



## ESTUDIO MORFOLÓGICO DE LAS LESIONES VASCULARES ARTERIOESCLERÓTICAS EXTRAGLOMERULARES EN LA NEFRITIS LÚPICA

MORPHOLOGIC STUDY OF THE EXTRAGLOMERULAR ARTERIOSCLEROTIC VASCULAR LESIONS IN THE LUPIC NEPHRITIS

**Autores:** Dr Ever M Olivera Fonseca<sup>1</sup>, Dra. Laynes María Savón Martín<sup>2</sup>, Lic Yanelys Olivera Fonseca<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Especialista en Oncología y Anatomía Patológica. Hospital Calixto García. La Habana, Cuba. [everfonceca@infomed.sld.cu](mailto:everfonceca@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de primer Grado en MGI y Anatomía Patológica. Máster en Investigación en Aterosclerosis. Hospital Clínico-Quirúrgico Joaquín Albarrán. La Habana, Cuba. [laynesm@infomed.sld.cu](mailto:laynesm@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup> Licenciada en Enfermería. Facultad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. [everfonceca@infomed.sld.cu](mailto:everfonceca@infomed.sld.cu)

Correo electrónico: [everfonceca@infomed.sld.cu](mailto:everfonceca@infomed.sld.cu)

País: Cuba

### RESUMEN

**Introducción:** La arteriosclerosis se encuentra acelerada en las enfermedades autoinmunes. La afectación vascular renal extraglomerular en la Nefritis Lúpica es un hallazgo frecuente en las biopsias renales. Los vasos renales evidencian arteriosclerosis relacionados con determinados factores de riesgo ateroscleróticos y un pronóstico desfavorable. **Objetivos:** Describir las características morfológicas de las lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares en la Nefritis Lúpica. **Métodos y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de 115 pacientes adultos con Nefritis Lúpica, entre 2008 y 2017, donde se examinaron los datos clínicos, serológicos y hallazgos histopatológicos; se investigó la prevalencia y el tipo de lesión arteriosclerótica extraglomerular y se relacionó con la subclase de Nefritis Lúpica. **Resultados:** Predominó el sexo femenino con 93 mujeres. Las lesiones vasculares extraglomerulares detectadas fueron: la proliferación fibrointimal (39,1%) , el engrosamiento de la media(6,1% ) y ambas lesiones en el 18,3%; el 16,5% presentó arterioloesclerosis ; y predominio en >45 años en la proliferación fibrointimal y arterioloesclerosis. La presencia de factores de riesgo cardiovasculares fue significativamente elevada, más para la dislipidemia y la HTA. El engrosamiento de la media se asoció a la clasificación IV y V de Nefritis Lúpica. Los índices de actividad y cronicidad presentaron valores por debajo de

8 y 4 respectivamente, sobre todo asociado a valores de creatinina elevada. **Conclusiones:** Las diferencias clínico-patológicas halladas entre los pacientes con lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares, sugieren la influencia de estas lesiones sobre la expresión clínica y especialmente el pronóstico de la Nefritis Lúpica.

**Palabras claves:** Morfología, lesiones arterioscleróticas extraglomerulares, Nefritis Lúpica

### **Summary:**

**Introduction:** The arteriosclerosis is an accelerated process in the autoimmune illness. The extraglomerular renal vascular affection in Lupic Nephritis is a frequent finding in the renal biopsies. The renal vessels prove arteriosclerosis related with certain arteriosclerotic risk factors and an unfavorable prognosis. **Objective:** To describe the morphologic characteristics of the extraglomerular arteriosclerotic vascular lesions in the Lupic Nephritis. **Method:** A retrospective descriptive study was done of 115 adult patients with Lupic Nephritis, among 2008 and 2017, where the clinical, serological data were examined and histopathologic findings. The prevalence and the kinds of the extraglomerular arteriosclerotic lesions were investigated and were related with the Lupic Nephritis subclass. **Results:** Female sex predominated with 93 women. Extraglomerular vascular lesions were detected: fibrointimal proliferation (39,1%), media enlargement (6,1%), 18,3% both lesions, 16,5% arteriosclerosis, and prevalence in 45 years in the fibrointimal proliferation and arteriosclerosis. The presence of cardiovascular risk factors was significant elevated, more to dyslipidemia and blood high pressure. The enlargement of the media was associated to the IV and V classifications of the Lupic Nephritis. The indexes of activity and chronicity presented values under 8 and 4 respectively, above all associated to values of elevated creatinine. **Conclusions:** The clínico-pathological difference found among the patients with extraglomerular arteriosclerotic vascular lesions suggest the influence of these lesions on clinical expression and specially in the Lupic Nephritis prognosis.

Key Words: Morphology, arteriosclerotic extraglomerular lesions, Lupic Nephritis

## **INTRODUCCIÓN.**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de afectación multisistémica, que ocurre de manera predominante en mujeres en edad fértil. El desarrollo de Nefritis Lúpica (NL) es una complicación frecuentemente asociada.<sup>1,2</sup>

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias, y su desarrollo se encuentra acelerado en las enfermedades autoinmunes. Adicionalmente, tanto en el LES como en la NL, la arteriosclerosis se encuentra asociada, a factores de riesgo convencionales, como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes, de ahí la importancia de su exploración en la práctica clínica. Todos estos factores de riesgo antes mencionados pueden

estar exacerbados o causados por el tratamiento con corticosteroides que reciben habitualmente estos pacientes. No obstante, se plantea que el LES puede ser un factor de riesgo para arterioesclerosis. La identificación de factores inflamatorios/inmunológicos en pacientes con arterioesclerosis acelerada sugiere un mecanismo patogénico común en LES y arterioesclerosis.<sup>3-6</sup>

La necesidad de establecer el diagnóstico precoz de las enfermedades renales, entre las que se incluye la NL, así como su estadio evolutivo, nos permitirá mejorar su diagnóstico y tratamiento. Lo anterior resalta la importancia de realizar el estudio histopatológico en los pacientes con sospecha de lesión renal, a fin de confirmar el diagnóstico y tomar medidas terapéuticas oportunas incluidas aquellas lesiones vasculares arterioscleróticas. Con este accionar se pretende impactar en la calidad de vida del paciente y en su supervivencia lo que reviste gran importancia social.

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patogenia de la NL, la histopatología y las terapias empleadas, las lesiones arterioscleróticas extraglomerulares en la NL y sus implicaciones clínicas y pronósticas son un tema relativamente poco explorado, que puede contribuir al deterioro funcional. El reconocimiento de esta patología vascular en la NL puede agregar importancia clínica, pronóstica y terapéutica a las lesiones glomerulares clásicas ya establecidas.<sup>1,3,7,8</sup>

En este sentido y al conocer que la arterioesclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias, y que en las enfermedades autoinmunes su desarrollo es acelerado, como se evidencia en la nefroangioesclerosis asociada a NL; se justifica la realización de esta investigación que explora las características morfológicas de las lesiones arterioscleróticas extraglomerulares o intersticiales en esta entidad y los factores de riesgo asociados con su aparición.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Describir las características morfológicas de las lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares en la NL.

### **Objetivos Específicos:**

- Describir la presencia de lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares según características demográficas.
- Identificar las clases de NL según presencia de lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares y características demográficas.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares en pacientes con diagnóstico de NL.
- Determinar la asociación de los valores de laboratorio relacionados con la función renal con el tipo de lesión vascular arteriosclerótica extraglomerular y los índices de actividad y cronicidad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal.

El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Nefrología (INEF) e incluyó pacientes que fueron atendidos en dicha institución en el periodo comprendido entre enero del 2008 y diciembre del 2017.

El universo quedó constituido por todos los pacientes diagnosticados con NL y que fueron consultados en el INEF en el período descrito y cumplieron con los criterios de inclusión previstos. Quedando conformada la unidad de análisis por un total de 115 pacientes.

### *Criterios de Inclusión:*

- Pacientes portadores de LES entre 19 y 51 años.
- Pacientes con biopsias representativas para diagnóstico con más de 10 glomérulos, con vasos sanguíneos extraglomerulares.

### **Estudio histopatológico<sup>9</sup>**

La muestra de tejido renal se obtuvo por punción percutánea bajo control ecográfico con aguja descartable semiautomática. Las muestras fueron procesadas para microscopia óptica (MO) e inmunofluorescencia (IF) mediante técnicas convencionales. Para la microscopia óptica se realizaron cortes seriados de 3 µm de espesor y tinciones con H-E, PAS T. Masson y Metenamina Plata.

Los cortes en criostato para IF directa fueron incubados con anticuerpos marcados con isotiocianato de fluoresceína, dirigidos contra IgA, IgG, IgM, C1q, C3 y fibrinógeno.

Para acordar el puntaje a cada una de las lesiones del índice de actividad se utilizó una escala de 0 a 24 puntos, y se sumaron los puntajes de cada uno de los 6 parámetros, establecidos de la siguiente manera: ausente: 0 punto; lesión presente en menos del 25% de los glomérulos, en 25 al 50% o en más del 50%: 1, 2 y 3 puntos, respectivamente. A la necrosis fibrinoide y a las semilunas se les otorgó puntaje doble por considerarse lesiones de mayor gravedad. También se incluyó a la inflamación intersticial dentro de los signos de actividad, cuya tasación se efectuó en relación al área de la biopsia ocupada por los mismos (<20%, 20-40%, >40%: 1, 2 y 3 puntos, respectivamente).

La observación de todas las muestras de la investigación, fue realizada por dos patólogos debidamente entrenados para disminuir los sesgos de observación.

Se creó una base de datos en el Sistema Microsoft Excel donde se depositó toda la información recolectada. Los procesamientos estadísticos se realizaron a través del paquete estadístico SPSS versión 15.0.

## **RESULTADOS**

Entre enero del 2008 y diciembre del 2017, se estudiaron un total de 115 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Nefrología.

Predominó el sexo femenino con 93 mujeres para el 80,9 % con una razón mujer/hombre de 4,2. El grupo de 30 a 40 años fue el más frecuente en ambos sexos: 43,0 % en las mujeres y 50,0 % en los hombres.

En cuanto a las lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares, 45 pacientes presentaron proliferación fibrointimal (39,1 %), siete engrosamiento de la media (6,1 %) y 21 presentaban ambas lesiones (18,3 %). Adicionalmente, en 19 pacientes se diagnosticó arterioloesclerosis (16,5 %).

Al analizar las lesiones vasculares detectadas mediante biopsia, se comprobaron diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes en la proliferación fibrointimal, donde predominó el grupo de 30 a 40 años (44,4 %) y en la arterioloesclerosis con predominio del grupo de 41 a 51 años (84,2 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con engrosamiento de la media o con ambas lesiones vasculares.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los pacientes con NL en cuanto al sexo, aunque en todas las lesiones predominaron las mujeres fundamentalmente en la proliferación fibrointimal (84,4 %).

La clasificación de la NL no mostró diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes con predominio de la clase IV (42,4 % entre 30 y 40 años), seguida de la clase V (42,9 % el grupo de 19 a 29 años).

Tampoco se comprobaron diferencias significativas en cuanto al sexo en la clasificación de la NL, con predominio del sexo femenino en todas las clases; fundamentalmente en las clases IV (78,8 %) y V (81,0 %).

Aunque la clase IV resultó la más frecuente, seguida de la V, en los pacientes con engrosamiento de la media se observó igual distribución de las clases IV, V y VI (28,6 %) lo cual resultó estadísticamente significativo. Mientras que los pacientes que presentaron proliferación fibrointimal conjuntamente con engrosamiento de la media (ambas lesiones) clasificaron mayormente con clase V (42,9 %) de manera significativa. Los pacientes con proliferación fibrointimal y aquellos con arterioloesclerosis, no difirieron significativamente en cuanto a la clasificación de la nefritis lúpica ( $p > 0,05$ ).

La presencia de factores de riesgo cardiovascular mostró diferencias estadísticamente significativas según el tipo de daño vascular, con notable predominio de las dislipidemias, en todas por encima del 75 %. Le siguió la hipertensión arterial con mayor frecuencia en los pacientes con proliferación fibrointimal (51,1 %); todos los pacientes con arterioloesclerosis presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Los valores medios de la creatinina sérica exhibieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de lesiones vasculares arterioscleróticas, los valores superiores se mostraron en los pacientes con engrosamiento de la media (3,28 mg/dl) los valores promedios más altos de proteinuria de 24 horas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Los valores promedio de creatinina en sangre mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las clases de NL, siendo más elevados en la clase VI con 3,62 mg/dl seguida de la clase IV (1,69 mg/dl) y la III (1,33

mg/dl). La proteinuria de 24 horas, tuvo media de 7,01 g en los pacientes clasificados como clase I, seguidos de los clasificados como IV (4,59 g) y los más bajos se encontraron en los pacientes con clase VI, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Un porcentaje ligeramente elevado de pacientes con daño vascular tuvieron valores del índice de actividad por encima de 8 puntos, sin diferencias significativas. Solamente los pacientes que presentaron ambas lesiones vasculares arterioscleróticas tuvieron diferencias estadísticamente significativas con 81,0 % de pacientes con índice de actividad menor de 8 puntos.

El índice de cronicidad no tuvo diferencias significativas en cuanto a las lesiones vasculares arterioscleróticas y aunque no fueron mayoría, se observaron elevados porcentajes de pacientes por encima de 4.

Los pacientes con lesiones vasculares arterioescleróticas no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores promedios de creatinina, sin importar los valores del índice de actividad, aunque se observaron los valores superiores en los pacientes con engrosamiento de la media e índice de actividad menor de 8 (2,35 mg/dl).

Los pacientes con proliferación fibrointimal mostraron los valores de creatinina significativamente más elevados, en especial cuando el índice de cronicidad se encontraba entre 4 y 8 (2,36 mg/dl) y en aquellos con más de 8 puntos (2,27 mg/dl). La media de creatinina en los pacientes con engrosamiento de la media fue de 3,27 mg/dl en aquellos con índice de cronicidad inferior a 4, sin diferencias significativas.

## **DISCUSIÓN**

Se considera que hasta en el 50 % de los pacientes con LES, tienen evidencia clínica de NL y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. De hecho, la lesión renal es el predictor más importante de mortalidad en pacientes con LES. Además de las lesiones de glomerulonefritis clásica, la presencia de lesiones microvasculares también puede afectar negativamente el curso de la enfermedad renal. Entre las vasculopatías renales, se pueden encontrar lesiones arterioscleróticas crónicas y no específicas como consecuencia de factores de riesgo cardiovascular o lesiones vasculares previas.<sup>1-3</sup>

Estos resultados coinciden con la escasa bibliografía publicada sobre el tema. Tal es el caso de Descombes<sup>16</sup> y colaboradores, quienes revisaron 169 biopsias renales y encontraron que las lesiones vasculares más frecuentes fueron los cambios escleróticos inespecíficos como el engrosamiento fibrótico de la íntima y arterioesclerosis.

Otro estudio realizado por investigadores argentinos tuvo en cuenta todas las vasculopatías renales asociadas al LES y aunque los depósitos inmunes dentro de las vasculopatías fueron los más frecuentes, se evidenció arteriosclerosis en el 50 % de los casos estudiados.<sup>14</sup>

En el estudio de Anaya<sup>17</sup> y colaboradores en los 236 pacientes con nefritis lúpica predominó el sexo femenino en la tercera década de vida. Ding<sup>18</sup> y

colaboradores estudiaron mediante biopsia a 41 pacientes con nefritis lúpica entre los años 2008 y 2014, encontrando un predominio femenino (30 mujeres) y una edad media de  $41,1 \pm 8,4$  años. Igualmente, Velásquez-Franco<sup>15</sup> y colaboradores, encontraron 110 mujeres (83 %) en la muestra de 132 pacientes colombianos estudiados entre enero de 2004 y diciembre de 2012, cuya mediana de edad fue 34 años con rango intercuartílico (19–37).

En el estudio histopatológico llevado a cabo por Ding<sup>18</sup> y colaboradores, la arteria renal de los pacientes mostró paredes vasculares engrosadas, íntima engrosada/dañada y túnica media vasorum engrosada, adicionalmente los pacientes con NL clase IV y clase V exhibieron engrosamiento vascular renal. En particular, las muestras de los pacientes con NL clase II tenían una íntima relativamente intacta. Las muestras de los pacientes con NL de clase III y III + V mostraron daño parcial de la íntima, tunicas media vasorum engrosadas irregularmente y se observó proliferación de células endoteliales en las regiones intactas de la íntima. Las muestras de pacientes con NL de clase IV y IV + V mostraron daño severo de la íntima vascular y túnica media vasorum engrosada, así como proliferación en forma de huso de las células musculares lisas, y se observaron células endoteliales exfoliadas dentro de los vasos provocando estrechamiento de los vasos. Estos resultados coinciden con los de esta serie donde las clases IV y V presentaron con mayor frecuencia lesiones vasculares arterioscleróticas; mientras las clases I, II y VI tuvieron mayor integridad vascular al estudio histopatológico.<sup>18</sup>

En ese mismo estudio, la gravedad de los daños arteriales del riñón se clasificó dependiendo del grado de afectación de la íntima. Las arterias renales con íntima intacta, en pacientes con NL clase II, se clasificó como leve; las arterias renales con daños parciales de la íntima, en pacientes con NL clase III y III + IV, se clasificó como moderada; y las arterias renales con íntima exfoliada, en pacientes con clase IV y IV + V, se clasificó como severa. Las proporciones del grosor vascular / diámetro externo para todos los pacientes fueron superiores a 0,5, lo que indica engrosamiento vascular. El análisis de varianza de los datos sugirió una diferencia significativa entre las proporciones de la pared vascular / diámetro externo entre el grupo moderado y severo ( $p < 0,05$ ), y la prueba t sugirió una diferencia significativa entre las proporciones del grosor de la íntima / diámetro vascular entre los grupos leve y severo ( $p < 0,05$ ). El coeficiente de correlación de la proporción entre el grosor vascular / diámetro externo y el daño glomerular fue  $r = 0,329$ ,  $p < 0,05$ ; mientras el coeficiente de correlación de esta proporción y el daño intersticial renal fue  $r = 0,360$ ,  $p < 0,05$ .<sup>18</sup>

Ya en el año 2015, un equipo de trabajo chino afirmó en su artículo que la inclusión de las lesiones vasculares de la clasificación de NL de la ISN/RPS mejora las predicciones de la evolución renal, haciendo especial énfasis en las lesiones arterioscleróticas.<sup>19</sup>

Si bien hay estudios que demuestran que el daño glomerular y la clasificación de gravedad de NL se correlacionan positivamente, esto se debe a que la clasificación actual de NL se basaba fundamentalmente en los grados de daño del glomerular. El daño vascular renal observado en pacientes con NL puede ser causado por la proliferación de la íntima, o por el engrosamiento de la media

como resultado de lesión vascular. Además, se ha encontrado que el daño vascular se correlaciona significativamente con el pronóstico de NL. El presente estudio también reveló que las principales lesiones vasculares detectadas fueron la proliferación fibrointimal y el engrosamiento de la media, lo cual condujo a mayor daño de la íntima, resultando en pérdida de la integridad vascular. La integridad vascular reducida es incapaz de mantener las funciones fisiológicas normales.<sup>12,16,20-22</sup>

La presencia de factores de riesgo cardiovascular, constituyen predictores de la génesis y evolución de la arteriosclerosis, lo cual representa un peligro letal para el paciente con NL, con una reconocida predisposición inmunológica y sistémica a las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares originadas por los cambios vasculares que provoca la arteriosclerosis. En el presente estudio se comprobó un elevado número de pacientes hipertensos y de hipertensión arterial asociada a diabetes mellitus. Así mismo la dislipidemia constituyó el factor de riesgo que más se asoció a las lesiones vasculares arterioscleróticas estudiadas. Resultó llamativo el escaso número de pacientes con lesiones vasculares sin factores de riesgo cardiovascular de los seleccionados en esta investigación, por tanto se debe tener presente que pudieran existir otros factores de riesgo asociados como el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad, etc.

Un estudio realizado por investigadores argentinos concluyó que las vasculopatías asociadas al LES habitualmente se acompañan de hipertensión arterial así como insuficiencia renal y representan un factor de riesgo adicional, por lo que los autores consideran importante su reconocimiento y grado de severidad como otro indicador pronóstico en la NL.<sup>12</sup>

Coincidiendo con los resultados de esta serie, otros estudios reportan elevados porcentajes de factores de riesgo cardiovascular. Galindo Izquierdo<sup>23</sup> y colaboradores encontraron en su estudio que 396 pacientes (38,6 %) eran hipertensos. El 26 % de los pacientes tenía antecedentes de HTA en el estudio colombiano de Anaya<sup>17</sup>.

En los pacientes del presente estudio se observó el patrón lúpico relacionado con las dislipidemias. En un estudio realizado en Colombia se encontró que el 48,4% de la población adulta presenta hipoalfalipoproteinemia, el 42,3% hipertrigliceridemia y el 27,1% hipercolesterolemia.<sup>24</sup>

La hipercolesterolemia encontrada en la población estudiada fue mayor que la reportada en la población en general, esto puede deberse a que esta población La dislipidemia en la población estudiada fue mayor a la encontrada por Anaya<sup>17</sup> y colaboradores en Colombia (18,1%).

De manera similar a los pacientes con diabetes mellitus, los pacientes con LES tienen características correspondientes a arteriosclerosis, las cuales pueden aparecer temprano en el curso de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes enfrentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Los niveles anormales de lípidos y lipoproteínas frecuentes en el LES pueden desempeñar un papel clave en la génesis y

desarrollo de la arteriosclerosis como demuestra el estudio de Atehortúa<sup>26</sup> y colaboradores, cuyos pacientes con LES activo tenían niveles más altos de colesterol y triglicéridos, junto con niveles más bajos de lipoproteínas de alta densidad. Aunque no fue objetivo del presente estudio, se conoce que el aumento de la disfunción endotelial también puede desempeñar un papel importante y se asocia con el grosor íntima-media de las arterias, un marcador temprano de arteriosclerosis. Los autoanticuerpos también aceleran el daño cardíaco, ya que el depósito de inmunoglobulinas y complemento C3 en el pericardio puede provocar cambios inflamatorios en el corazón.

Las quimioterapias como la ciclofosfamida pueden también contribuir al desarrollo de la enfermedad arterioesclerótica. Además, otras investigaciones han demostrado que los marcadores genéticos pueden favorecer algunas complicaciones específicas del LES.<sup>27</sup>

Batún Garrido<sup>28</sup> y colaboradores encontraron que los factores de riesgo tradicionales que predominaron en su muestra fueron, por orden de frecuencia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y obesidad. Un 68,6% de los pacientes estudiados presentó dislipidemia.

Por otro lado, cada vez existe evidencia más sólida del efecto perjudicial a largo plazo asociado al uso continuado de glucocorticoides. Diferentes estudios han observado una asociación de la duración y la dosis acumulada de esteroides con la incidencia de aterosclerosis. Dosis de prednisona mayores de 10 mg/día se asocian de forma independiente con el desarrollo de hipercolesterolemia en pacientes con LES. Por este motivo, es recomendable la reducción de las dosis de esteroides, especialmente en la inducción, e incluso su suspensión completa una vez superado el brote lúpico.<sup>29</sup>

Son pocos los estudios que asocian la presencia de lesiones vasculares con la función renal.

Otros estudios reportan valores elevados como es el realizado por Galindo Izquierdo<sup>23</sup> y colaboradores, quienes encontraron que el 94,7 % tenía proteínas elevadas en la orina de 24 horas: con media 2,5 g (IC 95%: 1,2 - 4,4); mientras la creatinina sérica alcanzó valores de 0,9 mg/dl (IC 95%: 0,7 - 1,3); inferiores a los encontrados en el presente estudio.

En el área de la investigación clínica, múltiples estudios sugieren que el grado de nefritis intersticial y atrofia tubular guardan relación con los niveles de creatinina plasmática al momento de la biopsia y más aún con el riesgo de desarrollar subsecuentemente injuria renal aguda y enfermedad renal crónica. La proteinuria es la característica más constante en lo que refiere a las manifestaciones de la NL. En algunas series la proteinuria está presente en el 100% de los pacientes. En el presente estudio, los valores promedio de creatinina en sangre resultaron más elevados en los pacientes con NL clase VI seguidos por los de clase IV y III; mientras la proteinuria de 24 horas fue más elevada en los pacientes clasificados como clase I, seguidos de los clasificados como IV.

Se ha comprobado que aquellos pacientes con extenso compromiso túbulo-intersticial, tienen mayor probabilidad de progresión al daño renal crónico. La elevación de los valores de creatinina al momento del inicio del tratamiento, así como los niveles elevados de proteinuria, son factores que se vinculan a progresión de la enfermedad renal en los pacientes lúpicos.<sup>30</sup>

Ding<sup>18</sup> y colaboradores, encontró que el 53,7 % de los pacientes con NL tenían proteinuria al estudio de 24 horas, con media de  $3,4 \pm 0,7$  g, mientras que los pacientes colombianos del estudio de Velásquez-Franco<sup>15</sup> y colaboradores, tuvieron mediana de creatinina sérica de 0,9 mg/dL (IC 95%: 0,7–1,3) y se observó proteinuria en 105 individuos (80%) con valores medios de 2450 mg (IC 95%: 813–4995).

En cuanto al índice de actividad, se debe destacar que entre los pacientes con lesiones vasculares arterioscleróticas, un número importante presentaron valores superiores a los 8 puntos, mientras que el índice de cronicidad estuvo por encima de 4 puntos en cerca de la mitad de los pacientes con estas lesiones, aunque ninguno fue estadísticamente significativo; esto pudiera resultar preocupante ya que aunque las alteraciones incluidas dentro del índice de actividad son potencialmente tratables, a diferencia de las crónicas, que representan daño irreversible, ambas se pueden considerar factores pronósticos de la función renal dependiendo de los hallazgos histológicos. El primero traduce inflamación aguda susceptible de ser modificada con el tratamiento, mientras que el segundo indica cicatrización y daño irreversible.

En un estudio colombiano llevado a cabo por Batún Garrido<sup>28</sup> y colaboradores, el índice de actividad de la enfermedad se asoció con mayor riesgo cardiovascular. Los autores plantearon que un incremento de 6 puntos en el índice de actividad durante un año se correlaciona con un aumento del 5% del riesgo cardiovascular. Se ha encontrado relación positiva que indica que mayor hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia genera mayor índice de actividad.

Otro estudio, también en pacientes con NL colombianos, encontró una mediana de los índices de actividad y cronicidad de 5 (rango intercuartílico: 1.3–9) y 1 (rango intercuartílico: 0–3), respectivamente, algo inferiores a los hallados en la presente investigación. Al evaluar la relación entre las variables clínicas con la actividad y los índices de cronicidad, se encontraron correlaciones positivas entre el índice de actividad con los valores de creatinina sérica (Rho de Spearman: 0,40; IC 95%: 0,25–0,55;  $p < 0,0001$ ) y proteinuria de 24 h (Rho de Spearman: 0,37; IC 95%: 0,18–0,55;  $p < 0,0001$ ).<sup>15</sup>

En general, se acepta que un porcentaje alto de índices de actividad en la biopsia indica persistencia y agudización de la afectación renal, así como un signo de predicción hacia la insuficiencia renal sobre todo cuando la proliferación extracapilar y la fibrosis intersticial dominan el cuadro histológico.

Finalmente, las diferencias clinicopatológicas halladas entre los pacientes con lesiones vasculares extraglomerulares arterioscleróticas, sugieren la influencia de estas lesiones sobre la expresión clínica y especialmente en el pronóstico, lo

cual hace aconsejable su correcta clasificación y probablemente su inclusión dentro de los parámetros a estudiar en la NL.

## **CONCLUSIONES.**

1. La presencia de lesiones vasculares arterioscleróticas extraglomerulares mostró aumento de la frecuencia a mayor edad sin asociación con el sexo.
2. La presencia de engrosamiento de la media y su combinación con proliferación fibrointimal se relacionó con las clases IV y V de la nefritis lúpica sin relación con edad y sexo.
3. Los factores de riesgo cardiovasculares se asociaron a la presencia de lesiones vasculares siendo las dislipidemias y la hipertensión arterial los más frecuentes.
4. Los indicadores de laboratorio relacionados con la función renal mostraron mayor afectación en la proliferación fibrointimal y el engrosamiento de la media, con índices de actividad bajos indicando lesión renal aguda potencialmente reversible pero sin asociación entre ellas, no así el índice de cronicidad que sí mostró asociación con valores significativamente altos cuando existía proliferación fibrointimal indicando cicatrización y daño renal irreversible con deterioro de la función en la NL.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Crow MK. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Tenth ed. Londres: Editor Elsevier Inc; 2017.128-144 p.
2. Chávez Guillén AV, Fernández Rodríguez ML. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica. *Medicine*. 2019;12(82):4849-52.
3. Acosta-Colmán MI, Avila-Pedretti G, Aquino-Valdovinos AM, Rojas E, Losanto J, Acosta ME et al . Eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2017 Apr [citado 29 Sep 2019] ; 15( 1 ): 80-87. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282017000100080&lng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282017000100080&lng=es).
4. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Barahona Jorge RA, Jiménez Paneque R, Hernández Castro J. Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* [Internet]. 2008 Ene-Feb [citado 17 Ago 2019];4(1):13-8. Disponible en: [www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/S1699258X0871790X/S300/](http://www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/S1699258X0871790X/S300/)
5. Balcells M. El estudio Framingham. *Neurosciences and History*. 2016 [citado 17 Sep 2019]; 4(1): 43-46. Disponible en: [http://nah.sen.es/vmfiles/abstract/NAHV4N1201643\\_46ES.pdf](http://nah.sen.es/vmfiles/abstract/NAHV4N1201643_46ES.pdf)

6. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmunity Reviews*[Internet]. 2016 [citado 29 Sep 2019]; 15(1): 16-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997215001822>
7. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* [Internet]. 2013 Jan [citado 2019 Ago 17];83(4):715-23. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)55783-9/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55783-9/pdf)
8. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun*[Internet]. 2017 Aug [citado 29 Sep 2019];82:1-12. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117303797>
9. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*[Internet]. 2018 Sep [citado 29 Sep 2019];30(5):441-448. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2018/09000/Cardiovascular\\_disease\\_in\\_systemic\\_lupus.2.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2018/09000/Cardiovascular_disease_in_systemic_lupus.2.aspx)
10. Satish S, Deka P, Shetty MS. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system. *J Lab Physicians* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 29 Sep 2019];9(3):149-155. Disponible en: <http://www.jlponline.org/article.asp?issn=0974-2727;year=2017;volume=9;issue=3;page=149;epage=155;aulast=Satish>
11. Chow TK, Looi LM, Cheah PL. A comparison of 1995 WHO classification with 2003 ISN/RPS classification of lupus nephritis: a single centre observation. *Malays J Pathol*[Internet]. 2015 Dec [citado 29 Sep 2019];37(3):239-46. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2015/v37n3/lupus-nephritis.pdf>
12. Weening JJ, D'Agati DV, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Feb [citado 17 Ago 2019];15(2):241-250. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/15/2/241.full.pdf+html>
13. Navarro M, Acevedo Y, Castillo A, López M, Ruíz M, Bofelli C, et al. Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con Lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2014 Ene-Jun [citado 17 Ago 2019];12(1):11-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3757/375740254003.pdf>
14. Subils G, Alba P, Gobbi C, Astesana P, Babini A, Albiero P. El rol de la biopsia repetida en pacientes con nefritis lúpica. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*[Internet]. 2014 [citado 29 Sep 2019]; 71(4):165-170. Disponible en: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/rfcm/article/view/6465/5828>

15. Velásquez-Franco CJ, Colina Vargas YA, Correa Pérez S, Osorio Ospina F, Tamayo Correa M, Madrid Vargas J, et al. Relación clinicopatológica en pacientes colombianos con nefritis lúpica. Rev Colomb Reumatol[Internet]. 2017 [citado 29 Sep 2019];24(4):211-218. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374/articulo-clinicopathological-relationship-in-colombian-patients/S0121812317301068>
16. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. Medicine [Internet].1997.[citado 17 Ago 2019];76(5):355-368. Disponible en:[https://www.researchgate.net/profile/Eric\\_Descombes2/publication/13876263\\_Renal\\_Vascular\\_Lesions\\_in\\_Lupus\\_Nephritis/links/5a6612674585158bca5442b6/Renal-Vascular-Lesions-in-Lupus-Nephritis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eric_Descombes2/publication/13876263_Renal_Vascular_Lesions_in_Lupus_Nephritis/links/5a6612674585158bca5442b6/Renal-Vascular-Lesions-in-Lupus-Nephritis.pdf)
17. Anaya JM, Cañas C, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Tobón GJ, Herrera-Díaz C, et al. Lupus nephritis in Colombians: contrasts and comparisons with other populations. Clin Rev Allergy Immunol[Internet]. 2011 Jun [citado 29 Sep 2019];40(3):199-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287296>
18. Ding Y, Liao W, Yi Z, Xiang W, He X. Association of miRNA-145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis. Int J Clin Exp Pathol[Internet]. 2015 Oct 1 [citado 29 Sep 2019];8(10):12646-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680399/>
19. Wen J, Chen J, Ji SM, Cheng D, Liu ZH. Evaluation of vascular lesions using circulating endothelial cells in renal transplant patients. Clin Transplant. 2012;26(1):E344-50.
20. Austin HA, 3rd Muenz LR, Joyce KM. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med [Internet]. 1983 [citado 29 Sep 2019]; 75(1): 382-391. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(83\)90338-8/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(83)90338-8/pdf)
21. Vives Iglesias AE, Noda Ortega L. Fallo renal en un paciente con lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2019];28(3):309-320. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v28n3/mgi10312.pdf>
22. Polanco Flores NA, Soto Abraham MV, Rodríguez Castellanos FE. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2013 [citado 13 Sept 2019];20(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-81232013000200002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-81232013000200002&script=sci_arttext&tlng=pt)

23. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A; RELESSER Group, from Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar [citado 29 Sep 2019];95(9):e2891. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/03010/Characterization\\_of\\_Patients\\_With\\_Lupus\\_Nephritis.32.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/03010/Characterization_of_Patients_With_Lupus_Nephritis.32.aspx)
24. Aguilar C, Gómez F, Lerman I, Vázquez C, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2004;12(1):7-41.
25. Wijaya LK, Kasjmir YI, Sukmana N, Subekti I, Prihartono J. The proportion of dyslipidemia in systemic lupus erythematosus patient and distribution or correlated factors. *Acta Med Indones*. 2005;37(1):132-44.
26. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez G, Muñoz-Vahos CH, Vanegas-García A, Posada-Duque RA, et al. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 23 [citado 29 Sep 2019];21(1):34. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1796-4>
27. Kreps A, Paltoo K, McFarlane I. Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Med Case Rep*[Internet]. 2018; 6(9): 180-183. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286042/>
28. Batún Garrido JA, Radillo Alba HA, Hernández Núñez E. Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*[Internet]. October-December 2016 [citado 29 Sep 2019]; 23(4):242-249. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812316300299>
29. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol*[Internet]. 2016 Sep [citado 29 Sep 2019];28(5):468-76. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2016/09000/Update\\_on\\_cardiovascular\\_disease\\_in\\_lupus.4.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2016/09000/Update_on_cardiovascular_disease_in_lupus.4.aspx)
30. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*[Internet]. 2015 [citado 29 Sep 2019]; 26(12):2938-2946. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657848/>