



IMSS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE D.F.  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
DEPARTAMENTO CLÍNICO DE NEFROLOGÍA

"NEFRITIS LUPICA: CORRELACIÓN CLÍNICO  
PATOLÓGICA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO  
EN LA ESPECIALIDAD DE

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCO TULIO MÉNDEZ LÓPEZ

ASESORES:

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS  
DRA. HERMELINDA VELÁSQUEZ GÓMEZ  
DRA. MARÍA DEL CARMEN MEJÍA HERNÁNDEZ

MARZO 2001



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.

*Ayudar al que lo necesita no sólo es parte  
del deber, sino de la felicidad*

*José Martí*

## ÍNDICE

	PAGINAS
INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS	6
OBJETIVO	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS	24

## INTRODUCCION

La afección renal en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una complicación grave y frecuente, se presenta en el 29 al 65% de los pacientes<sup>1-3</sup>, y como manifestación inicial de LES en el 3 al 6 % del total de enfermos<sup>4, 5</sup>. Se advierte como una glomerulonefritis (GMN) con presentación clínica variable entre un paciente y otro, ya que puede ir desde una proteinuria asintomática hasta el desarrollo de síndrome nefrótico o de una GMN rápidamente progresiva (GMNRP).

Klippel describe 5 tipos de presentación clínica: a) oculta o silente; b) nefritis crónica activa; c) nefritis rápidamente progresiva; d) síndrome nefrótico; e) Insuficiencia renal progresiva.<sup>6</sup>

De la presentación clínica, los hallazgos en el sedimento urinario son lo más representativo: albuminuria (46%), 6 leucocitos o más en muestra de orina (35%), microhematuria (32%), cilindros granulares (31%), cilindros hialinos (28%), cilindros eritrocitarios (7.5%), cilindros céreos (6.1%)<sup>3,6-8,16</sup>. Varios grupos de estudio<sup>9-14</sup> han buscado la correlación existente entre la presentación clínica de la GMN con los hallazgos en la biopsia renal valorada con microscopía de luz (ML), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME).

Mundialmente se ha aceptado la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) para la afección renal por LES, y esta es:

**Clasificación de nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS):<sup>15</sup>**

I.- Normal

A. Sin alteraciones

B. Normal por ML pero con depósitos presentes en la IF

## II.- Mesangiopatía pura

- A. Mínima (+)
- B. Moderada (++)

## III.- Glomerulonefritis proliferativa focal

- A.- Necrosante activa
- B. Activa y esclerosante
- C. Esclerosante

## IV.- Glomerulonefritis proliferativa difusa

- A. Sin lesiones necrosantes segmentarias
- B. Con lesiones necrosantes segmentarias
- C. Con lesiones esclerosantes y segmentarias activas
- D. Inactiva, esclerosis

## V.- Glomerulonefritis membranosa

- A. Membranosa pura
- B. Asociada con lesiones del grupo IIA o IIB
- C. Asociada con lesiones del grupo IIIA, IIIB o IIIC
- D. Asociada con lesiones del grupo IVA, IVB, IVC o IVD

## VI.- Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Esta clasificación muestra limitaciones, la primera es que no es útil para el pronóstico, pues hay que recordar que las lesiones glomerulares en el LES no son estáticas y con el paso del tiempo pasan por transiciones entre una y otra clase. Otra limitación es que sólo toma en cuenta las lesiones glomerulares sin contemplar las lesiones tubulo-intersticiales que influyen de manera importante en el pronóstico. Por estas razones se creó una clasificación que toma en cuenta los datos de actividad y cronicidad hallados en la clase IV de la OMS.

**Índices de actividad y cronicidad del Instituto Nacional de Salud (NIH)**, estos datos permiten una evaluación cuantitativa de la inflamación renal (actividad) y la

magnitud del daño permanente reflejado por cicatrices o fibrosis (cronicidad). Estos índices se utilizan como medida pronóstica y son una guía para el tratamiento <sup>16-19</sup>:

<u>Indicadores de actividad</u>	<u>Indicadores de cronicidad</u>
Proliferación celular	Esclerosis glomerular
Infiltrado leucocitario	Medias lunas fibrosas
Medias lunas celulares *	Fibrosis intersticial
Trombos hialinos / asas de alambre	Atrofia tubular
Necrosis fibrinoide / Cariorraxis *	
Infiltrado intersticial	
* x 2	

Es significativo destacar que el sitio donde se depositan los complejos inmunes (CI) en la nefrona, da pie a la manifestación clínica preponderante, por ejemplo en caso de que los CI se depositen en el subendotelio del capilar glomerular (clase III y IV OMS) ocasiona gran proteinuria y mayor repercusión en la filtración glomerular (FG), que llega incluso a la insuficiencia renal, mientras que cuando los CI se depositan en el mesangio (clase II OMS) o en la región subepitelial del capilar glomerular (clase V OMS) se relaciona con un menor índice de deterioro renal, con algunas excepciones en esta última clase <sup>6</sup>.

El síndrome nefrótico es frecuente en la NL IV, se presenta hasta en el 90% de los casos mientras que en la nefritis lúpica clase III (NL III) se observa en el 66%. En las clases III y IV, el curso clínico puede ser de una GMN rápidamente progresiva. <sup>20</sup>.

Desde 1975, Bardana y cols. <sup>21</sup> informaron que la medición de anticuerpos antidesoxirribonucleico (anti-DNA) es un índice confiable de actividad sistémica y de pronóstico de la enfermedad, estos anti-DNA tienen niveles altos en suero en el 71% de pacientes con nefritis lúpica <sup>22</sup>. Investigaciones recientes informan que cuando se encuentran niveles elevados de anti-DNA asociados a un nivel sérico de complemento hemolítico 100 (CH100) disminuido, son altamente sugestivos de NL clase III o IV <sup>23</sup>. Los anticuerpos antiC1q están presentes en el 60% de pacientes con nefritis lúpica y se ha observado que correlacionan positivamente con parámetros del índice de actividad de

LES (SLEDAI) <sup>24</sup>, e inversamente proporcional con los niveles séricos de C3 <sup>25</sup>. Este último también se mide en orina como un índice confiable de actividad para nefritis lúpica. <sup>26</sup>, además se sabe que C3 sérico es más específico y sensible que C4 por lo que midiendo el primero se puede inferir la actividad de la nefritis lúpica. <sup>27</sup>

La actividad sistémica de LES correlaciona firmemente con el daño a diferentes órganos. La repercusión renal se evalúa con la medición de creatinina sérica, proteinuria, síndrome nefrótico, duración de la enfermedad y/o insuficiencia renal. <sup>28</sup>. Tanaka y cols. <sup>29</sup> evaluaron mensualmente a pacientes con nefritis lúpica, mediante la recíproca de creatinina y la actividad de LES a través SLEDAI, anti-DNA y complemento (C3, C4). Se observó un alto valor del SLEDAI y niveles séricos elevados de anti-DNA asociados a una disminución en los niveles en suero del complemento cuando estaba más afectada la función renal, mostrando mejoría cuando se aplicaban esteroides. Semejantes resultados fueron encontrados por Pillmer y cols. <sup>30</sup> quienes dieron tratamiento inmunosupresor durante 40 meses, observando mejoría del C3 y del anti-DNA en 78% y 85% respectivamente y del índice de actividad en 82%, sin embargo hubo empeoramiento del índice de cronicidad en 71%.

Se ha demostrado correlación clínica de la actividad sistémica con niveles altos de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA pero no con las clases histológicas de la OMS. <sup>22</sup>. Se sabe que los monocitos intersticiales guardan una gran relación con el daño crónico <sup>31</sup> mientras que se observa escasa afección crónica cuando existen depósitos de CI intraglomerulares <sup>32</sup>. Austin, propone que en el daño crónico lo más importante es el grado de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial <sup>33</sup>. Schwartz y Kant reportan que la trombosis de la microvasculatura renal es el mayor predisponente de lesión crónica. <sup>34,35</sup> esto mismo se ha confirmado en estudios realizados en México. <sup>36,37</sup>

En nuestro medio hay pocos reportes que analicen la clínica y evolución de la nefropatía lúpica, recientemente se publicó un estudio retrospectivo en el que se analizan diferentes variables en 144 pacientes al momento de realizar la biopsia renal y en seguimiento a un máximo de 9 años; se observó que los factores pronósticos para desarrollar insuficiencia renal terminal son: creatinina sérica al inicio, edad e índice de cronicidad. <sup>38</sup>

El propósito de nuestro estudio es:

- 1.- Señalar en una población mexicana la presentación clínica y las principales alteraciones de laboratorio que se presentan en pacientes con nefritis lúpica.
- 2.- Cual es la diferencia clínica entre las clases histológicas de la OMS.
- 3.- Ver si existe correlación de los parámetros clínicos y bioquímicos con los índices de actividad y cronicidad histológicos propuestos por la NIH.

## HIPOTESIS

Existe diferencia en la expresión clínica y bioquímica de las diferentes clases histológicas según la OMS y hay correlación con los hallazgos histológicos de los índices de actividad y cronicidad de la NIH.

## OBJETIVO

Describir las principales manifestaciones clínicas y bioquímicas de la nefritis lúpica en nuestro hospital, en general y por clases de la OMS.

Mostrar cuales son las diferencias significativas entre las clases histológicas según la OMS.

Correlacionar las manifestaciones clínico-bioquímicas con los hallazgos histológicos propuestos por la NIH (índices de actividad y cronicidad).

## MATERIAL Y METODOS

Se estudió retrospectivamente una cohorte de 82 pacientes con diagnóstico de LES a los cuales les fue practicada biopsia renal percutánea en el servicio de Nefrología, en el periodo comprendido de enero de 1994 a enero de 2001, y cuya biopsia fue analizada con ML e IF.

Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvieron los siguientes datos al momento de ser efectuada la biopsia renal: edad al momento del diagnóstico de LES, sexo, tiempo transcurrido del diagnóstico de LES a la realización de la biopsia renal, tensión arterial anterior a practicarse la biopsia renal determinada en por lo menos 2 ocasiones, número y tipo de criterios de clasificación de LES según el Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>1</sup>, síndrome nefrológico con que cursaba el paciente (proteinuria o hematuria asintomática, síndrome nefrítico o nefrótico, glomerulonefritis rápidamente progresiva), ANA con el tipo de patrón de inmunofluorescencia que presentaban, complemento sérico, C3 y C4 (mg/dl), anti-DNA (U), urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), depuración de creatinina [Dcr (ml/min)], proteinuria (g/24 hrs), colesterol (mg/dl), albúmina (g/l), hemoglobina (g/dl) y plaquetas (mm<sup>3</sup>).

El grado de proteinuria fue dividido en asintomática (150 mg a 999 mg), no nefrótica (1 a 3.49 g) y nefrótica (>3.5 g) de acuerdo a los parámetros ya establecidos en la literatura. De igual forma el grado de anemia se basó en los siguientes criterios: sin anemia (Hb > 12 g/dl), anemia leve (10 a 12 g/dl), anemia moderada (8 a 10 g/dl) y anemia severa (< 8 g/dl). Microhematuria se definió si existían más de 4 eritrocitos por campo en objetivo de alto poder con ML. Especial interés se mostró en los ANA que se tomaron como un valor positivo cuando se hallaban en una dilución igual o mayor de 1:80 y se les dividió según el patrón de IF en periféricos (en borde), homogéneo (difuso), nucleolar y moteado siendo en este orden los más específicos para LES.

Las manifestaciones clínicas exhibidas por el paciente desde el punto de vista nefrológico fueron catalogadas en:

- Anormalidad urinaria mínima: (Proteinuria no nefrótica o hematuria sintomática).
- Síndrome nefrítico (Caída de la filtración glomerular, oliguria, hematuria, elevación de azoados y edema en grado variable).
- Síndrome nefrótico (Proteinuria > 3.5 g/24 hrs edema, hipercolesterolemia mayor de 220 mg/dl e hipoalbuminemia (< 3 g/l).
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva Disminución abrupta de la función renal en un lapso de días, semanas o meses, evidenciado por la presencia de aumento de la creatinina sérica y disminución de la Dcr.

Todas las biopsias fueron analizadas con ML con cuatro tinciones: hematoxilina-eosina, tinción de Masson, plata de Jones y Ácido Peryódico de Schiff. El diagnóstico de la clase de nefropatía, se dio de acuerdo a la clasificación de la OMS en la que se reconocen seis tipos principales: Normal (clase I), nefropatía mesangial (clase II), nefropatía focal y segmentaria (clase III), nefropatía proliferativa difusa (clase IV), nefropatía membranosa (clase V) y esclerosis glomerular extensa (clase VI). Se analizaron los índices de actividad y cronicidad, valorados semicuantitativamente como 0,1,2 ó 3, si estaba ausente, leve, moderado o grave respectivamente. Estos índices como previamente se había mencionado son aplicables sólo en nefropatía lúpica clase IV.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo análisis descriptivo de cada variable relevante y se describió gráficamente, se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión. Para probar la hipótesis de diferencia entre clases histológicas de la OMS se utilizó t de student para datos no pareados y U de Mann-Wilhtney,  $\chi^2$  se usó cuando no se contaba con los parámetros propios de t student. Para la correlación se utilizó r de Pearson con  $\alpha < 0.05$  y  $\beta < 0.20$ . El valor significativo de P fue de  $< 0.05$ .

#### RESULTADOS

Se analizaron 56 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. El 93% fueron mujeres, la edad fue de  $28.25 \pm 9.34$  años (rango 12-48 años). El promedio de inicio con LDC al momento de realizar la biopsia renal fue  $26.82 \pm 47.76$  meses (rango 1-216 meses), la prevalencia encontrada de hipertensión arterial, microhematuria y proteinuria nefrótica fue de 46.4%, 78.6% y 55.4% respectivamente (Fig.1). La anemia se observó en 25 pacientes (44.6%), fue leve en 10, moderada en 5 y severa en 4 (Fig.2).

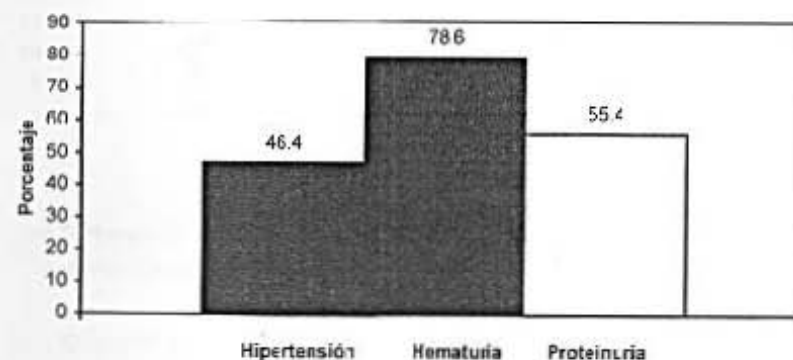


Fig.1. Prevalencia de hipertensión arterial, microhematuria y proteinuria nefrótica en la población total con nefritis lúpica.



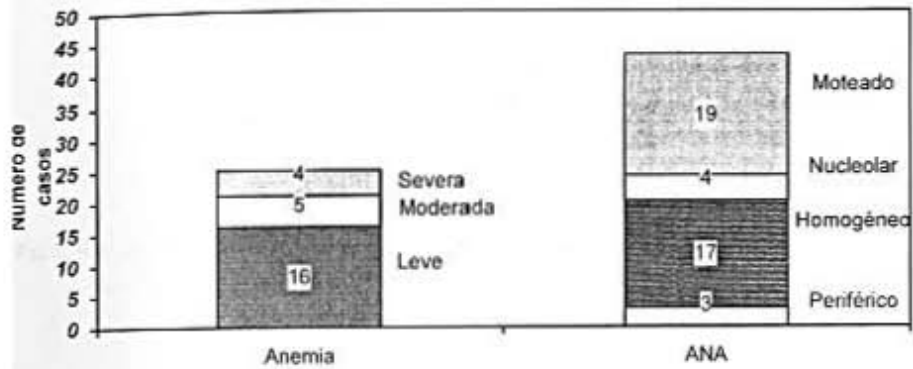


Fig.2. Numero de pacientes con anemia (leve, moderada y severa) y ANA + (patrón periférico, homogéneo, nucleolar o moteado) en el total de población en estudio.

El síndrome nefrológico que se encontró con más frecuencia fue el nefrítico - nefrótico en el 55.4% (Fig.3), los ANA fueron positivos en 43 pacientes (76.8%), siendo los patrones más frecuentes el moteado en 33.9% y el homogéneo en 30.4% (Fig.2).

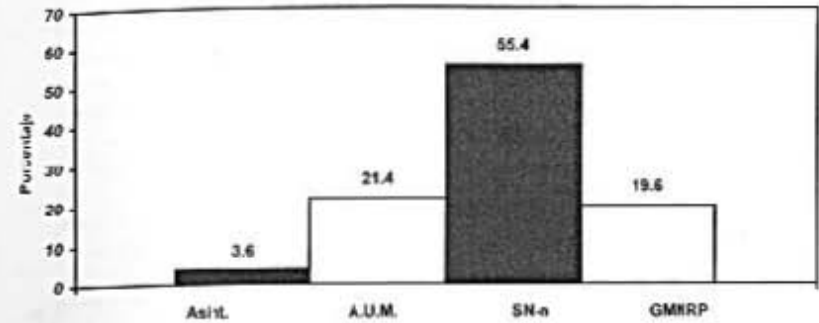


Fig.3. Prevalencia de presentación nefrótica del grupo total, Asint. asintomático, A.U.M. anomalía urinaria mínima; SN-n: síndrome nefrítico-nefrotico GMNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En cuanto a la histología, la clase IV fue la más frecuente (62.5%) (Fig.4). Los promedios de los índices de actividad y cronicidad fueron de  $7.51 \pm 2.78$  y  $1.63 \pm 1.65$  respectivamente (tabla 1).

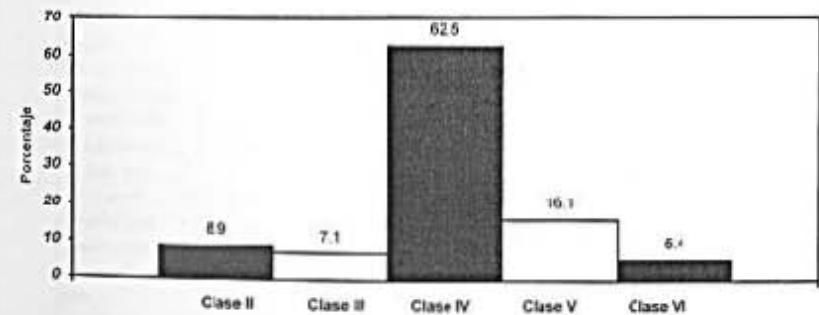


Fig.4. Prevalencia de clases histológicas de la CMS.

	Media ± DE	Mediana(límites)
Índice de actividad	7.51 ± 2.78	7 (3-14)
Proliferación celular	1.83 ± 0.51	2 (1-3)
Necrosis fibrinoidelcanorexis	2.27 ± 0.70	2 (2-4)
Medias lunas celulares	2.45 ± 0.86	2 (2-4)
Trombos hialinos/asas de alambre	1.13 ± 0.34	1 (1-2)
Exudado leucocitario	1.29 ± 0.45	1 (1-2)
Inflamación intersticial	1.29 ± 0.45	1 (1-2)
Índice de cronicidad	1.63 ± 1.65	1 (1-2)
Esclerosis glomerular	1.14 ± 0.36	1 (1-2)
Medias lunas fibrosas	1 (0)	1 (1)
Fibrosis intersticial	1 (0)	1 (1)
Atrofia tubular	1 (0)	1 (1)

Tabla 1. Promedio de índices de actividad y cronicidad en NL IV.

La tabla 2 muestra el análisis descriptivo de los parámetros bioquímicos.

	Clase II (5)	Clase III (4)	Clase IV (35)	Clase V (9)	Clase VI (3)
Urea	32.2(7.52)	36 (8.5)	98.14(123.55)	35.11(19.58)	105 (113.45)
Creatinina	0.84(0.134)	1.07 (0.22)	2.37(3.36)	0.81(0.24)	2.23 (2.05)
Dep. de creat.	70.82(24.84)	67.25 (18.53)	61.52(34.85)	101 (36.58)	55.56(31.50)
C3	79.4 (12.9)	73.25 (28.86)	62.18(19.42)	86.55 (41.59)	77.33(25.14)
C4	14.02(5.12)	14.4 (5.53)	11.82(4.48)	15.18 (7.14)	16.33 (8.5)
Anti-DNA	24.4 (29.5)	26.5 (35.8)	50.11(40.93)	35.56 (38.29)	55.67 (49.03)
Plaquetas	252200 (73131)	209000(1631)	233200 (88283)	269555 (56805)	192333 (46090)
Con hematuria	3 (60%)	4 (100%)	30(85.7%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)
Protein. Negativa	2 (40%)	2 (50%)	1 (2.9%)	0	1 (33.3%)
P. asintomática	1 (20%)	1 (25%)	2 (5.7%)	1 (11.1%)	0
P. No nefrótica	2 (40%)	0	11 (31.4%)	0	1 (33.3%)
P. Nefrótica	0	1 (25%)	21 (60%)	6(66.9%)	1 (33.3%)
Sin anemia	5 (100%)	3 (75%)	14(40%)	7 (77.8%)	2 (66.7%)
Anemia Leve	0	1 (25%)	14(40%)	1 (11.1%)	0
Anemia Moderada	0	0	3(8.6%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)
Anemia Severa	0	0	4 (11.4%)	0	0
ANA					
Negativo	2 (40%)	2(50%)	6(17.1%)	2(22.2%)	1(33.3%)
Periférico	0	0	3(8.6%)	0	0
Homogéneo	1 (20%)	1(25%)	12(34.3%)	2(22.2%)	1 (33.3%)
Nucleolar	1 (20%)	0	2(5.7%)	1 (11.1%)	0
Moteado	1 (20%)	1 (25%)	12(34.3%)	4(44.4%)	1(33.3%)

Respecto a la afección sistémica por LES el signo que más prevaleció fue la presencia de ANA en el 75.7% y artritis en el 71.4% (Fig.5)

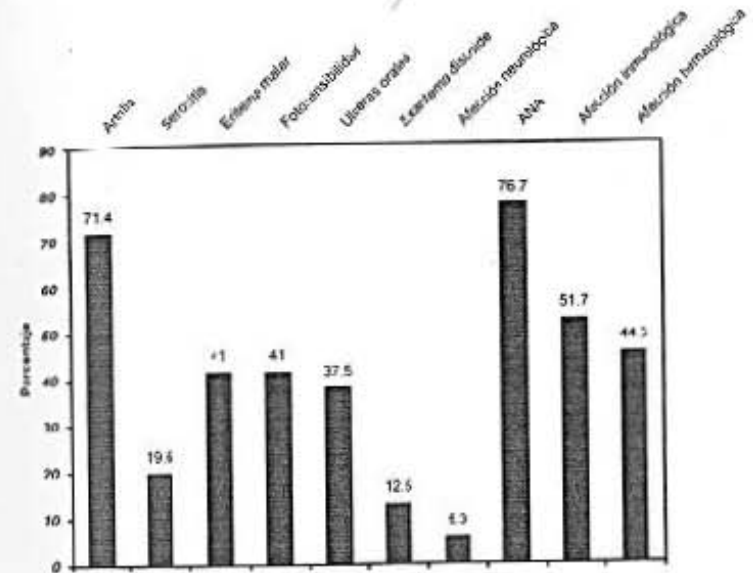


Fig.5. Manifestaciones clínicas de LES en el grupo total.

Se comparó la población de nefritis lúpica clase IV (35 pacientes) con las otras clases de glomerulonefritis: II, III, V y VI (21 pacientes), como se muestra en la tabla 3 se encontraron diferencias significativas en urea, creatinina, depuración de creatinina, C3, C4, hemoglobina, tensión arterial diastólica y síndrome nefrótico.

	Clase IV (N=35)	Otras clases (N=21)	P
Edad (años)	28.23 ± 9.36	28.29 ± 9.53	NS
Sexo femenino (%)	94.3	90.47	NS
Tiempo con LES (meses)	28.34 ± 48.02	24.29 ± 48.39	NS
Hipertensión arterial (%)	65.7	14.28	
Hipertensión diastólica (mmHg)	94.57 ± 17.03	76.42 ± 10.26	.002 *
Síndrome nefrológico			
Asintomático (%)	0	9.52	0.05 *
Anormalidad urinaria mínima (%)	17.1	28.57	0.05 *
Síndrome nefrítico-nefrótico (%)	54.3	57.13	0.05 *
GMN rápidamente progresiva (%)	28.6	4.76	0.05 *
Urea (mg/dl)	98.14 ± 123.55	44.57 ± 45.87	0.050 *
Creatinina (mg/dl)	2.37 ± 3.36	1.07 ± 0.83	0.019 *
Depuración de creatinina (ml/min)	51.92 ± 34.85	80.89 ± 33.91	0.004 *
C3 (mg/dl)	52.11 ± 19.42	81 ± 30.70	0.001 *
C4 (mg/dl)	11.82 ± 4.48	15.21 ± 6.28	0.011 *
Anti-DNA (U)	50.11 ± 40.93	34.05 ± 36.06	NS
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	233200 ± 88283	242857 ± 59135	NS
Hemoglobina (g/dl)	11.30 ± 2.08	12.94 ± 2.00	0.006 *
Hematuria (%)	85.7	66.66	
Hematuria (eritocitos x cap)	33.37 ± 36.25	31 ± 37.56	NS
Proteinuria (g / día)	4.50 ± 3.55	3.74 ± 4.36	NS
ANA positividad (dilución)	198.29 ± 146.31	159 ± 155.83	NS

Tabla 3. Comparación de distintas variables entre la nefritis lúpica clase IV y otras clases histológicas. \* P < 0.05

Tanto urea como creatinina se observaron más elevadas en la clase IV (96.14 ± 123 Vs. 44.57 ± 45.87 mg/dl; P: 0.50 ; 2.37 ± 3.36 Vs. 1.06 ± 0.83 mg/dl; P: 0.019 ), debido a ello la depuración de creatinina fue más baja en el grupo de nefritis clase IV (51.92 ± 34.85 Vs. 80.09 ± 33.91; P= 0.004).

El complemento sérico fue más bajo en pacientes con clase IV: C3 (52.11 ± 19.42 Vs. 81 ± 30.7 mg/dl; P=0.001; y C4 (11.82 ± 4.48 Vs. 15.21 ± 6.28 mg/dl; P: 0.011), también se elevaron anti-DNA en la nefritis proliferativa difusa en forma mayor que en el resto de nefropatías, sin llegar a ser significativo este aumento.

Se detectó una clara prevalencia de hipertensión en pacientes con clase IV (65.7% Vs. 14.28%), siendo la medición de tensión arterial diastólica mayor en el grupo de nefritis lúpica clase IV lo cual fue significativo (94.57 ± 17.03 Vs. 76.42 ± 10.26; P=0.002), lo mismo ocurrió en cuanto a proteinuria nefrótica (60% Vs. 47.1%) (Fig.6). El nivel de hemoglobina fue significativamente menor en el grupo de nefritis lúpica clase IV (11.30 ± 2.08 Vs. 12.94 ± 2; P= 0.006), la anemia severa sólo fue observada en pacientes con nefritis lúpica clase IV (Fig.7).

En cuanto a la presentación clínica se demostró significancia estadística siendo la glomerulonefritis rápidamente progresiva más frecuente en la clase IV (28.6 vs. 4.76%; P=0.05). Los signos clínicos de LES fueron semejantes, pero en la clase IV prevalecieron las úlceras orales (42.8 Vs. 28.5%), ANA (82.8 Vs. 66.6%) y afección inmunológica (60 vs. 38%). (Fig.8).

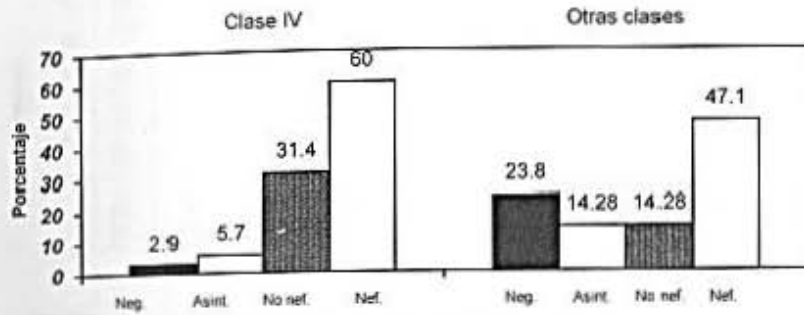


Fig.6. Prevalencia del grado de proteinuria en la NL IV vs. otras clases.

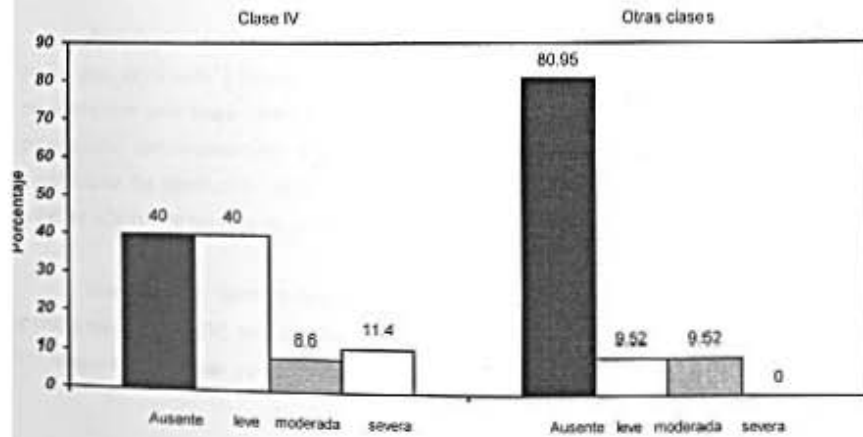


Fig.7. Prevalencia de los grados de anemia en NL IV vs. otras clases.

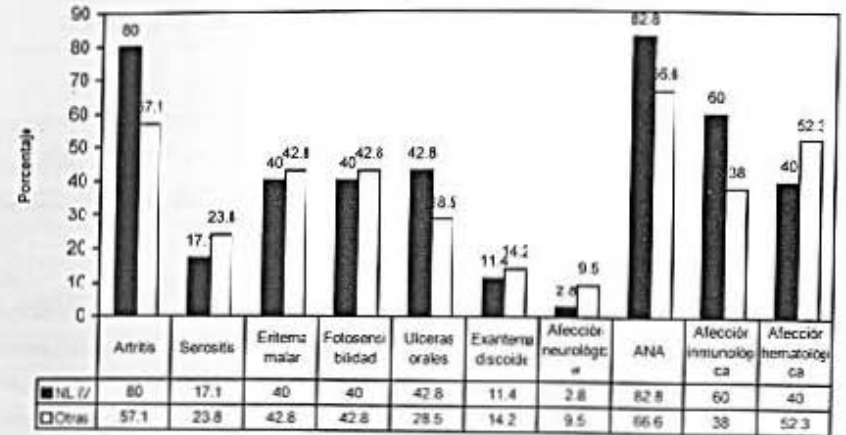


Fig.8. Datos clínicos de LES, al comparar a nefritis lúpica clase IV con las otras clases histológicas, la barra negra incluye los signos hallados en la clase IV y la barra blanca incluye las clases restantes (II, III, V y VI)

Previo a la realización de biopsia renal se otorgó tratamiento inmunodepresor a 30 pacientes, corticoide y citotóxicos en 9 pacientes, y solo prednisona en 21 pacientes, 12 de estos con una dosis de esteroide mayor a 10 mg/día, en pacientes con NL IV se otorgó tratamiento inmunosupresor a 22, en 14 solo prednisona y 8 de ellos con tratamiento combinado de citotóxicos más corticoide. En los otros 26 pacientes restantes del grupo total se efectuó la biopsia renal sin tratamiento previo.

**Correlación:** Esta se llevó a cabo con los índices de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica clase IV, se buscó la relación existente entre estos y las diferentes variables clínicas y bioquímicas, ya sea correlación positiva o negativa.

Coefficiente de correlación (r de Pearson):  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$

	Índice de actividad		Índice de cronicidad	
	r	P	r	P
Urea	.201	NS	.180	NS
Creatinina	.352	.038*	.174	NS
Depuración de creatinina	-.435	.009*	-.098	NS
C3	-.028	NS	.174	NS
C4	.089	NS	.300	NS
Anti-DNA	.112	NS	-.346	.042*
Hemoglobina	-.011	NS	-.359	.034*
Plaquetas	-.089	NS	-.381	.024*
Proteinuria	.138	NS	.121	NS
Hematuria	.207	NS	.066	NS
ANA	.118	NS	-.120	NS
Tiempo con LES	-.144	NS	.087	NS
Síndrome nefrológico **	8.17	NS	4.35	NS

\*  $P < 0.05$  \*\*  $\chi^2$

La significancia en cuanto al índice de actividad reside en la creatinina ( $r=.352$ ;  $P=0.038$ ) y depuración de creatinina ( $r= -.435$ ;  $P= 0.009$ ) y del índice de cronicidad tiene significancia estadística el antiDNA ( $r= -.346$ ;  $P= 0.042$ ), hemoglobina ( $r= -.359$ ;  $P= 0.034$ ) y plaquetas ( $r= -.381$ ;  $P= 0.024$ ). La presentación de los síndrome nefrológicos se dio con chi cuadrada sin mostrar correlación, esto también fue verificado por test de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney.

## DISCUSION

Una de las principales preocupaciones del médico que se enfrenta a pacientes con LES es justamente la afección renal, la cual puede detectarse hasta en un 65% por medio de biopsia o necropsia, sin embargo por clínica o métodos bioquímicos se ha observado que esta afección renal puede presentarse en el 80% de la población con LES<sup>6</sup>. Es sin duda esta diferencia la que nos da una idea de la complejidad del daño renal.

Nos hemos acostumbrado designar al LES como "el gran imitador", debido a las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad, de igual manera para el Nefrólogo es de suma importancia determinar el sitio y grado de afección en la nefrona, para con esto ofrecer el manejo más específico de esta entidad.

Es deseable realizar la biopsia renal en la etapa temprana después de realizar el diagnóstico de LES, con el fin de estadificar la lesión, en la literatura se reporta que aproximadamente el 80% de los casos ha sido estadificado antes de cumplir un año con la enfermedad sistémica, en nuestro grupo esto se llevo a cabo en promedio posterior a 2 años de iniciado el cuadro de LES. Por lo tanto consideramos conveniente consientizar, no solo a nefrólogos sino al médico general acerca de la necesidad de practicar biopsia renal temprana.

En nuestro grupo, al igual que lo reportado en la literatura, la nefritis lúpica clase IV ocupa el primer lugar en frecuencia según la clasificación de la OMS<sup>7,9,13,23</sup>, y la presentación clínica primordial de esta clase es el síndrome nefrítico o nefrótico, sin embargo, encontramos que estos síndromes también se presentan en otras clases histológicas y por tanto son la principal manifestación renal de LES en nuestro medio. En cuanto a la afección sistémica de LES medida en nuestra muestra con SLEDAI, se encontró el mayor puntaje en ANA, artritis, afección inmunológica y hematológica.

Un punto interesante es el hecho de que la prevalencia de ANA en nuestro grupo fue baja en consideración con lo reportado en la literatura mundial, siendo que se reporta la presencia de estos en LES del 95 al 99%<sup>8,29</sup>, sin embargo en otra serie de casos

reportada en sudamérica se reporta tan solo el 79% de prevalencia de estos anticuerpos<sup>9</sup>. Una razón por la que consideramos puede ocurrir esto es lo descrito en la literatura, que asevera que se puede encontrar negatividad de los ANA en el 1 a 2 % de pacientes con LES y en un 10 a 15% estos anticuerpos pueden llegar a negativizarse, ya sea espontáneamente o por efecto del manejo con inmunodepresores<sup>6,39</sup>, esto último se presentó en nuestro grupo en el 53.5%.

Ante la evidencia de series previas que han determinado que la nefritis lúpica clase IV tiene un comportamiento más agresivo que el resto<sup>8,16,17</sup>, se integraron en un solo grupo a las clases II, III, V y VI de la OMS para compararla con la clase IV.

Al igual que los hallazgos de otros grupos se observó un deterioro mayor de la función renal en los pacientes con clase IV<sup>9,13,20,23</sup>, esto se corroboró por la diferencia en la medición de urea, creatinina y depuración de creatinina, mayor en las dos primeras y más bajo en la tercera. Se explica por la localización subendotelial de los CI, los cuales ocasionan un mayor grado de inflamación a nivel capilar, con mayor respuesta de citocinas y factores proinflamatorios lo cual repercute directamente en la caída del filtrado glomerular. La hipertensión es también observada con más frecuencia y en mayor grado en este grupo de pacientes, mostrando relación directa con el tipo de lesión histológica, afección a vasos capilares y caída de la filtración glomerular.

Como en otros grupos de estudio el complemento sérico descendió principalmente en la nefritis lúpica clase IV<sup>7,9,13</sup>, explicado parcialmente por la lesión histológica de tipo membranoproliferativa, que como es sabido consume avidamente al complemento, primordialmente C3, siendo en algunos casos persistente, e incluso se involucra al factor nefritogénico<sup>40</sup>. Previamente<sup>14,22</sup> se mencionaron como índices de actividad de la enfermedad renal, tanto al complemento como la elevación de los anti-DNA, sin embargo en nuestro estudio los anti-DNA no mostraron diferencia significativa en ambos grupos.

El último parámetro bioquímico que mostró variaciones en los dos grupos fue la hemoglobina, la cual descendió más en la clase IV y por ende la presencia de anemia se hizo más aparente en este grupo de pacientes, ya que incluso la anemia severa solo se observó en la clase IV. Una explicación probable para esta alteración se encuentra en el

hecho de que estos pacientes habían sido tratados con citotóxicos que condicionaran mielodipresión.

La presentación clínica a nivel renal de nuestra población tuvo interés en el hecho de que la GMRP fue vista casi en su totalidad en la NLIV, mientras que el síndrome nefrítico – nefrótico fue observado por igual tanto en la clase IV como en el grupo de las otras clases histológicas.

La correlación se llevó a cabo con variables continuas, al comparar los índices de actividad y cronicidad con las diferentes mediciones clínicas y bioquímicas. El índice de actividad se ha relacionado con el grado de hematuria, proteinuria y afección renal<sup>13,16</sup>, nosotros observamos correlación positiva con creatinina y negativa con la depuración de creatinina, lo cual revela clínicamente que en pacientes con mayor deterioro renal es factible encontrar altos índices de actividad, por este hecho pudésemos inferir que pacientes con menor función renal es indicativo iniciar manejo lo antes posible para disminuir la actividad intraglomerular. Al contrario de otras series que han mostrado correlación de los índices de cronicidad con la función renal e hipertensión<sup>9,13</sup>, en nuestro grupo no sucedió así, pero sí hubo correlación entre la cronicidad con disminución de hemoglobina, plaquetas y anti-DNA.

Cabe hacer notar algunos hechos que pueden influir en la variación de los resultados con respecto a otras series, siendo algunas de ellas la característica retrospectiva del estudio, la recolección de los datos efectuada por diferentes médicos, no siempre con experiencia y que en varios casos el paciente venía ya con diagnóstico y tratamiento iniciado en segundo nivel de atención. Siendo nuestro departamento un centro de referencia nefrológico, la mayor cantidad de pacientes tenían seria repercusión renal, con abundante sintomatología renal y es por ello que la mayoría de nuestros pacientes analizados cursaron con NLIV.

Existen claras diferencias en la presentación clínica de las distintas clases de la OMS y de igual manera la utilización de los índices de la NIH tienen correlaciones significativas que bien pueden orientar a dicho tipo de lesión renal, sin embargo se requiere un estudio prospectivo, protocolizado, con mayor número de pacientes que

abarcará todas las clases histológicas de la OMS y con seguimiento una vez iniciado el manejo inmunodepresor, incluso con la factibilidad de realizar una segunda biopsia renal a determinado lapso de tiempo. Como ya se ha mencionado, dada la complejidad de la enfermedad, consideramos el punto principal de estudio es la estadificación histológica de la lesión renal.

## CONCLUSIONES

- 1) Nuestra población tiene características similares a reportes del resto del mundo por lo que el abordaje diagnóstico y terapéutico debe estar acorde con las actualidades publicadas.
- 2) Existen diferencias entre la nefritis lúpica clase IV y otras clases histológicas de la OMS en lo que concierne al deterioro de la función renal, consumo del complemento sérico, mayor grado de anemia e hipertensión y el tipo de síndrome nefrológico.
- 3) A mayor índice de actividad correlaciona positivamente con deterioro de la función renal y a mayor índice de cronicidad se observa correlación negativamente con anemia, plaquetopenia y disminución del anti-DNA.
- 4) Pese a lo cruento de la afección renal de LES sigue siendo de carácter complejo y se debe practicar biopsia renal tan pronto sea posible, sin exceder al año de diagnóstico de la enfermedad sistémica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- **Tan EM, Cohen AG, Fries JF.** Special article: 1982, revised criteria for the clasication lupus erithematosus systemic. *Art Rheum* 1982; 25:1271-1277.
- 2.- **Hocheberg MC., Boyd RE. Ahearn JM.** Systemic Lupus erythematosus a review of clinico-laboratory features on inmunogenetic markers in 150 patients with enfasis on demografic subsets. *Medicine* 1985;64:285-295.
- 3.- **Pistner M., Walas DJ., Nesim S.** Lupus Erythematosus in the 1980's: A survey 570 patients. *Sem Art. Rheum* 1991;21:51-64.
- 4.- **Estos D, Christian CL.** The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50:85-95.
- 5.- **Mcgehee A, Shulman LE, Tumulty AP.** Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954;33:291-437.
- 6.- **Dubois E, Wallace D, Hannahs B.** Dubois' lupus erythematosous ,5ª Ed., 1997, Baltimore, Maryland Ed. William-Wilkins ,pp. 1037-1065.
- 7.- **Appel GB, Silva FG, Pirani CL.** Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978;57:371-410.
- 8.- **Wallace DJ, Podell T, Weiner J.** Systemic lupus erythematosus. Survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981,6,245:934-938.
- 9.- **Hurtado A, Asato C, Escudero E.** Clinicopathologic correlation in lupus nephritis in Lima,Peru. *Nephron* 1999;83:323-330.
- 10.- **Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P.** Lupus nephritis in thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kid Dic*, 26(2) Aug; 1995: 300-307.
- 11.- **Smeeton WM, Doak PB, Simpson IJ.** Lupus nephritis: clinicopathological correlations. *N Z Med J* 1983 Jan 26;96(724):39-42.
- 12.- **Ishikura H, Yoshiki T, Yamaguchi J.** Lupus nephritis. Clinicopathology and immunopathology of 80 biopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1984 Sep;34(5):1087-98.
- 13.- **Leaker B, Fairley KF, Dowling J.** Lupus nephritis: clinical and pathological correlation. *Q J Med* 1987 Feb; 62(238): 163-79.
- 14.- **Hill GS, Hinglais N, Tron F.** Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 1978;64:61-79.
- 15.- **Igaku-shoin.** Renal diseases. Clasification on Atlas of glomerular diseases. New York 1995;151.
- 16.- **Austin HA, Muenz LR, Joyce KM.** Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983 Sep;75(3):382-91
- 17.- **Arce-salinas CA, Villa AR, Martinez-rueda JO.** Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 1995 Jun;4(3):197-203.
- 18.- **Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM.** High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol 10; 9: 1620-1628.



- 19.- **Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC.** Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996 Sep;46(3):170-5.
- 20.- **Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J.** Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transition. *Am J Med* 62: 12-30, 1977.
- 21.- **Bardana EJ, Harbeck RJ, Hoffman AA.** The prognostic and therapeutic implications of DNA:anti-DNA immune complexes in systemic lupus erythematosus(SLE). *Am J Med* 1975 Oct;59(4):515-22.
- 22.- **Nossent JC, Henzen-logmans SC, Vroom TM.** Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatology Int* 1991;11(2):77-82.
- 23.- **Mitjavila F, PAC V, Moga I.** Clinicopathological correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997 Nov-Dec;15(6):625-31.
- 24.- **Bombardis G, Gladman D, Urowitz MB.** Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Art Rheum*, 1992;35:630-640.
- 25.- **Kumar A, Gupta R, Varghese T.** Anti-C1q antibody as a marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Res* 1999 Dec;110:190-3.
- 26.- **Negi VS, Aggarwal A, Dayal R.** Complement degradation product C3d in urine:marker of lupus nephritis. *J Rheumatol* 2000 Feb;27(2):380-3
- 27.- **Ricker DM, Hebert LA, Rhode R.** Serum C3 levels are diagnostically more sensitive and specific for systemic lupus erythematosus activity than are serum C4 levels. *Am J Kidney Dis* 1991 Dec;6: 678-685.
- 28.- **Goulet JR, Mackenzie T, Levinton C.** The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J Rheumatol* 1993 Jan; 20(1):59-65

- 29.- **Tanaka H, Akama H, Tominaga N.** Progressive renal failure in patients with lupus nephritis. *J Intern Med* 1993 Sep;234(3):257-62
- 30.- **Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC.** Lupus nephritis:association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol* 1988 Feb;15(2):284-8
- 31.- **Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB.** Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990 Jan;37(1): 100-5
- 32.- **Ichiryu MS, Magil AB.** Intraglomerular monocyte infiltration and immune deposits in diffuse lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999 May;33(5):866-71.
- 33.- **Austin H, Muenz I, Joyce K.** Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification on specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney International* 1984;26:686-695.
- 34.- **Schwartz MM, Kawala K., Roberts JL.** Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Am Journal Nephrology* 1984;29:311.
- 35.- **Kant K., Pollack W., Weiss M.** Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus. Prevalence and significance. *Medicine* 1981;60:71-86.
- 36.- **Miranda JM, Garcia R, Fraga A.** Factores pronosticos en la glomerulonefritis del lupus eritematoso sistémico. Participación de la trombosis glomerular. *Rev Med IMSS (Mex)* 1992;30:67-71.
- 37.- **Miranda JM, Garcia-torres R, Jara LJ.** Renal biopsy in systemic lupus erythematosus: significance of glomerular thrombosis. Analysis of 108 cases. *Lupus* 1994 Feb;3(1):25-9.
- 38.- **Gamba G, Cuatrecasas L, Del bosque M.** Evolución y factores pronosticos de la nefropatía lúpica. *Rev Invest Clin* 2000;52(4): 397-405.

## HOJA DE FIRMAS

39.- West S. Secretos de la Reumatología, 1ª Ed., 1998, México D.F., Ed. McGraw-Hill; pp. 125- 141.

40.- Greenberg A., Tratado de enfermedades renales. Ed. 2ª, 1999, Madrid, España, Ed. Harcourt-Brace. Pp158-160.



---

Dr. Pedro Trinidad Ramos  
Jefe del departamento clínico de Nefrología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."



---

Dr. Niels H. Wachter Rodarte  
Jefe de división de educación médica e investigación  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."

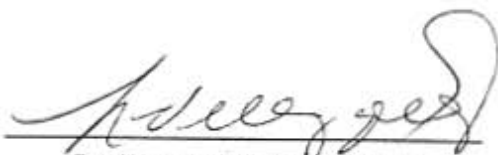
HOJA DE FIRMAS

ASESORES DE TESIS



---

Dr. Pedro Trinidad Ramos  
Jefe del departamento clínico de Nefrología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."



---

Dra. Hermelinda Velásquez Gómez  
Médico de base del servicio de Nefrología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."



---

Dra. María del Carmen Mejía Hernández  
Médico de base del servicio de anatomía- patológica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."