, Tang CSO et al , Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000, 343:1156-62
29. Dooley MA, Cosio FG, Machman P et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 833 –39.
30. Tam LE, Li C, Leung K et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporine A. *QJM* 1998, 91:573-80
31. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati U, Appel GB. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994, 42: 147 –154.
32. Lewis ES, Hunsicker LG, Lan SP et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy during severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992, 326:1373 –78.
33. Arainger M, Smolen JS, Grainger NB. Severe infections in plasmapheresis treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 414
34. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999, 354:569-70.
35. Traynor AE, Schroeder J, Rose RM et al: Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation a phase I study. *Lancet* 2000, 356: 701-7
36. Urowitz MB, Gladman DD, AbuShakra et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center 3. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997, 24: 1061
37. Seleznick MS, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991, 21:73
38. Ward MM, Pyun E, Studensky S. Mortality risk associated with specific clinical manifestations of SLE. *Arch Intern Med* 1996, 157: 337.
39. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factor for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1475

40. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O. Et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine* 1992, 71: 216.
41. Lehman TJ. Long term outcome of SLE in childhood, what is the prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991, 17:921
42. McLaughlin JP, Bombardier C, Farewell VT et al. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus: III survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 559 -567
43. Hunter Michael G, Hurwitz Shelley, Bellamy Christopher O.C., Duffield Jeremy. Quantitative morphometry of lupus nephritis: The significance of collagen, tubular space, and inflammatory infiltrate. *Kidney Int* Vol 67(2005), pp 94-102.
44. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R.: Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular disease collaborative Network. *Kidney Int.* 1997, 51: 1188-95
45. Petri M, Perez-Guthann S, Longenecker J, Hochberg M: Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991, 91:345 – 353.
46. Moroni G, Quaglini S, Maccario et al: "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int.* 1996, 50: 2047-53
47. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F, Mery JP. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 1160-73.
48. Schwartz MM. The Holy grail: Pathological indices in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 1354-5.
49. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
50. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis; identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.
51. Schwartz MM, Lan S-P, Berstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 374-7.
52. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
53. Broijn JA, Verburgh CA, Huizinga T. Classifying lupus nephritis: A 32-year-old woman with systemic lupus erythematosus and nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 653-7.
54. Jerue J, Jurcic V, Vizjak A, Hvala A, Babic N, Kveder R, Praprotnik S, Ferloga D. Tubulointerstitial involvement in lupus nephritis with emphasis on pathogenesis. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 702-6.
55. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 355-68.
56. Case records of the Massachusetts General Hospital: Rapidly progressive renal failure in a 35-year old woman with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1152-8.
57. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 475-83.
58. Bridoux F, Vrtovnik F, Noel C, Saunier P, Mougenot B, Lemaître V, Dracon M, Lelievre G, Vanhille P: Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 298-304.
59. Ferluga D, Jerse M, Vizjak A, Hvala A, Rozman B, Kos-Golja M, Bren AF. Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 692-701.