

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA

TESIS

Nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, un
factor de riesgo en la sobrevida libre de enfermedad renal en
pacientes con nefropatía lúpica

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Derikah Tatiana González Pérez

ASESORES

Dra. María del Carmen Hernández Quiroz

Dra. Gabriela Medina García

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dra. Magdalena Sánchez Uribe



México, DF. 2010



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.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

*JEFE DE LA DIVISIÓN DE
EDUCACIÓN EN SALUD*

DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS

*TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE REUMATOLOGÍA*

DRA. DERIKAH TATIANA GONZÁLEZ PÉREZ

*RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE
REUMATOLOGÍA*

REGISTRO DE PROTOCOLO No. R-2009-3501-73

INDICE

Resumen	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	10
Resultados	13
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Referencias.....	27
Anexos	33

RESUMEN

TITULO. Nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, un factor de riesgo en la sobrevida libre de enfermedad renal en pacientes con nefropatía lúpica.

OBJETIVO. Determinar si la presencia de nefropatía por Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (NSAAF) representa un factor de riesgo en la sobrevida libre de enfermedad renal en los pacientes con nefropatía lúpica (NL).

MATERIAL Y METODOS. Se eligieron pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica que se realizaron biopsia renal en el periodo de enero del 2000 a junio del 2007, con y sin datos histopatológicos de NSAAF que alcanzaron la remisión total. Se dividieron en dos grupos: 1) pacientes con NL y 2) pacientes con NL con datos histológicos de nefropatía por SAAF, según el reporte de patología. Se realizó revisión de expedientes, se registró la evolución de la afección renal por un mínimo de dos años y se hizo la comparación entre ambos grupos.

RESULTADOS. Se obtuvo una frecuencia de NSAAF de un 5.2% en pacientes con NL. Se reportó hipertensión arterial en 60% del total y en 50% de los pacientes con NSAAF. Los hallazgos histopatológicos de NSAAF fueron: MAT 16.67%, HFI en 100%, atrofia tubular en 83.33%, fibrosis intersticial en 66.67% y esclerosis glomerular global en 50%. Se encontró la presencia de SAAF asociado a NL en 22.6% y positividad para anticuerpos antifosfolípidos en 19.1% del total. La media de recaída posterior a la remisión fue de 1049 días en pacientes con NL y NSAAF contra 1353 días en pacientes solo con NL, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES. Existe una tendencia a que la NSAAF condicione una recaída más temprana de la NL. La lesión histopatológica de NSAAF más frecuente fue la HFI.

PALABRAS CLAVE. Nefropatía Lúpica, nefropatía en Síndrome por Anticuerpos Antifosfolípidos, remisión total y recaída renal.

SUMMARY

TITLE. Antiphospholipid syndrome nephropathy, a risk factor in survival free of renal disease in patients with lupus nephritis.

OBJECTIVE. To determine whether the presence of antiphospholipid syndrome nephropathy (ASN) is a risk factor in survival free of renal disease in patients with lupus nephritis (LN).

MATERIAL AND METHODS. We chose patients with lupus nephropathy, which had a renal biopsy performed in the period from January 2000 to June 2007, with and without histopathological data of ASN and who had achieved complete remission. They were divided into two groups: Group 1: LN patients, Group 2: LN + ASN patients, according to pathology report. Chart review was performed and the evolution of renal involvement was recorded for at least two years. The comparison between the groups was made.

RESULTS: A 5.2% frequency of ASN was found in patients with LN. Hypertension was reported in 60% of the total and in 50% of the patients with ASN. The histopathological findings of ASN were: Thrombotic microangiopathy (TMA) in 16.67%, fibrous intimal hyperplasia (FIH) in 100%, tubular atrophy in 83.33%, interstitial fibrosis in 66.67% and global glomerular sclerosis in 50%. APS was associated to LN in 22.6% of the patients and 19.1% were positive for antiphospholipid antibodies. The mean days for relapse after remission was of 1049 in patients with LN and ASN versus 1353 days in patients only with LN, however the difference was not statistically significant.

CONCLUSIONS: There is a trend for ASN to present an earlier relapse of LN. The most frequent histopathological finding was FIH.

KEYWORDS. Lupus nephropathy, Antiphospholipid syndrome nephropathy, complete renal remission and relapse.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, caracterizada por alteraciones inmunológicas, como pérdida de la autotolerancia, activación de linfocitos B y producción de múltiples autoanticuerpos así como el involucro a varios órganos y tejidos. La presentación, curso y pronóstico son variables y se caracteriza por remisiones y recaídas ^{1,2}.

La relación mujer: hombre varía desde 3:1 en la pubertad, 9-12:1 en edad reproductiva y de 3:1 después de la menopausia ³. La incidencia en la población adulta se reporta desde 1.9 a 5.6 por 100,000 habitantes; en mujeres blancas de 3.5-4.6 y en hombres blancos de 0.4-0.6; en comparación con hombres africanos de 0.7 y mujeres africanas de 9.2. Las etnias más afectadas son los hispanos, negros, americanos nativos y asiáticos ^{4,5}.

Las manifestaciones clínicas son diversas abarcando casi todos los órganos y sistemas. Los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) se publicaron en 1982 con una revisión y modificación en 1997. Entre los cuales se incluye el relacionado a afección renal ⁶ (ANEXO 1).

El involucro a nivel renal es una de las manifestaciones más comunes y al mismo tiempo con lleva a complicaciones más serias, considerado como afección a órgano mayor, se llega a reportar hasta en un 60% de los pacientes durante su evolución ⁷.

El pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado favorablemente en las últimas décadas, con una sobrevida a 5 años de más del 90% en los años 90's. Así también existe una mejoría en la sobrevida respecto a la nefropatía lúpica (NL) incrementándose de un 50% en los años 1960's a 80% en 1990's ⁸.

Existe diferencia en la forma de presentación de la NL respecto al género, siendo más severa en pacientes hombres que en mujeres ⁸⁻¹¹.

En el espectro clínico del involucro renal se reporta la proteinuria como característica predominante (100%), además de hematuria microscópica (80%), síndrome nefrótico (45-65%), alteraciones tubulares (60-80%), hipertensión (15-50%), disminución de la función renal (40-80%), nefropatía silente (hasta de 97.6% asociada a nefropatía clase II) ^{7,12,13} y enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos la cual es descrita morfológicamente de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificada en 1995 ¹⁴ y según la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad Renal de Patología (ISN/RPS) del 2003 ¹⁵ (ANEXO 2).

La realización de la Biopsia Renal se considera un método esencial para establecer el diagnóstico, pronóstico y como guía de tratamiento. Las formas glomerulares más severas se correlacionan con formas clínicas severas ¹⁶.

El tratamiento de la NL debe individualizarse, pero en general en adultos es el esquema NIH el que se aplica, incluye terapia de inducción a la remisión y de mantenimiento ¹⁷.

El pronóstico de los pacientes con NL, se relaciona con la clase de glomerulonefritis (GMN) reportada en la biopsia; hasta 82% tiene una sobrevida a 5 años en una clase IV y de un 10-15% de los pacientes llegan a un estado de falla renal terminal, siendo ésta y la presencia de infecciones, las principales causas de muerte, además de la aterotrombosis asociada a riesgo cardiovascular ⁷. Otros factores de riesgo independientes asociados a mal pronóstico son: la duración de los síntomas de NL > 6 meses previos a la biopsia (HR 9.3), creatinina sérica > 140 micromol/l (HR 5.6), GMN proliferativa difusa (endocapilar y extracapilar) (HR 8.9) y atrofia tubular (HR 3.1) ¹⁸.

Entre los factores predictivos de remisión en la NL se ha estimado una función estable después de 4 semanas de tratamiento, la presencia de bajo índice de cronicidad, la raza blanca, nivel de proteinuria baja y nivel sérico de creatinina al inicio de la NL ¹⁹. Así también entre los predictores de daño a órganos y sistemas en pacientes chinos se

encontró la presencia de lesiones discoides, enfermedad del sistema nervioso central ²⁰, convulsiones, alopecia, involucro pleural, enfermedad renal y la presencia de ésta última representó por sí misma un factor de riesgo independiente ²¹.

Respecto a los factores predictivos de enfermedad renal terminal en los pacientes con NL se han reportado: la presencia de niveles altos de creatinina sérica, fracaso para alcanzar la remisión y presencia de anti-Ro ¹⁹.

La presencia de NL se ha asociado de manera independientemente a muerte en un tiempo corto de evolución (HR 1.65) ²². Otros factores reportados predictores de mortalidad en pacientes con LES son la presencia de trombocitopenia (OR 45.4), dosis altas de esteroide ²⁰ y la presencia de infecciones ²¹.

Entre las enfermedades autoinmunes asociadas a LES que influyen en una disminución de la supervivencia de éstos pacientes, se describe la presencia de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) ²³, con reportes de una supervivencia menor a 15 años comparado con pacientes sin SAAF asociado (65% vs 90%) ²⁴.

La presencia del SAAF se describe por primera vez en 1982 por el Dr. Graham Hughes, clínicamente se caracterizaba por trombosis tanto arterial como venosa, con enfermedad neurológica, hipertensión pulmonar, lívedo reticularis, trombocitopenia ocasional y pérdidas fetales recurrentes con la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) ²⁵.

Los criterios de clasificación de SAAF son los de Sapporo publicados en 1999 con una revisión de los mismos en el 2006 y que abarca aspectos clínicos y de laboratorio, entre los clínicos los relacionados a trombosis vascular, morbilidad en el embarazo y presencia de aFL ²⁶ (ANEXO 3).

Los aFL son detectados en un 30-40 % de los pacientes con LES, aumentando en un tercio la presencia de eventos tromboticos venosos y arteriales ²⁷. Existen reportes de la asociación de presencia de aFL en pacientes con NL, con un riesgo de 2.2 como

predicador de insuficiencia renal crónica ²⁸. Otros reportes han asociado a pacientes con LES y presencia de aFL, con mayor hipertensión (OR 6.7) que condiciona riesgo de elevación de creatinina (OR 9.6) llevando a mayor frecuencia de atrofia focal cortical (OR 5.8) que condiciona un pobre pronóstico renal ²⁷.

El riñón es uno de los principales órganos blanco afectado en pacientes con SAAF. Hasta hace pocos años, las manifestaciones renales no habían adquirido gran atención. Esto es en parte por su descripción en pacientes con LES y su enfoque respecto a la GMN mediada por inmunocomplejos, además de que los pacientes con SAAF cursan con trombocitopenia e hipertensión, haciendo la biopsia renal un procedimiento de riesgo ^{29, 30}.

Las manifestaciones renales de SAAF pueden resultar de trombosis en cualquier vaso (grandes vasos [arterial y venoso], arterias intraparenquimatosas y arteriolas y capilares glomerulares). Se ha reportado también alteraciones glomerulares como, GMN membranosa, pauci-inmune, nefropatía por IgA, glomeroesclerosis focal y segmentaria, GMN con depósito mesangial de C3 y vasculitis asociada, sin embargo estos últimos aún no están claros ²⁹.

En el espectro de manifestaciones renales por SAAF se incluyen ²⁹⁻³³:

- Hipertensión arterial.
- Lesiones de la arteria renal.
- Trombosis capilar glomerular.
- Infarto /Isquemia cortical.
- Microangiopatía trombótica (MAT).
- Trombosis de vena renal y vena cava inferior.
- Enfermedad renal terminal.

- Disminución de sobrevida de aloinjerto renal.

La nefropatía por SAAF (NSAAF) se describe como una nefropatía vaso-oclusiva de pequeños vasos, caracterizada por lesiones agudas trombóticas en glomérulos y/o arteriolas (Microangiopatía trombótica) y lesiones vasculares crónicas tales como hiperplasia fibrosa de la íntima (HFI) de arteriolas interlobulares, trombo organizado con o sin recanalización y fibrosis arteriolar, y oclusiones arteriulares o atrofia focal cortical (AFC) ^{34(ANEXO 4)}. La definición de NSAAF se describe como la coexistencia de aFL más la detección histológica ²⁶.

Tektonidou et al, reportó en pacientes con nefropatía en SAAF catastrófico lesiones agudas (MAT) en 100%, en SAAF primario un 37% y pacientes con SAAF + LES 34.8%; y lesiones crónicas (HFI y AFC) en porcentaje similar en SAAF catastrófico, SAAF primario y SAAF + LES (en un 60 y 50%, respectivamente, en los 3 grupos) ³⁵.

La prevalencia de NSAAF en biopsias de pacientes con NL se ha reportado hasta en un 32-34% ^{36,39}. En nuestro hospital CMN La Raza se encontró una frecuencia de 10.4% ⁴⁰. La NSAAF se ha asociado a presencia de hipertensión (64%), elevación de creatinina sérica, mayor frecuencia de enfermedad renal (60- 68%) y empeoramiento del pronóstico renal ^{27,36-40}. El SAAF en pacientes con LES se ha correlacionado significativamente con alta mortalidad; y otros factores asociados reportados son: la presencia de actividad de la enfermedad al inicio, trombosis arterial recurrente, trombocitopenia, enfermedad valvular, capilaritis, necrosis digital y nefritis ⁴¹.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda directa, en los registros del servicio de anatomía patológica, de las biopsias renales que se realizaron durante el periodo de enero del 1ero de enero del 2000 hasta 30 de junio del 2007, se seleccionaron los casos solicitados por el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, con diagnóstico de LES según los criterios de ACR 1997, en los cuales el reporte de NL corroborada y estadificada por biopsia renal y que presentaron remisión total de la NL, y se buscó de manera intencionada datos histológicos de presencia de nefropatía por SAAF ^{ANEXO 4,6}. Se excluyeron a los pacientes en los que no se encontró el expediente y/o que este haya estado incompleto así también a los pacientes con lesiones vasculares histológicas debido a otras causas (Esclerosis sistémica, hipertensión arterial maligna, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica, preeclampsia, nefropatía diabética, falla renal postparto, quimioterapia o con tratamiento previo con ciclosporina). Y no se incluyeron a los pacientes con biopsia renal con muestra insuficiente (Menos de 10 glomérulos de los que no se obtenga un diagnóstico preciso, muestra solo con médula renal, ausencia o pocos vasos de mediano calibre, biopsia no concluyente [no diagnóstico específico en el reporte], reporte de otra glomerulopatía asociada)

Se dividieron los pacientes en 2 grupos para su comparación: 1) pacientes con NL y 2) pacientes con NL con datos histológicos de nefropatía por SAAF. En los pacientes con duda diagnóstica de la presencia de nefropatía por SAAF se realizó observación directa al microscopio de las laminillas, con la ayuda de la Dra. Magdalena Sánchez. Posteriormente se realizó la búsqueda de los expedientes de tales pacientes en el archivo clínico del hospital de especialidades y se anotó el seguimiento de los mismos en un

mínimo de 2 años. Los principales datos a obtenerse fueron: fecha de diagnóstico de LES, edad al momento del diagnóstico de NL, fecha de inicio de nefropatía lúpica, fecha de inicio terapia de inducción a la remisión, fecha en que se presentó la remisión total o parcial de la NL, fecha de recaída (si la presentaron), presencia de manifestaciones extra-renales, diagnóstico de SAAF asociado y positividad para anticuerpos antifosfolípidos, así también si durante la evolución los pacientes presentaron insuficiencia renal o muerte.

Con los datos obtenidos se realizó la comparación entre los 2 grupos y se obtuvo la asociación de NSAAF como factor de riesgo en la sobrevida libre de enfermedad renal en pacientes con NL. Así también se buscó la asociación con pacientes con SAAF y/o positividad para aFL con la evolución de NL.

RESULTADOS

De la búsqueda directa de los reportes de patología se obtuvieron 258 pacientes, de los cuales solo se encontraron 124 expedientes y en los que se excluyeron 9 pacientes quedando un total de 115 pacientes a evaluar ^(Gráfico 1). Durante la revisión de laminillas se encontraron 6 pacientes con datos de nefropatía por SAAF (NSAAF), dando un 5.2% de asociación de NSAAF en pacientes con NL. Sin embargo al realizar la búsqueda de los expedientes en el archivo solo se encontraron 4 pacientes, dando un porcentaje final de 3.5% de NSAAF en pacientes con NL ^(Tabla 1). De los 4 pacientes, 2 tenían SAAF y 2 aFL positivos sin SAAF asociado.



Gráfico 1. Pacientes incluidos

Del total de los 115 pacientes con NL, 97 (84.3%) eran mujeres y 18 (15.7) eran hombres. De los pacientes con NSAAF, 5 (83.3 %) eran mujeres y 1 (16.67%) hombre.

El rango de edad de inicio de la NL fue entre 13 y 58 años con una media de 30 años. El tiempo de presentación de la NL desde el diagnóstico de LES reportó un rango de 0 a 33 años con una media de 3.6 años. La frecuencia de presencia de hipertensión arterial en algún momento de la enfermedad fue de un 60% y en los pacientes con NSAAF fue de 50% (2 de 4 pacientes) (Tabla 1).

Total	115 pacientes (100%)
NSAAF	4 (3.5%)
Sin NSAAF	111 (96.5%)
Mujeres	97 (84.3%)
Hombres	18 (15.7%)
Edad de inicio de NL	30 años (13 -58 años)
Tiempo de NL desde diagnóstico de LES	3.6 años (0 a 33 años)
Hipertensión Arterial	69 (60%)
SAAF asociado	26 (22.6%)
aFL positivos sin SAAF	22 (19.1%)

Tabla 1. Datos demográficos

Los hallazgos histopatológicos de NSAAF en los 6 pacientes fueron: MAT 16.67% (1/6), HFI en 100% (6/6, desde 25-100%), atrofia tubular (AT) en 83.33% (5/6 y 2/5 con datos de tiroidización tubular), fibrosis intersticial (FI) en 66.67% (4/6) y esclerosis glomerular global en 50% (3/6) ^{Tabla 2}.

Tipo de lesión	Frecuencia (pacientes)
MAT	16.67% (1/6)
HFI	100% (6/6)
AT	83.33% (5/6)
FI	66.67% (4/6)
EGG	50% (3/6)

Tabla 2. Lesiones histológicas de NSAAF

Respecto a la clase de GMN según la OMS del total de los pacientes, los hallazgos fueron: clase II 24 pacientes (20.9%), clase III 18 pacientes (15.7%), clase IV 52 pacientes (45.2%), clase V 8 pacientes (7%), clase VI 2 pacientes (1.7%) y en las combinaciones clase V+II 8 pacientes (7%) y de la clase V+III 3 pacientes (2.6%) (Tabla

3).

Clase de GMN	Pacientes (%)
Clase I	0
Clase II	24 (20.9%)
Clase III	18 (15.7%)
Clase IV	52 (45.2%)
Clase V	8 (7%)
Clase VI	2 (1.7%)
Clase V+II	8 (7%)
Clase V+III	3 (2.6%)

Tabla 3. Clase de Glomerulonefritis reportada.

Respecto al índice de actividad y cronicidad, éstas solo se realizaron en los pacientes con reporte de GMN clase IV. El índice de actividad se reportó en 43 pacientes correspondiendo éste a leve (de 0 a 8 punto) en un 58.14%, moderado (de 9 a 16 puntos) en un 30.24% y severo (de 17 a 24 puntos) en un 11.62%. El índice de cronicidad se reportó en 43 pacientes correspondiendo ésta a leve (de 0 a 4 puntos) en 62.79%, moderado (de 5 a 8 puntos) en 32.56 % y severo (de 9 a 12 puntos) de 4.65% ^(Tabla 4).

	<i>LEVE</i>	<i>MODERADA</i>	<i>SEVERA</i>
ACTIVIDAD	25 (58.14%)	13 (30.24%)	5 (11.62%)
CRONICIDAD	27 (62.79%)	14 (32.58%)	2 (4.65%)

Tabla 4. Índice de actividad y cronicidad. (Solo en reporte de GMN clase IV)

También se investigó la presencia de diagnóstico de SAAF asociado en los pacientes con NL encontrándose en 26 pacientes correspondiendo a un 22.6%. Y los pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolípidos sin diagnóstico de SAAF, se encontró en 22 pacientes correspondiendo a un 19.1% del total ^(Tabla 1).

Respecto a la presencia de manifestaciones extra-renales documentadas en el expediente en algún momento de la evolución de LES se encontraron: mucocutánea-articular en el 97.4%, hematológica en el 64.3%, serosas en el 24.3%, sistema nervioso central en el 22.6%, sistema nervioso periférico en el 13%, pulmonar en el 6.1%, cardiaco en el 3.5%, ocular en el 5.2% y vasculitis en el 25.2% ^(Tabla 5).

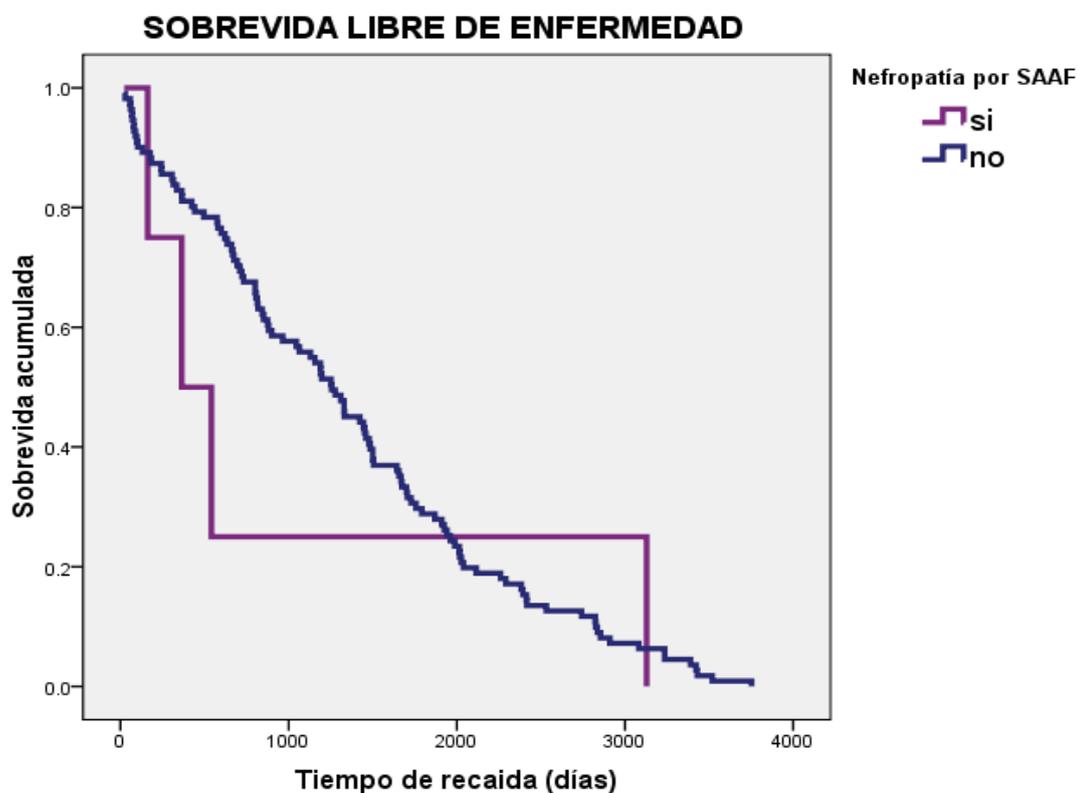
Afección Extra-renal	Pacientes (%)	Manifestación
Mucocutáneo y articular	112 (97.4%)	Fotosensibilidad, eritema malar, úlceras orales, lesiones urticariformes, lupus discoide y lupus cutáneo subagudo. Artralgias, artritis y artropatía de Jaccoud.
Hematológico	74 (64.3%)	Leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, AHAI, PTI y PTT.
Vasculitis	29 (25.2%)	Cutánea, cerebral, retinal, intestinal y urticariante.
Serosas	28 (24.3%)	Derrame pleural, pericárdico, ascitis y pericarditis.
SNC	26 (22.6%)	Crisis convulsivas, psicosis, trastorno de ansiedad y depresivo, mielitis transversa, síndrome desmielinizante.
SNP	15 (13%)	Mononeuritis múltiple, neuropatía craneal, y polineuropatía.
Pulmonar	7 (6.1%)	Neumonitis, hipertensión arterial pulmonar y alveolitis hemorrágica.
Ocular	6 (5.2%)	Uveítis, vasculitis retinal, papilitis y retinopatía.
Cardiaco	4 (3.5%)	Insuficiencia valvular y miopericarditis.

Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones extra-renales.

Al realizar la comparación entre los 2 grupos respecto a la sobrevida libre de enfermedad renal una vez que los pacientes alcanzaron la remisión, se encontró en el grupo de NL sin NSAAF una media de recaída a los 1353.12 días (22-3753, DE 958.58) días y en el grupo de NL con NSAAF una media de recaída a los 1049 días (162-3129, DE 1395.285), ($p= 0.702$) (Tabla 6, Grafico 2).

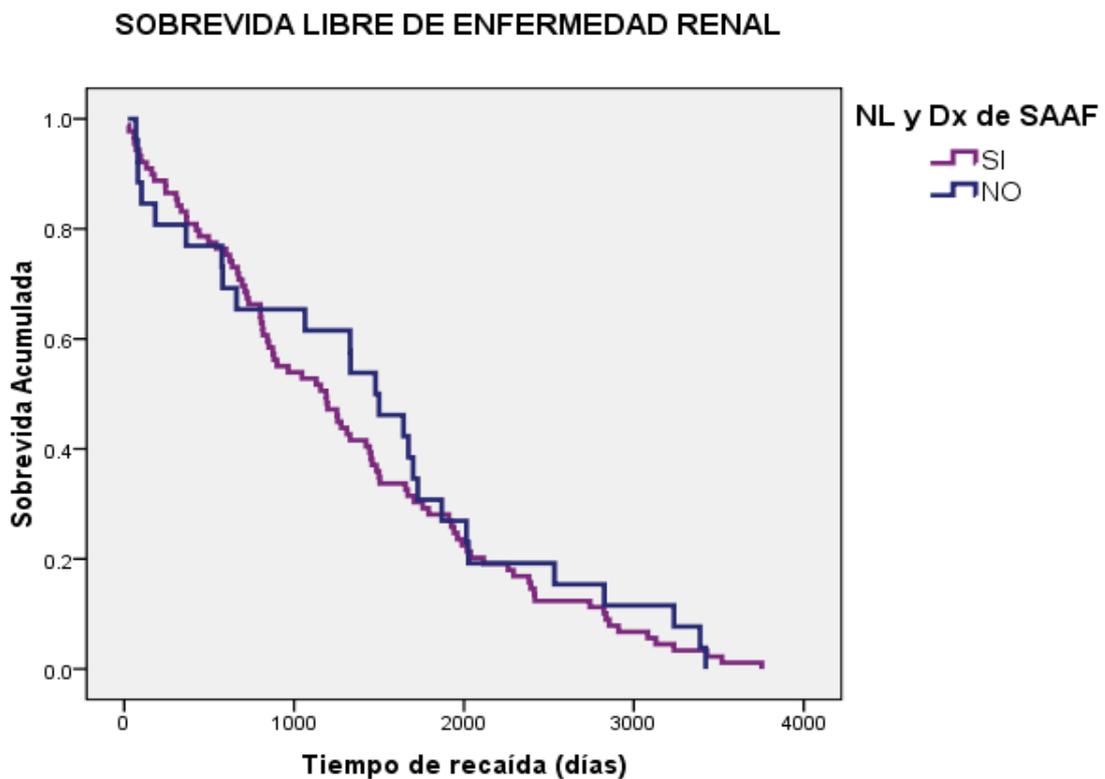
	Pacientes	Media (días)	Rango	Desviación estándar (DE)	P=
NL s/ NSAAF	111	1353.12	22-3753	958.58	0.702
NL c/NSAAF	4	1049	162-3129	1395.285	
NL s/SAAF	89	1313.83	22-3753	949.83	0.623
NL c/SAAF	26	1440.81	69-3423	1049.902	
NL s/aCL	48	1224.791	22-3519	861.626	0.097
NL c/aCL	67	1508.15	89-3753	1091.268	
GMN III-IV					0.001
NL s/NSAAF	67	1277.81	22-3519	914.822	
NL c/NSAAF	3	355.67	162-541	189.637	

Tabla 6. Reporte del tiempo de sobrevida libre de enfermedad renal, presentación de recaída.



Gráfica 2. Pacientes con NL con o sin NSAAF

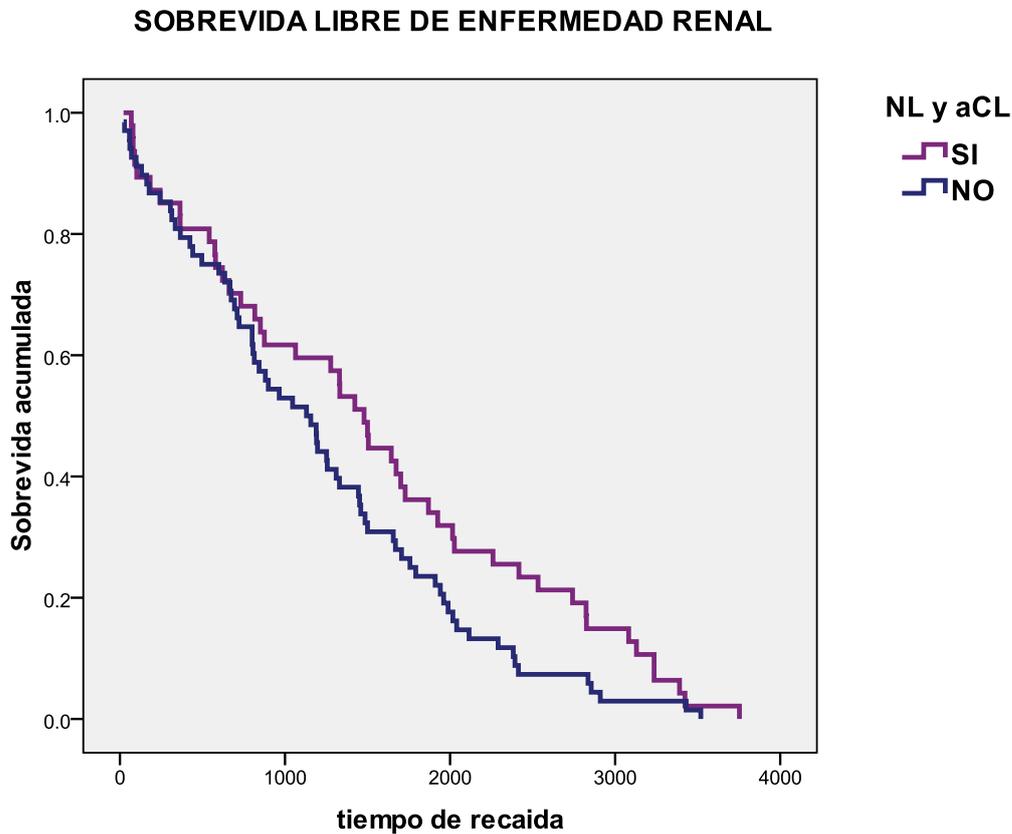
También se hizo un análisis comparativo respecto al tiempo libre de enfermedad renal, evaluándose el tiempo de recaída desde su remisión pero en pacientes con 1) NL sin SAAF asociado y en pacientes con 2) NL y SAAF asociado, encontrándose que los pacientes del grupo 1 una media de recaída a los 1313.83 días (22-3753, DE 949.83); y en el grupo 2 una media de recaída de 1440.81 días (69-3423, DE 1049.902), ($p=0.623$) (Tabla 6, Gráfica 3)



Gráfica 3. Pacientes con NL con y sin SAAF asociado.

Los resultados en el análisis comparativo respecto al tiempo libre de enfermedad renal, evaluándose el tiempo de recaída desde su remisión pero en pacientes con 1) NL sin aCL y en pacientes con 2) NL y aCL asociado, encontrándose que los pacientes del

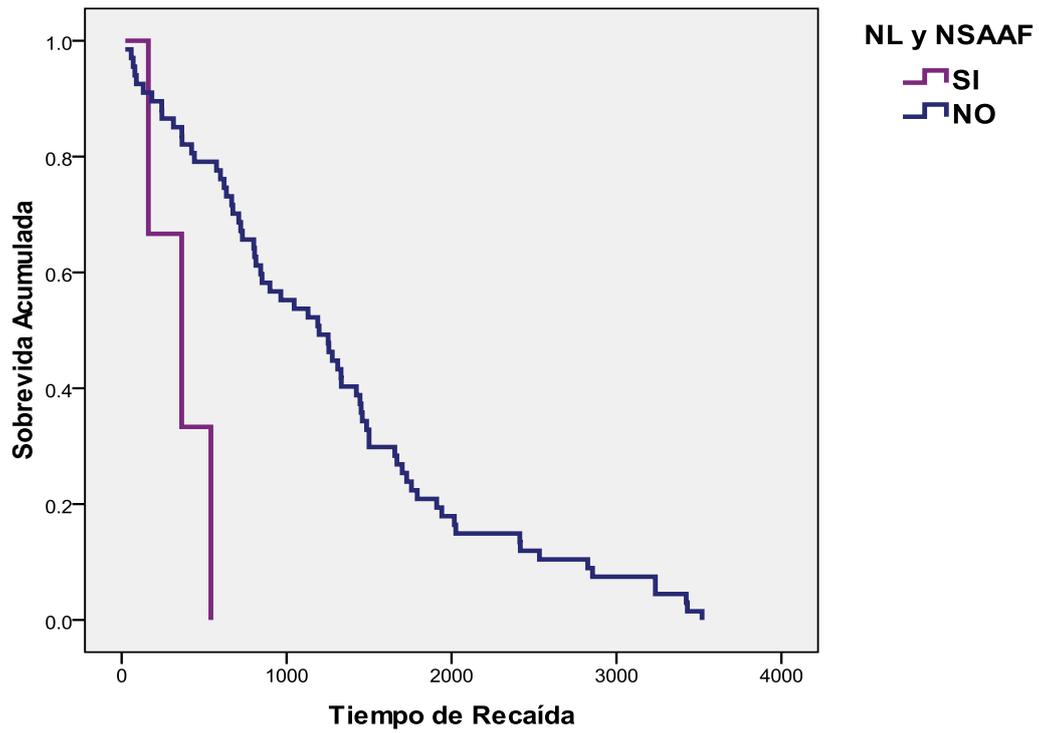
grupo 1 una media de recaída a los 1224.791 días (22-3519, DE 861.626); y en el grupo 2 una media de recaída de 1508.15 días (89-3753, DE 1091.268), ($p=0.067$) (Tabla 6, Grafica 4).



Gráfica 4. Pacientes con NL con y sin positividad para aFL.

Se realizó también un análisis entre los 2 grupos en la clases de GMN de mal pronóstico (III y IV) entre los grupos 1) NL sin NSAAF; y de 2) NL con NSAAF y se encontró que los pacientes del primer grupo presentaban una media de recaída a los 1277.81 días (22-3519, DE 914.822) días; mientras que los del segundo grupo se encontró una media de recaída a los 355.67 días (162-541, DE 189.637), ($p= 0.001$) (Tabla 6, Grafica 5).

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD RENAL GMN III-IV



Gráfica 5. Pacientes con NL y NSAAF en GMN clase III-IV

Se evaluó a los pacientes que presentaron insuficiencia renal crónica (IRC) reportándose en 18 pacientes correspondiendo a un 15.7% del total, y de los cuales solo 1 correspondía al grupo de NSAAF.

DISCUSION

La prevalencia encontrada de NSAAF en pacientes con NL, en nuestro estudio fue de 5.2% (6/115), sin embargo para fines del objetivo, solo se obtuvo el seguimiento de 4 pacientes disminuyendo el porcentaje a 3.5%. Este resultado no es comparable con otros resultados como el de Cheunschon B estudio de Tailandia ³⁶, que se reportó en un 34%, Tektonidou M estudio griego ²⁷, que reportó 39.5% y el realizado en nuestro hospital en que el hallazgo fue de 10.4% ⁴⁰. Las limitaciones de nuestro estudio fueron que la muestra obtenida fue muy pequeña, además de que los reportes histopatológicos de los que se obtuvo la población se analizaron de manera retrospectiva, y que en casi el 50% de la muestra no se encontró el expediente y/o éste se encontraba incompleto. Además de que los criterios para un diagnóstico de NSAAF son estrictos y las lesiones histopatológicas son poco específicas para esta entidad. Así también al realizarse las biopsias éstas no se analizaron de una manera intencionada en búsqueda de esta entidad.

En nuestro estudio se encontró que la lesión histopatológica de NSAAF más frecuente fue la HFI en un 100%, seguida de la AT en 83%, FI en 66%, EG en 50% y solo en 1 paciente (16.67%) se reportó MAT. A diferencia de Cheunschon B estudio de Tailandia ³⁶, en donde también se reportó HFI como la lesión más frecuente pero en un 18.7% y la MAT en un 6.7%. Tektonidou MG en el 2008³⁵, reportó la presencia de MAT en 34.8%, HFI en 65.2%, FI en 34.8%, AT en 52.2% y también el mismo autor en el 2004 ²⁷, reportó la presencia de lesiones agudas y crónicas, incluyendo en las lesiones agudas la MAT la cual se reportó en 23 de 32 pacientes (15.2%) y lesiones crónicas en 31 de 32 pacientes (20.5%) que incluía principalmente la HFI, y la AFC. Daugas ³⁹, encontró en 20 de 36 pacientes (18%) lesiones histológicas agudas de

NSAAF y en 17 de 36 pacientes (15%) lesiones histológicas crónicas de NSAAF. Aunque se considera que la MAT es la mejor lesión y más característica de NSAAF, la apariencia de la misma es similar a las lesiones observadas en otras microangiopatías tal como púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, hipertensión maligna, insuficiencia renal postparto, preeclampsia, nefropatía diabética, y terapia con ciclosporina y quimioterapia. Por lo que debe considerarse el contexto clínico, así como las características de laboratorio, al hacerse el diagnóstico. En este caso desafortunadamente no se encontró el expediente de la paciente con el reporte de MAT.

Respecto a la comparación realizada en nuestro estudio, acerca de la sobrevida libre de enfermedad renal, evaluándose con el tiempo (en días) en que los pacientes presentaban datos de recaída desde que los pacientes alcanzaban la remisión de la nefropatía, el grupo de NL y NSAAF presentó una media de recaída a los 1049 días (2.87 años) mientras que en el grupo de NL sin NSAAF la media de recaída fue de 1353 días (3.7 años), sin embargo la $p= 0.702$, que no resultó significativa probablemente debido al tamaño de la muestra. Aunque no existen estudios que evalúen este objetivo, otra de las variables resultado fue la presencia de IRC la cual de manera general se reportó en 18 pacientes correspondiendo a un 15.7% del total y de los cuales solo 1 tenía NSAAF correspondiendo éste a 5.5%. No hay estudios que evalúen a la presencia de NSAAF como factor de riesgo para una menor sobrevida libre de enfermedad renal evaluando la presencia de recaída, sin embargo Tektonidou ²⁷, reportó mayor frecuencia de hipertensión arterial y elevación de la creatinina pero ninguna asociación con presencia de IRC, enfermedad renal crónica y/o muerte. Al igual que Moss ³⁸, que encontró una mayor frecuencia de ERC en pacientes solo con LES comparado con los que tenían LES y SAAF asociado de un 17% y 5% respectivamente. Daugas ³⁹, encontró que la NSAAF se asoció a una FI más extensa sugiriendo la presencia de esta

lesión un peor pronóstico de la función renal en los pacientes con LES pero no demostró que la NSAAF influyera en una pérdida renal más rápida. Pero a diferencia de Cheunsuchon³⁶, sí encontró una asociación entre la progresión de la ERC y la NSAAF, requiriendo diálisis o trasplante. Con una disminución significativa del tiempo de sobrevida renal en pacientes con NSAAF y LES pero sin correlación comparable con pacientes sin NSAAF. En el estudio realizado en nuestra unidad, Miranda⁴⁰, encontró una clara asociación entre NSAAF y la sobrevida durante 7 años de seguimiento, reportando 52.9% de los pacientes murieron y 3 pacientes presentaron ERC. Nuevamente la limitación de nuestro estudio fue la muestra muy pequeña a comparar al igual que el seguimiento mínimo que se realizó a nuestros pacientes que fue de 2 años.

Aunque no se agregó entre los objetivos se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con LES con presencia de diagnóstico de SAAF y otro análisis comparativo entre pacientes con LES y positividad para aCL, tomando como desenlace la sobrevida libre de enfermedad renal, es decir el tiempo en que los pacientes presentaban la recaída. Los resultados a este análisis fueron contrarios a las publicaciones referentes a este tema, ya que en ambas comparaciones se encontró que los pacientes con LES y con diagnóstico de SAAF y los pacientes con LES y positividad aCL a diferencia de los pacientes con LES sin SAAF y sin aCL positivas, presentaban una recaída más tardía, con una media de recaída de 1440 días (3.9 años) en LES con SAAF asociado vs 1313 días (3.5 años) en pacientes solo con LES, con una $p=0.623$ no significativa; y de 1508 días (4.1 años) en pacientes con LES y aCL positivas vs 1224 días (3.3 años) en pacientes con LES sin aCL con una $p=0.097$, no significativo. Aunque en el análisis la p resultante fue no significativa para ambos grupos, este resultado es sometido a discusión ya que aunque no hay estudios que hayan evaluado la asociación en pacientes con LES y con SAAF asociado y la sola presencia de aCL en relación a la presencia de

recaída, Ruiz-Irastorza ²⁴, encontró una divergencia respecto a la sobrevida acumulada a los 10 y 15 años en pacientes con LES y SAAF vs pacientes con LES sin SAAF asociado, en 80 vs 90% a los 10 años y de 65 vs 90% a los 15 años. Moroni ²⁸, también reportó la asociación de la positividad de aCL con un RR de 2.2 como predictor independiente de IRC. Dado lo contradictorio de nuestros resultados en este aspecto, a lo ya publicado en la literatura, debe ser tomado con reserva, ya que los grupos no eran comparables, hubo muchos factores de confusión como el tipo de inmunosupresor utilizado, tipo de GMN, índice de actividad y cronicidad, tratamiento anticoagulante o antiplaquetario, entre otros. Por lo que sería muy recomendable realizar un estudio que evalué la recaída de manera prospectiva, con mayor número de pacientes, grupos de similares características y con un seguimiento más estrecho.

Otro de los resultados de subanálisis y que valdría la pena realizar un estudio con un análisis estadístico más completo, es el referente al obtenido cuando se evaluó por tipo de GMN. Así también como evaluación de la recaída y tipo de manifestación extrarenal.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, se encontró una tendencia a que la NSAAF condiciona una recaída más rápida de la NL evidenciada por una disminución en la media del tiempo de recaída de los pacientes, sin embargo el resultado no fue estadísticamente significativo, muy probablemente condicionado por la poca cantidad de pacientes incluidos con NSAAF. Se requiere el análisis de un mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

REFERENCIAS

1. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders; 2008
2. Pons-Estel BA, Battagliotti CA. Manifestaciones Clínicas. En Alarcón-Segovia D, Molina J, editors. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. Bogotá Nomus; 2007. p 781-806
3. Sánchez GJ. Epidemiología. En Alarcón-Segovia D, Molina J, editors. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. Bogotá: Nomus; 2007. p 755-763
4. Mc Carty DJ, Manzi S, Medsger TA, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender difference. Arthritis Rheum 1995; 38:1260–70.
5. Bensen SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2007; 33: 471-98.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40:1725.
7. Cameron JS. Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 413–424.
8. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis Lupus. 2005; 14:39-44.
9. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med. 2002; 15; 112:726-9.

10. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999; 8:188-96.
11. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75:124-30.
12. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. 2005; 14:25-30.
13. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, et al. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12:26-30.
14. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: *Renal Disease*, Tokyo, Ikagu- Shoin, 1995, pp 151–179
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 241-50.
16. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14:1-8.
17. Austin HA, Balow JA. Treatment of lupus nephritis. *Sem Nephrol* 2000; 20: 265-376
18. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33:1563-9.
19. Kobert SM, Lewis EJ, Schawartz MM, Reichlin M, Evans J, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:904-14.

20. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:399-406.
21. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009; 18:848-55.
22. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 542-5.
23. Drenkard C, Villa AR, Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994; 21:1067-72.
24. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004; 164:77-82.
25. Khamashta MA. Hughes Syndrome: History. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag; 2000. p 3-7
26. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
27. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2569-79.

28. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:28-36.
29. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32:509-22.
30. Amigo MC, Garcia-Torres. Kidney Disease in Antiphospholipid Syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome.* Great Britain: Springer; 2000. p 70-81
31. D'Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005; 14:45-8.
32. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35:360-7.
33. D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11:52-60.
34. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36:131-40.
35. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol.* 2008; 35:1983-8.
36. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12: 474-80.

37. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 Suppl 6:60-2.
38. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40:863-7.
39. Dugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:42-52.
40. Miranda JM, Jara LJ, Calleja C, Saavedra MA, Bustamante RM, et al. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol Clin.* 2009; 5:209-13
41. Reshetniak TM, Alekberova ZS, Kotel'nikova GP, Aleksandrova EN, Mach ES, et al. Survival and prognostic factors of death risk in antiphospholipid syndrome: results of 8-year follow-up. *Ter Arkh.* 2003;75:46-51
42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM, et al. Lupus Nephritis Collaborative Study Group: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326:1373–1379.
43. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337: 301–307.
44. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. National Kidney Foundation, 2002.

45. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la vigilancia epidemiológica
46. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105-1187

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de ACR para Lupus Eritematoso sistémico⁶

2.1-CRITERIOS CORREGIDOS PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (1997).

CRITERIO	DEFINICION
1. ERUPCION MALAR	Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales
2. ERUPCION DISCOIDE	Erupción eritematosa en parches, con queratosis y oclusión folicular.
3. FOTOSENSIBILIDAD	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar.
4. ULCERAS ORALES	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras.
5. ARTRITIS	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o efusión.
6. SEROSITIS	a. Pleuritis. b. Pericarditis
7. COMPROMISO RENAL	a. Proteinuria persistente > 0.5 g/d o > 3+ b. Cilindros celulares.
8. COMPROMISO NEUROLOGICO	a. Convulsiones. b. Psicosis.
9. COMPROMISO HEMATOLOGICO	a. Anemia hemolítica. b. Leucopenia < 4000 x mm ³ c. Linfopenia < 1500 x mm ³ d. Trombocitopenia < 100.000 x mm ³
10. ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	a. Anticuerpos anti-DNA nativo b. Anticuerpos anti-Sm. c. Anticuerpos anti-fosfolipídicos demostrados por: 1- Anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG o IgM. 2- Anticoagulante lúpico positivo. 3- Serología luética falsamente positiva.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Título anormal de ANA en cualquier momento y en ausencia de drogas conocidas asociadas a LES inducido por drogas.

* Proteinuria persistente mayor de 0.5gr por día (o mas de 3+ en bilastix urinario para albumina) o Cilindros celulares incluyen glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, células tubulares renales o mixtos.

ANEXO 2

Datos histopatológicos de LES según GMN^{17,18}

Tabla II. Clasificación modificada (1982) de la OMS

Tipo I	a) Glomérulos normales (MO, IF, ME) b) Glomérulos normales con MO pero con depósitos en IF y/o ME
Tipo II	Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) a) Mesangio ensanchado y/o hiper celularidad leve (+) b) Hiper celularidad moderada (++)
Tipo III	Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas) a) Con lesiones necrotizantes activas b) Con lesiones activas y esclerosas c) Con lesiones esclerosas
Tipo IV	Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial grave, endocapilar y/o membranoproliferativa, y/o extensos depósitos subendoteliales). Hay depósitos mesangiales siempre y subepiteliales con frecuencia y pueden ser numerosos a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa a) Pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada con lesiones de categoría III (a, b o c)* d) Asociada con lesiones de categoría IV (a, b, c o d)
Tipo VI	Glomeruloesclerosis avanzada

*: Retiradas en la clasificación modificada de 1995.

ANEXO 3

Criterios de Sapporo modificados, 2006 ²⁴

Presencia de 1 criterio clínico + 1 Criterio de Laboratorio

1. Trombosis Vascular
Uno o mas episodios clínicos de trombosis Arterial, Venosa o de pequeños vasos, en algún órgano o tejido. Trombosis debe ser confirmada por un criterio validado (ej., hallazgos inequívocos de estudios de imagen o histopatológicos). Para confirmación histopatología, trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de pared del vaso
2. Morbilidad en embarazo.
 - a) Uno o mas muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal en o después de la semana 10 de gestación, con morfolología normal documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o
 - b) Uno o mas partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de la gestación debidos a: eclampsia o preeclampsia severa definida de acuerdo a definiciones estándar o por insuficiencia placentaria, o
 - c) Tres o mas muertes inexplicables consecutivas sin explicación antes de la semana 10 de gestación, con exclusión de anomalías anatómicas u hormonales maternas, y causas cromosómicas maternas y paternas

Criterios Laboratorio

1. Anticoagulante Lúpico (AL) presente en plasma, en 2 o mas ocasiones en por lo menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo a guías de Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia.
 2. Anticuerpos anticardiolipinas (aCL) de isotipo IgG e IgM en suero o plasma, presenta en títulos medios o altos (>40GPL o MPL, o >99 percentil), en 2 o mas ocasiones, en por lo menos 12 semanas de diferencia, medidas por ELISA estandarizado
 3. Anticuerpo Anti-B2-glicoproteina de isotipo IgG e IgM en suero o plasma (títulos > 99 percentil), presente en 2 o mas ocasiones, en por lo menos 12 semanas de diferencia, medidas por ELISA estandarizado, de acuerdo a procedimientos recomendados.
-

ANEXO 4

Datos histopatológicos, clínicos y de laboratorio de nefropatía por SAAF

26,27

Lesiones histológicas de nefropatía por SAAF	Características clínicas y laboratorio
<ul style="list-style-type: none">- Lesiones Agudas- Microangiopatía trombótica - Lesiones crónicas- Hiperplasia fibrosa de la intima de arteriolas u arterias interlobulares- Trombo organizado con o sin recanalización en arterias y arteriolas- Fibrosis arterial y oclusiones arteriolas- Atrofia focal cortical	<ul style="list-style-type: none">- Hipertensión (desde leve a maligna)- Hematuria, proteinuria (desde leve a rango nefrótico), insuficiencia renal aguda o crónica

Involucro renal vascular en SAAF

Lesión vascular	Resultados clínicos
<ul style="list-style-type: none">- Lesión renal arterial Trombosis/oclusión/estenosis- Trombosis capilar glomerular permitiendo esclerosis glomerular (principalmente en Les)- Microangiopatía trombótica renal -Capilar glomerular-Oclusiones fibrosas arteriolas -Hiperplasia fibrosa de la intima de arterias interlobulares y sus ramas con/sin necrosis cortical focal o difusa- Trombosis vena renal	<ul style="list-style-type: none">- Hipertensión renovascular (severa)- Infarto renal (silente, hematuria, doloroso)- Incremento probabilidad de insuficiencia renal - Hipertensión sistémica (severo)- Falla renal- Proteinuria (leve a rango nefrótico)- Hematuria - Riesgo de falla renal (si es bilateral)

Lesiones histológicas de NSAAF

	LESIONES AGUDAS	LESIONES CRONICAS
GLOMERULAR	<ul style="list-style-type: none"> - <i>expansión mesangial</i> - <i>mesangiolisis</i> - <i>colapso glomerular capilar</i> - <i>arrugas membrana basal</i> - <i>doble contorno con interposición mesangial</i> - <i>deposito subendotelial trasluciente</i> - <i>trombosis intracapilar</i> - <i>infarto hemorrágico</i> - <i>necrosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>engrosamiento de membrana basal</i> - <i>fuga celular</i> - <i>retracción de membrana</i> - <i>isquemia</i> - <i>esclerosis glomerular segmentaria o global</i>
ARTERIOLAS	<ul style="list-style-type: none"> - <i>trombo oclusivo reciente</i> - <i>trombo laminar</i> - <i>edema/regeneración endotelial</i> - <i>edema mucoide subendotelial</i> - <i>necrosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>trombo mural organizado</i> - <i>trombo oclusión recanalizado</i> - <i>microaneurismas</i> - <i>lesiones plexiformes</i> - <i>fibrosis subendotelial</i> - <i>hiperplasia concéntrica y muscular</i> - <i>proliferación miofibroblástica</i> - <i>fibrosis difusa</i>
Lleva a	Microangiopatía trombótica / sin necrosis focal	Isquemia atrófica

ANEXO 5

Índice de actividad y cronicidad en NL por biopsia, características

Tabla 6. Índices de actividad y cronicidad. Versión del Instituto Nacional de Salud. Austin HA y cols.⁶⁰.

Índice de actividad (0 a 24)	Índice de cronicidad (0 a 12)
Anomalías glomerulares	
1. Proliferación celular 2. Necrosis fibrinoide, cariorrexis 3. Medias lunas celulares 4. Trombos hialinos, asas de alambre 5. Infiltrado leucocitario	1. Esclerosis glomerular 2. Medias lunas fibrosas
Anomalías tubulointersticiales	
1. Infiltrado de células mononucleares	1. Fibrosis intersticial 2. Atrofia tubular

- Las lesiones se clasifican en una escala de 0 a 3
- Necrosis/cariorrexis y medias lunas, se multiplican por 2, por implicación pronóstica
- Máximo puntaje para índice de actividad de 24 y de cronicidad de 12

ANEXO 6

Criterios de nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Nefropatía asociada a antifosfolípidos (Nefropatía por SAAF)
Coexistencia de aFL (criterios de laboratorio) con detección histológica de :
1. Microangiopatía trombótica involucrando ambas arteriolas y glomérulos capilares y/o:
2. uno o más de : <ul style="list-style-type: none">- Hiperplasia fibrosa de la íntima involucrando trombo organizado con o sin recanalización.- Oclusiones fibrosas y/o fibrocelulares de arterias y arteriolas.- Atrofia focal cortical.- Tiroidización tubular (grandes zonas de atrofia tubular conteniendo cilindros eosinofílicos.