

Nefropatía lúpica

Dr. Francis Gabbai*
Dr. José Carlos Peña*

La nefropatía es una de las complicaciones más frecuentes del lupus eritematoso diseminado (LED). En base a la presencia de proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o de la función renal, se acepta que su frecuencia oscila entre el 35 y 90 por ciento de los casos. Si la presencia de nefropatía se investiga con estudios histopatológicos, como la microscopía de luz, en biopsias o en autopsias de pacientes con LED, su frecuencia alcanza valores hasta del 90 por ciento.¹ Si el tejido renal es analizado con técnicas de inmunofluorescencia o de microscopía electrónica varios autores coinciden en que es posible demostrar alteraciones hasta en el 100 por ciento de los enfermos, caracterizadas por: depósitos de inmunoglobulinas, de complemento o de depósitos electrodensos en el glomérulo.² Sin embargo, el significado real de estos hallazgos no se conoce, ya que es muy difícil discernir hasta donde estas alteraciones representan la función renal fagocítica normal del mesangio o una verdadera lesión renal.

No existe en la actualidad ningún estudio a largo plazo en el que se analicen las repercusiones de estos cambios, ya que todos estos pacientes cursan clínicamente asintomáticos.

Existe una gama muy amplia de lesiones histológicas, las cuales van desde: alteraciones mínimas o discreta proliferación mesangial hasta proliferación difusa intra y extracapilar. En base a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud se proponen cinco tipos de lesión renal, a saber: Tipo I: normal; Tipo II: cambios mesangiales; Tipo III: glomerulonefritis proliferativa focal; Tipo IV: glomerulonefritis proliferativa difusa y Tipo V: glomerulonefritis membranosa.

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Es interesante hacer notar como un solo padecimiento es capaz de producir lesiones renales tan variadas y tan diferentes. Este fenómeno obedece probablemente a la multiplicidad de anticuerpos que se sintetizan contra las diferentes estructuras celulares en los pacientes con LED. Además de los diferentes antígenos celulares, recientemente se han demostrado antígenos del virus tipo C en glomérulos, membrana basal tubular y vasos intersticiales del riñón de estos enfermos.³ De los anticuerpos antinucleares los que más se asocian a lesión renal son las inmunoglobulinas IgG₁ e IgG₃ dirigidas contra el DNA nativo, las cuales característicamente fijan complemento.⁴ La multiplicidad de anticuerpos involucrados en la patogenia del LED, permite no sólo explicar las diferentes lesiones renales, sino también los cambios de patrón histológico a lo largo del tiempo, que en parte parecen estar mediados por las modificaciones de los complejos antígeno-anticuerpo inducidas por el tratamiento;⁵ ya que si bien ciertos pacientes con lesiones histológicas tipo II y tipo III tienden a evolucionar hacia el tipo IV probablemente como parte de la historia natural de la enfermedad, algunos enfermos pasan de estos tipos al tipo V. En la mayoría de los casos, el cambio en el patrón histológico se asocia a un aumento de la proteinuria y a un mal pronóstico.⁶

La clasificación de la lesión renal se ha utilizado para valorar el pronóstico y el tratamiento de estos enfermos. Es así como Appel y col.⁶ encontraron que los pacientes con biopsia tipo II tienen una supervivencia del 85 por ciento a 4 años; el de tipo III de 68 por ciento a 4 años, porcentaje muy igual al de tipo IV y finalmente los de tipo V tienen un 88 por ciento a 4 años. A este respecto, la buena

evolución clínica de los pacientes con glomerulonefritis membranosa (tipo V) ha llevado a plantear un mecanismo fisiopatogénico diferente al de las formas proliferativas.⁷ Además de las características histológicas de las lesiones anteriormente mencionadas, se ha buscado en las biopsias renales los llamados "signos de actividad" para valorar su gravedad y pronóstico. Entre estos "signos de actividad" se encuentran: la necrosis segmentaria, la cariorexia, la hiperplasia focal o global, las asas de alambre, los depósitos subendoteliales, los cuerpos hematoxilínicos, los trombos y la proliferación extracapilar. De todos estos datos, el único que se correlaciona con la aparición de esclerosis glomerular es la presencia de trombos según lo que han propuesto recientemente Kant y col.⁸ Por otro lado, en una correlación clínico patológica de 83 casos de LED realizada en el Departamento de Reumatología de nuestro Instituto, se encontró que la presencia de nefritis intersticial constituía un factor importante en la evolución y pronóstico de la nefropatía lúpica, ya que su presencia se asoció a uremia y muerte por infección, debido a dosis elevadas de esteroides e inmunosupresores, administrados en relación a grados variables de retención azoada.⁹

Si bien se sabe que la presencia de lesiones de tipo proliferativo difuso se asocia a un mal pronóstico, existe un grupo de pacientes con esta misma lesión que cursan clínicamente asintomáticos, es decir no tienen alteraciones del sedimento urinario ni retención azoada. Estos pacientes representan el 26 por ciento de un grupo de 47 pacientes con este tipo de lesión estudiados por Mahajan y cols.¹⁰ Al analizar más de cerca los datos de este autor llama la atención que únicamente dos de estos pacientes presentaron deterioro de la función renal en un seguimiento de 3-75 meses y que

otros 2 enfermos mantuvieron función renal y sedimento normal en ausencia de tratamiento. Estos datos plantean la pregunta del valor real de la biopsia para predecir el curso clínico de la nefropatía lúpica. Actualmente en nuestro departamento se lleva a cabo un estudio prospectivo para evaluar la participación de diferentes factores clínicos y la progresión del daño renal.¹¹ Este estudio incluyó 67 pacientes (sin retención azoada) seguidos por un período de 6-120 meses. En base a la evolución clínica, los enfermos han sido clasificados en 3 grupos: GI o nefropatía lúpica inactiva (sedimento urinario normal, ausencia de proteinuria y de retención azoada) 14 casos; GII o nefropatía lúpica moderadamente activa (con proteinuria sin retención azoada) 44 casos; GIII o nefropatía lúpica progresiva (con retención azoada) 9 casos. Se valoró la actividad sistémica del lupus en cada uno de los grupos (1/14, 8/44, 5/9) el tratamiento con dosis altas de prednisona con o sin inmunosupresores (3/14, 38/44, 6/9) el tiempo de evolución del LED el cual fue mayor en el Grupo I (123 contra 55 y 57 meses respectivamente) y la presencia de hipertensión arterial la cual ocurrió en 3 casos del GI, en 22 casos del GII y en todos los pacientes del GIII, en este último grupo fue constante, grave y procedió la aparición de la retención azoada en 7/9. No hubo diferencias entre los 3 grupos en cuanto a la presencia de marcadores inmunológicos. La biopsia mostró glomerulonefritis difusa en 79 por ciento del GI, 76 por ciento del GII y 67 por ciento del GIII. Estos datos sugieren por lo tanto que la actividad sistémica del LED y la hipertensión arterial son capaces de influir en la progresión de la nefropatía lúpica y que su presencia, mucho más que el tipo de lesión histológica es índice de mal pronóstico.

Clásicamente se ha aceptado que la hiper-

tensión en los pacientes con LED se asocia a lesión renal avanzada y en algunas series se ha demostrado correlación entre ésta y la azoemia, la proteinuria o ambas. Sin embargo, en un estudio de 235 pacientes realizado por Buderman y cols.¹² la hipertensión se presentó en 45 por ciento de los enfermos, de estos más de las dos terceras partes tenían una filtración glomerular por arriba de 60 ml/min y una proteinuria por debajo del rango nefrótico. Este estudio muestra que la hipertensión no necesariamente se asocia a daño renal avanzado sino que puede aparecer en forma temprana en el curso de la enfermedad, en nuestro estudio también encontramos hipertensión arterial en pacientes con función renal normal.

En 1976 Kimberly y cols.¹³ demostraron que la administración de antiinflamatorios no esteroideos se asociaba a caída importante de la filtración glomerular en pacientes con LED y que esta caída era mucho más importante que la encontrada en un grupo control de pacientes con artritis reumatoide. Posteriormente, estos mismos autores, encontraron que los pacientes con LED tenían aumento en la excreción urinaria de prostaglandinas y que la administración de antiinflamatorios se asociaba a un descenso en la función renal y en las prostaglandinas urinarias.¹⁴ Con estos resultados plantearon la hipótesis de que la producción de prostaglandinas era capaz de mantener la función renal en los pacientes con lesión renal secundaria a LED.¹⁵

Es importante mencionar que existe una serie de evidencias experimentales en los ratones N2B/NZW en los cuales la administración de PGE₁ daba lugar a una mayor sobrevivencia de estos animales, así como: a la prevención de los depósitos de inmunoglobulinas y del complemento a nivel glomerular y por lo tanto al desarrollo de lesiones proliferativas.¹⁶ En 1978 describimos que el 40 por ciento de pacientes con LED cursaban con cifras elevadas de actividad plasmática de renina y que esta elevación coincidía con alteraciones tubulares distales caracterizada por un defecto leve en la reabsorción de sodio, esta

alteración podía ser compatible con la baja frecuencia de hipertensión arterial en estos pacientes.¹⁷ Hemos seguido en forma prospectiva a este grupo de 40 pacientes por un tiempo que ha variado entre 4 y 6 años; esto nos ha permitido percatarnos de que existe una serie de diferencias importantes entre el grupo de pacientes con hiperreninemia y el grupo de pacientes con renina normal.¹⁸ En el grupo normoreninémico 5/22 pacientes han desarrollado proteinuria, 7 hipertensión arterial y 4 elevación de las cifras de urea y creatinina mientras que en el grupo de hiperreninémicos solamente 1/15 tiene albuminuria, 3 son hipertensos y ninguno ha desarrollado retención azoada.* Si tomamos en cuenta la relación que existe entre secreción de renina y prostaglandinas¹⁹ se puede plantear que la hiperreninemia puede ser secundaria a un aumento de prostaglandinas y que, por tanto estos hallazgos apoyarían la hipótesis de un papel "protector" de la función renal de las prostaglandinas.

De corroborar estos datos con un número mayor de estudios a largo plazo, pensamos que debería meditar más sobre los esquemas terapéuticos actuales ya que prácticamente todos incluyen drogas inhibitorias de prostaglandinas y ninguno que aumente la producción de estas sustancias.

Durante muchos años se ha intentado utilizar los diferentes marcadores inmunológicos para evaluar la progresión de la lesión renal con muy pobres resultados. Recientemente Lloyd y col.²⁰ demostraron que los enfermos con lesión renal activa cursan con niveles bajos de complemento (CH₅₀ y C₃) y con niveles elevados de complejos inmunes al compararlos a pacientes con actividad extrarenal del LED. Probablemente, si tomamos en cuenta la dificultad de llevar a cabo todos estos estudios en cada paciente, el punto más importante de recordar es el que niveles normales de C₃ van en contra de la presencia de actividad lúpica a nivel renal.

* No hubo diferencias entre ambos grupos desde el punto de vista de los marcadores inmunológicos, del tratamiento, ni de la actividad extrarenal del LED.

Tratamiento

El tratamiento de la nefropatía lúpica ha sido muy controvertido. Desde hace varios años se han usado los bolos de metil-prednisolona para inducir remisión de la actividad renal del LED. Kimberly y cols. en 34 pacientes encontraron que la administración de bolos de metil-prednisolona (1 gr/día/tres días), sólo mejoró parcial pero significativamente la función renal en 12 de ellos (35%), los cuales habían tenido un rápido deterioro de la función renal. Este grupo de investigadores considera que este tratamiento sólo debe emplearse en pacientes lúpicos con aceleración reciente de su nefropatía. Por el contrario Ponticelli y cols. encontraron que el uso de bolos en 11 pacientes con función renal mínima o moderadamente alterada (el promedio de la creatinina sérica en este grupo fue de 1.61 ± 0.71 mg/dl) seguidos por más de 12 meses, el 100 por ciento de los casos respondió con mejoría de la función renal y/o desaparición de la proteinuria.

En base a estos datos, revisamos nuestra experiencia en 11 pacientes tratados con bolos de metilprednisolona y comparamos los resultados obtenidos a los seis meses con un grupo de 8 pacientes tratados en forma convencional.²³ De los datos analizados (actividad lúpica, alteraciones urinarias, hipertensión arterial, proteinuria y retención azoada) sólo en la actividad lúpica se notó mejoría en el grupo tratado con bolos con respecto al grupo control. La incidencia de insuficiencia renal terminal y muerte fue mayor en el grupo tratado con bolos, esta información sugiere que esta modalidad de tratamiento no parece ofrecer mayores ventajas que el tratamiento convencional. En cuanto al tratamiento convencional, la mayor parte de los autores están de acuerdo que los esteroides son la droga de elección.^{24, 25} Se han intentado otros esquemas en los cuales los esteroides se combinan con diferentes inmunosupresores y si bien el grupo de Donadio y cols.²⁶ demostró en 1978 que la combinación de prednisolona con ciclofosfamida se asociaba a una menor recurrencia clínica de la nefropatía, estos hallazgos no fueron validados

cuando el grupo de enfermos fue seguido por un período de 4 a 8.8 años (\bar{X} :6 años).²⁷

En un futuro cercano probablemente contemos con nuevos elementos terapéuticos para el manejo de la nefropatía lúpica entre los cuales probablemente se encuentren nuevos inmunosupresores (ciclosporina A), inmunostimuladores y hormonas (prostaglandinas?).²⁵



BIBLIOTECA DE INVESTIGACIONES
FACULTAD DE MEDICINA

Bibliografía

1. Glasscock, R.J., Cohen, A.H.: Secondary glomerular diseases; in Brenner and Rector, *The Kidney* (Saunders, Philadelphia 2^o Edit. p. 1493-1570, 1981.
2. Cavallo, T., Cameron, W.R., Lapenas, D.: Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am. J. Pathol.* 87:1-15, 1977.
3. Panem, S., Ordóñez, N.G., Katz, A.I., Spargo, B.H., Kirsten, W.H.: Viral immune complexes in systemic lupus erythematosus: Specificity of C. type viral complexes. *Lab. Invest.* 39:413-420, 1978.
4. Sontheimer, R.D., Gilliam, J.M.: DNA antibody class, subclass, and complement fixation in systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 10:459-467, 1978.
5. Friend, P.S., Michael, A.F.: Hypothesis: Immunologic rationale for the therapy of membranous lupus nephropathy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 10:35-40, 1978.
6. Appel, G.B., Silva, F.G., Pirani, C.L., Meltzer, J.I., Estes, D.: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 57:371-410, 1978.
7. Donadio, J.V. Jr., Burgess, J.H., Holley, K.E.: Membranous lupus nephropathy: A Clinicopathologic Study. *Medicine* 56:527-536, 1977.
8. Kant, K.S., Pollak, V.E., Weiss, M.A., Glueck, H.I., Miller, M.A., Hess, F.V.: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and significance. *Medicine* 60:71-86, 1981.
9. Bravo-Vargas, M.G.: Nefropatía en el lupus eritematoso generalizado. Correlación clínico-patológica en 83 casos. Tesis de especialización en reumatología, México, D.F., 1979.
10. Mahajan, S.K., Ordoñez, N.G., Feitelson, P.J., Lim, V.S., Spargo, B.H., Katz, A.I.: Lupus Nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine* 56:493-501, 1977.
11. Quiroz, S., Wadgymar, A., Pérez-Tamayo, R., Mercado, J., Peña, J.C., Herrera-Acosta, J.: Factores de progresión de la nefropatía lúpica. Presentado en la XXX Reunión del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, Acapulco, Gro., Dic. 1981.
12. Budman, D.R., Steinberg, A.D.: Hypertension and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 136:1003-1007, 1976.

13. Kimberly, R.P., Plotz, P.H.: Aspirin-induced depression of renal function. *N. Engl. J. Med.* 296:418-424, 1977.
14. Kimberly, R.P., Gill, J.R., Bowden, R.E., Keiser, H.R., Plotz, P.H.: Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* 89:336-341, 1978.
15. Kimberly, R.P.: Renal prostaglandins in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2:553-555, 1978.
16. Zurier, R.B., Damjanov, I., Sayadoff, D.M., Rothfield, N.F.: Prostaglandin E_1 treatment of N2B/NZW F_1 hybrid mice. *Arth. Rheum.* 20:1449-1456, 1977.
17. Herrera-Acosta, J., Guerrero, J., Erbesd, M.L., Paz Barahona, M., Chessal, F., Alarcón-Segovia, D., Peña, J.C.: Normotensive hyperreninemia in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 22:128-137, 1978.
18. Gabbai, F., Arias, H., Guerrero, J., Alarcón-Segovia, D., Chessal, F., Paz-Barahona, M., Erbesd, M.L., Peña, J.C., Herrera-Acosta, J.: Actividad plasmática de renina como indicador de progresión de la nefropatía lúpica. Presentado en la XXX Reunión del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, Acapulco, Gro., Dic. 1981
19. Henrich, W.L.: Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Int.* 19: 822-830, 1981
20. Lloyd, W., Schur, P.H.: Immune Complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 60: 208-217, 1981
21. Kimberly, R.P., Locksin, M.D., Sherman, R.L., McDougal, J.S. y col.: High-Dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 70: 817-824, 1981
22. Ponticelli, C., Zucchelli, P., Banfi, G., Cagnoli, L., Scaglia, P.: High-dose parenteral methylprednisone in diffuse proliferative. *Lupus Nephritis*. Proc. 8th. Int. Congr. Nephrol., Athens, 1981, pp: 649-656
23. Rios, A.E., Herrera, J., Peña, J.C.: Respuesta de la función renal a la infusión aguda de pulsos de metilprednisona en la nefropatía lúpica. Presentado en la XXX Reunión del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, Acapulco, Gro., Dic. 1981
24. Ginzler, E.M., Boller, A.J., Friedman, E.A.: The natural history and response to therapy of lupus nephritis. *Ann. Rev. Med.* 31: 463-487, 1980
25. Bach, J.F., Jungers, P., Tron, F., Bach, M.A.: Present and future of lupus nephritis therapy. Proc. 8th Int. Congr. Nephrol. Athens, 1981 pp 633-642
26. Donadio, J.V., Holley, K.E., Ferguson, R.H., Ilstrup, D.M.: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N. Eng. J. Med.* 299: 1151-1155, 1978
27. Donadio, J.V.Jr., Holley, K.E., Ilstrup, D.M.: Adrenocorticoid and cytotoxic drug treatment of lupus nephropathy. Proc. 8th Int. Cong. Nephrol. Athens 1981, pp 643-648

