



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD DE LAS BIOPSIAS RENALES CON
DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO QUE SE
ENCUENTREN EN EL HCSAE DE LOS AÑOS 1984 A 2005 Y SU
CONCORDANCIA DIAGNOSTICA INTEROBSERVADOR

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA

DRA. HORTENCIA YANET VALDEZ MENDIETA

TUTOR DE TESIS: DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO

ASESORES DE TESIS: DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZÁLEZ

DR. PEDRO MARIO PASQUEL GARCÍA VELARDE

DRA. CARMEN BERUMEN GONZÁLEZ





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.

México D.F Octubre, 2006.
Dr. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

DR. PEDRO MA. PASQUEL VELARDE
Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZALEZ
DR. PEDRO M. PASQUEL GARCIA VELARDE
DRA. CARMEN BERUMEN GONZALEZ
Asesores de Tesis

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS

PRESENTA LA DRA. HORTENCIA YANET VALDEZ MENDIETA,
MEDICO RESIDENTE DEL 3er. AÑO DE ANATOMIA PATOLOGICA
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

Autores

Dra. Hortencia Yanet Valdez Mendieta

Dra. Maria Irene Rivera Salgado

Dra. Rosa Ma. Vicuña González

DR. Pedro Ma. Pasquel García Velarde

Dra. Carmen Berúmen González

Dra. Norma O. Uribe Uribe

**TITULO: ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD DE LAS
BIOPSIAS RENALES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO QUE SE ENCUENTREN EN EL
HCSAE DE LOS AÑOS 1984 A 2005 Y SU CONCORDANCIA
DIAGNOSTICA INTEROBSERVADOR.**

AGRADECIMIENTOS

A MI HIJA DANY

Por ser el motivo de mi vida, por tu amor, comprensión y compañía estos 3 años “Te amo”.

A MIS PAPAS

Por darme la oportunidad de vivir, por su amor, apoyo, confianza y dedicada a ustedes.

A MIS HERMANOS

Joseluis, Karina, Sergio, Lorena y Arturo

Por su apoyo incondicional en todo momento y dedicada a ustedes.

A MIS MAESTROS

Dr. Pasquel, Dra. Vicuña, Dra. Berumen, Dra. Rivera: Agradezco a Dios haberlos puesto en mi camino por su paciencia, dedicación y enseñanzas durante la residencia, muchas gracias.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Por su cariño, amistad, tolerancia y por haber compartido su vida día a día durante este tiempo, me llevo el recuerdo de cada uno de ustedes, gracias.

A DIOS

Por la vida que me dio y por la fortaleza para haber cumplido esta meta

INDICE

I.- INTRODUCCION	6
II.- ANTECEDENTES	8
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
IV.- JUSTIFICACIÓN	28
V.- OBJETIVOS	28
VI.- HIPOTESIS	29
VII.-MATERIALES Y METODOS	29
VII.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	29
VII.2 LIMITE TEMPOROESPACIAL	29
VII.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
A) CRITERIOS DE INCLUSION	
B) CRITERIOS DE EXCLUSION	
C) CRITERIOS DE ELIMINACION	
VII.4 UNIVERSO DE ESTUDIO	31
VII.5 VARIABLES DE ESTUDIO	31
VII.6 METODOS DE RECOLECCION	32
VII.7 RECURSOS	32
VII.8 DISEÑO ESTADISTICO	33
VIII. CONSIDERACIONES ETICAS	33
IX. RESULTADOS	34
X. CONCLUSIONES	42
XI. DISCUSION	43
XII. BIBLIOGRAFIA	43
XIII. ANEXOS	45

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), es una enfermedad multisistémica que afecta prácticamente a todos los órganos de la economía, es autoinmune y se caracteriza por detección de autoanticuerpos en especial antinucleares (ANA), que están presentes en un 90% de los pacientes.

La prevalencia de la enfermedad se ha estimado de 4 a 250 casos por 10,000 habitantes, es mas frecuente en la raza negra, sobre todo en Asia y África. El grupo de edad al que afecta son jóvenes con predominio de mujeres en edad reproductiva con una relación de 8 a 13:1, afectando menos a los niños.

Es una enfermedad crónica, silente, de comienzo agudo, con remisiones y reactivaciones, clínicamente se manifiesta con lesiones de la piel, articulaciones, membranas serosas y el 50 % de los paciente con Lupus Eritematoso Generalizado tienen afección renal que se presenta alrededor de los 4 años de evolución y es frecuentemente manifestado por nefritis especialmente con los pacientes que tienen el tipo membranoso.

Sin embargo la presentación clínica es variada, y la American Rheumatism Association desarrolló criterios diagnósticos que se señalan en la tabla 1.

Esta clasificación esta basada en 11 criterios, para hacer el diagnóstico LEG; Los pacientes necesitan cumplir 4 o más de los 11 criterios sucesiva o simultáneamente durante un intervalo de observación dato.

(17)

Tabla 1

Criterios para la Clasificación de Lupus Eritematoso Generalizado		
1.	Erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, que tiende a respetar los surcos naso labiales
2.	Erupción discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y comedones; las lesiones más antiguas pueden mostrar cicatrización atrófica.
3.	Fotosensibilidad	Erupción cutánea secundaria a una reacción anormal a la luz solar, según la anamnesis o la observación del médico.
4.	Úlceras bucales	Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico.
5.	Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizado por dolor con la palpación, tumefacción o derrame.
6.	Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce pleural auscultado por un médico o signos de derrame pleural, o Pericarditis: demostrada por electrocardiograma, roce pericárdico o signos de derrame pericárdico.
7.	Enfermedad renal	Proteinuria persistente $>0.5\text{g/dL}$ o $>3+$ si no se cuantifica, o Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8.	Enfermedad neurológica	Convulsiones: en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico conocido, p. Ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico, o Psicosis: en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico conocido, p. Ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
9.	Enfermedad Hematológica	Anemia hemolítica: con reticulosis, o Leucopenia: $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ ($4000/\text{mm}^3$) total en dos o más ocasiones, o Linfopenia: $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ($1500/\text{mm}^3$) en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100 \times 10^9/\text{mm}^3$) en ausencia de agentes provocadores
10.	Trastorno Inmunitario	Anticuerpo anti DNA frente al DNA nativo con títulos anormales, o Anti-Sm: presencia de anticuerpo frente al antígeno nuclear Sm, o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos, basado en : 1)nivel sérico anormal de anticuerpo IgG o IgM anticardiolipina, 2) Análisis positivo para el anticoagulante lúdico, usando una prueba normalizada, o 3)prueba serológica positiva falsa para la sífilis con positividad conocida durante al menos 6 meses y confirmada con una prueba negativa de inmovilización de <i>Treponema</i> o un análisis de absorción de fluorescencia para <i>Treponema</i> .
11.	Anticuerpo antinuclear	Título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos con asociación conocida al síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANTECEDENTES

La etiología no esta bien conocida, sin embargo en un 57% tienen un componente inmunológico, se han identifican múltiples antígenos nucleares anti DNA (ds-DNA) en un 70 %, anticuerpos anti histonas en un 70 %, anticuerpos contra los antígenos nucleolares en un 10 %, anticuerpos contra las proteínas no histonas unidas al RNA en un 30 %. También se ha identificado un componente monocigotico en familias con alteraciones del HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-B8 y deficiente.

Actualmente hay diversas formas que permiten documentar la presencia de ANA, de las que mas se utilizan clínicamente en la actualidad esta la inmunofluorescencia indirecta, que detecta varios tipos de antígenos nucleares entre ellos DNA, RNA y proteínas que en conjunto son llamados ANA genéricos, se reconocen por inmunofluorescencia los siguientes patrones según la WHO Classification of Lupus Nephritis. (3)

Tabla 2

Original Who Classification of Lupus Nephritis	
Clase I	Glomérulo normal (IF, MO, ME)
Clase II	Enfermedad mesangial a) Mesangio normocelular en microscopía óptica de luz, pero depósitos mesangiales en IF, y/o ME. b) Hiper celularidad mesangial con depósitos mesangiales por IF y/o ME.
Clase III	Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria.
Clase IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa.
Clase v	Glomerulonefritis membranosa,

IF: Inmunofluorescencia, MO: Microscopía óptica de luz, ME: Microscopía electrónica.

La utilidad de esta clasificación es que se pueden reproducir los cambios morfológicos diagnósticos de cada individuo, facilitando la correlación clínico patológico para el tratamiento de los pacientes.

La biopsia renal, no necesariamente hace el diagnóstico, como antes lo mencioné, sin embargo todos los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado la requieren para identificar la severidad del daño renal, y puede establecerse el pronóstico aunado con los niveles séricos de creatinina. Es de gran utilidad para aquellos pacientes con clase tipo IV (GMN Proliferativa difusa), que habitualmente tienen un curso silente, sin embargo la biopsia renal se reserva para los pacientes que clínicamente tienen daño renal manifestado por hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico y niveles elevados de creatinina y establece una conducta terapéutica adjunto a los cambios morfológicos.

Los mecanismos fisiopatológicos se destaca la hiperactividad de células B con consecuente aumento de la producción de inmunoglobulina, usualmente con disminución de las células T incrementando la circulación de CD29 (células T cooperadoras), todos estos mecanismos promueven el depósito de complejos inmunes en los tejidos.

La localización más frecuente de estos depósitos inmunes son los glomérulos, compartimiento tabulo intersticial y vasos, de esta manera se puede analizar la solubilidad, actividad y tamaño de los depósitos inmunes, este análisis es particularmente importante en las nefritis membranosas, por lo tanto todos estos depósitos de complejos inmunes, provocan la generación de antígenos con sus respectivos anticuerpos dirigidos a estos, provocando reacción inflamatoria, por linfocitos, polimorfonucleares, plaquetas, producción de radicales libres, enzimas proteolíticas con daño endotelial, también se activa la cascada de coagulación dando como resultado daño en el parénquima renal.

Clasificación de las lesiones renales

La clasificación según la WHO para nefritis lúpica está basada en la afección glomerular, que involucra los túbulos, el intersticio y el componente vascular, determinando la actividad, cronicidad y severidad. El análisis de las biopsias requiere de un microscopio de luz, de inmunofluorescencia y microscopía electrónica, haciendo énfasis en la distribución de la hiper celularidad glomerular (mesangial, intravascular (endocapilar), extraglomerular (extracapilar), infiltrado por leucocitos, lesiones necróticas, e identificación de depósitos inmunes (mesangial, subendotelial y/o subepitelial).

La utilidad de la inmunofluorescencia hace más evidentes los depósitos inmunes que no son tan evidentes en microscopía de luz óptica, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación según la WHO en 2003, la cual es importante considerar las siguientes definiciones para hacer una correcta clasificación e interpretación de las biopsias renales.

<i>Table 3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis</i>	
Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerosis lupus nephritis $\geq 90\%$ of glomeruli globally sclerosed without residual activity

^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.
^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.
Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Difuso: Es aquella lesión que involucra \geq del 50 % de los glomérulos de toda la muestra obtenida.

Focal: Es aquella lesión que involucra $<$ del 50 % del total de glomérulos.

Global: Es aquella lesión que involucra a todos los glomérulos.

Segmentaria: Es aquella lesión que involucra a menos de la mitad del "penacho" glomerular, o la mitad del glomérulo esta respetado.

Hiper celularidad mesangial: Al menos 3 o mas células mesangiales por cada polo vascular del glomérulo, por cortes de 3 micras de espesor.

Proliferación endocapilar: Se define como el incremento de células mesangiales, y células endoteliales del capilar e infiltrado por mononucleares que causan disminución de la luz del capilar.

Proliferación extracapilar o crestas celulares: Definida como proliferación de más de dos capas, que ocupen dos cuartas partes o más de la circunferencia capsular del glomérulo.

Cariorexis: Presencia de fragmentos nucleares, con apoptosis o pignosis.

Necrosis: Es aquella lesión caracterizada por fragmentación del núcleo o ruptura de la membrana basal asociado con presencia de material fibrinoide.

Trombosis hialina: Material eosinófilo intracapilar de consistencia homogénea, consistente en inmunofluorescencia con depósitos inmunes.

Proporción de glomérulos involucrados: Indicar el porcentaje de glomérulos totales afectados por nefritis lupica, incluyendo los glomerus esclerosados, pero excluyendo lesiones isquémicas por inadecuada perfusión vascular.

Clase I (Normal)

Corresponde a anomalías tubulares y vasculares leves con glomerulos normales, tanto en inmunofluorescencia, microscopía electrónica que no son evidentes en microscopía de luz. Los pacientes con nefritis lúpica clases I prácticamente no requieren de biopsia renal. Como se muestra en la Figura 1

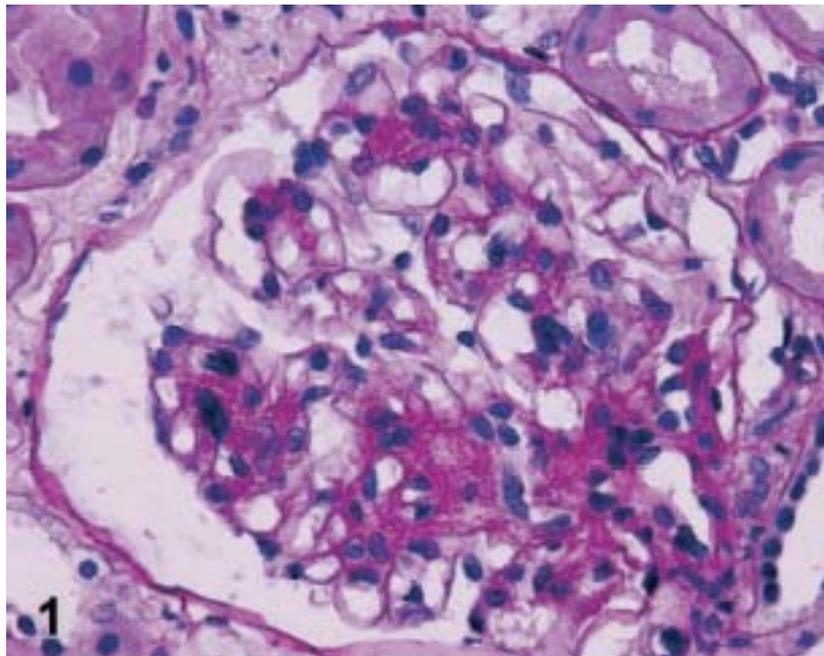


Fig.1 Histológicamente el riñón en la nefritis lúpica clase 1 no tiene cambios morfológicos, las asas capilares están permeables, no hay proliferación del mesangio ni engrosamiento de membranas. Histológicamente en microscopía de luz e inmunofluorescencia son normales.

Clase II (enfermedad mesangial pura)

El depósito de inmunoglobulinas están presentes en la clase II, estas lesiones se subdividen a su vez en clases IIa y clase IIb, de acuerdo a la presencia o ausencia de la hiperplasia mesangial.

La clase IIa, el mesangio es normocelular, algunas veces se encuentran depósitos inmunes en el mesangio que pueden ser identificados con inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

La clase IIb, esta acompañado de depósitos inmunes con moderada proliferación mesangial, la distribución puede ser focal o difusa provocando incremento de la matriz mesangial.

Aproximadamente 2 tercios de los pacientes con clase II, tienen evidencia clínica de la enfermedad, manifestada por hematuria,

leucocituria y/o proteinuria. Con exámenes serológicos positivos para anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti DNA y complemento sérico.

Sin embargo en la microscopia de luz, no hay cambios morfológicos y es similar la imagen a una clase I. Fig.1.1

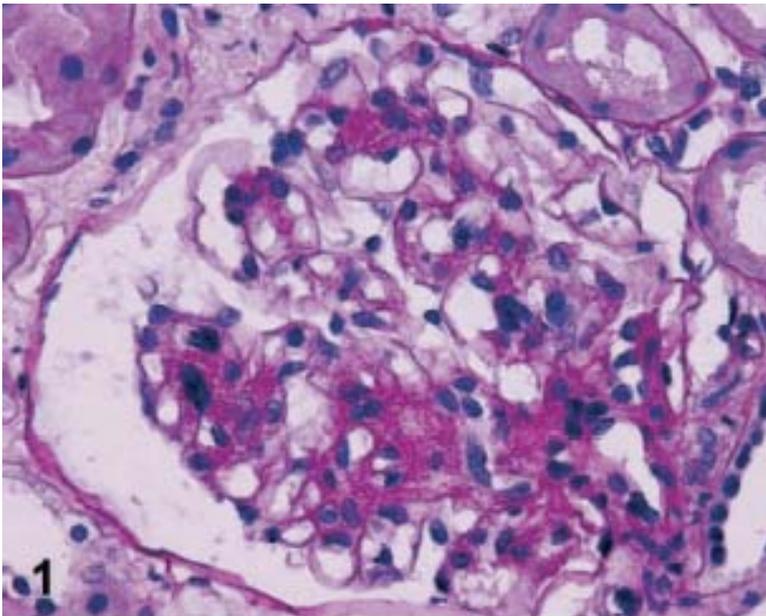


Fig. 1.1 Morfológicamente no hay cambios en microscopia de luz, así que solo en inmunofluorescencia y microscopía electrónica son evidentes los depósitos inmunes.

Clase III (Proliferativa focal)

Microscopia de luz: La clase III y IV son lesiones de proliferación mesangial, pero en la clase III el 50% del total de los glomérulos tienen proliferación endocapilar y/o depósitos subendoteliales. Aproximadamente el 50% de las biopsias con clase III tienen proliferación endocapilar focal y segmentaria.

La hiperplasia que se presenta es de células mesangiales, endoteliales, infiltrado mononuclear y neutrófilos. La actividad de la glomerulonefritis se caracteriza por infiltrado neutrofilico y lesiones necrotizantes; la necrosis esta presente con fibrina intraglomerular asociada a picnosis, cariorexis y apoptosis. Como se representa en la figura 2.

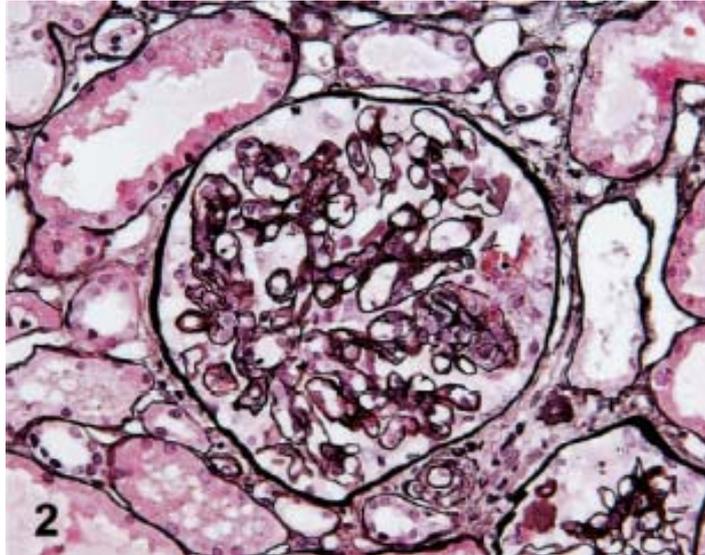


Fig. 2 Histológicamente hay hipercelularidad endocapilar segmentaria, hipercelularidad mensangial y necrosis capilar segmentaria.

Estos depósitos glomerulares se localizan en la membrana basal glomerular, que son evidentes con PAS, plata meten amina, así como la necrosis.

Los cuerpos hematoxilínicos han sido patognomónicos de la actividad de nefritis lupica pero solo se encuentran en un 2% de los casos y son asociados usualmente a lesiones de tipo necrotizante. Como se muestra en la plata meten amina en la figura 3.

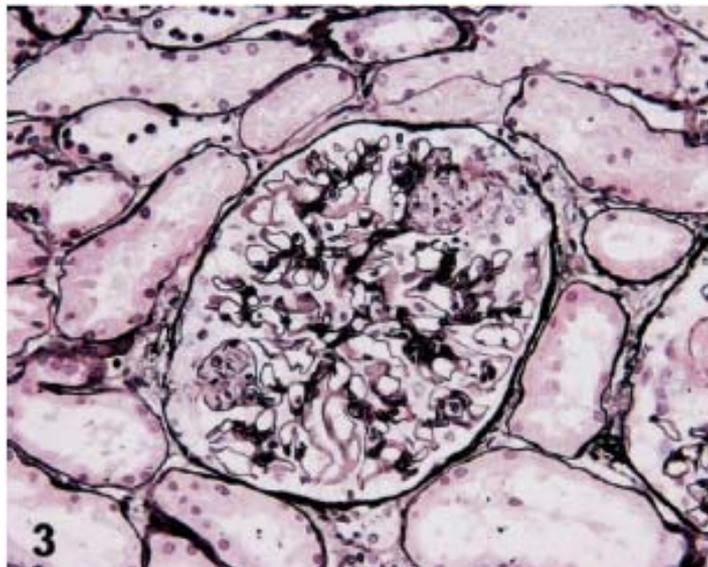


Fig. 3 Se pueden identificar glomérulos con necrosis capilar segmentaria o simular vasculitis en los capilares como se muestra en esta fotografía con tinción de plata meten amina

Los depósitos inmunes subendoteliales se pueden detectar en microscopia de luz, en la membrana basal glomerular. También esto se hace evidente en las tinciones de plata metenamina, como el depósito circunferencial en los vasos que hacen la imagen “de asa de alambre”, se puede observar la oclusión luminal por trombos de fibrina, llamado “hialinosis”, que se deben diferenciar de los depósitos que no son verdaderos tapones de fibrina y no depósitos inmunes.

La clase III debe incluir infiltrado intersticial, linfocitos, monocitos, células plasmáticas, depósito inmune en membrana basal tubular, arterial y se pueden identificar fácilmente en inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

También se pueden identificar sinequias entre la cápsula de Bowman y el espacio subcapsular, con proliferación de fibroblastos y ruptura focal de la membrana basal de la cápsula de Bowman.

La atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la arteriosclerosis son frecuentemente observadas, estas últimas son consideradas como lesiones crónicas inactivas e irreversibles.

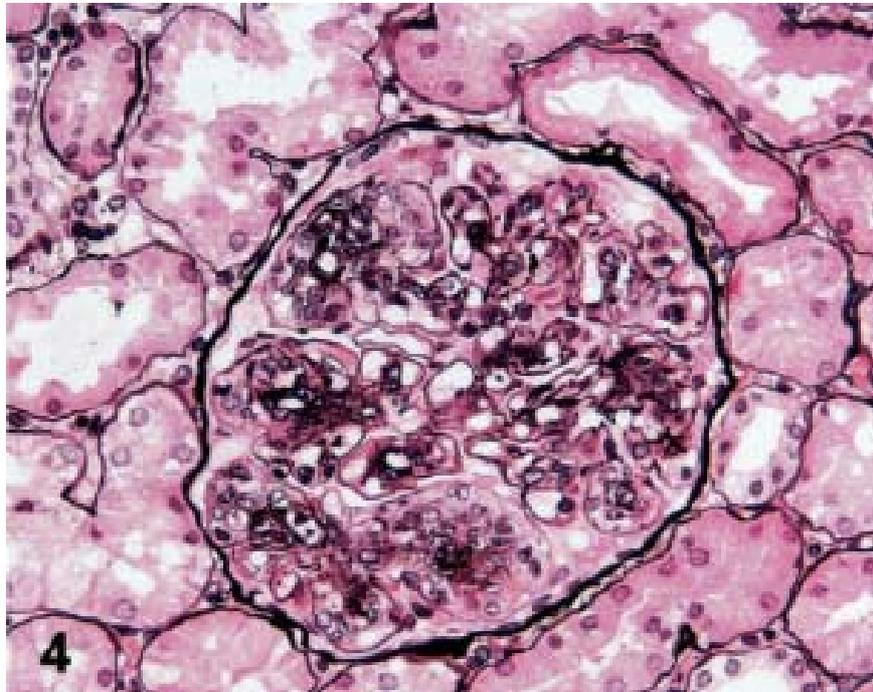
Microscopia de inmunofluorescencia: los depósitos inmunes se pueden identificar fácilmente de microscopia electrónica y de inmunofluorescencia, de manera focal subendotelial y difusa mesangial, sobre todo en áreas donde hay proliferación endocapilar.

Los pacientes con nefritis lúpica en clase III, en un 50 % tienen hematuria y/o leucocituria, clínicamente se encuentra proteinuria que comúnmente se manifiesta como síndrome nefrótico e insuficiencia renal en un 10 a 25%. Serológicamente los pacientes tienen hipocomplementemia y ANA positivos.

Clase IV (Proliferativa difusa)

Microscopia de luz: la clase III y la IV son similares, existen lesiones glomerulares difusas (50 % de los capilares glomerulares), sin embargo en esta clase tienden a ser más generalizadas, se caracteriza por tener depósitos inmunes difusos, con proliferación de células intraglomerulares y el hallazgo patognómico de esta clase es encontrar

depósitos subendoteliales masivos, también lesión membranoproliferativa, con duplicación de la membrana basal glomerular, como se muestra en la figura 4, 5 y 6.



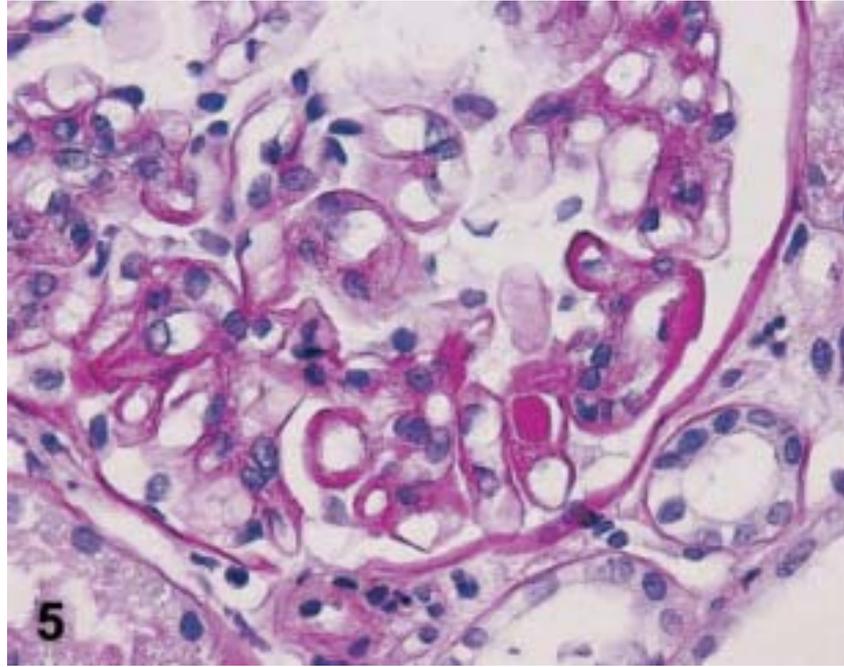
En la figura 4, se ejemplifica un glomérulo con nefritis lupica clase IV-G, la cual demuestra hiper celularidad mesangial y endocapilar en todo el glomérulo con expansión de la matriz mesangial, con algunos leucocitos y doble contorno de membranas basales.

La inflamación intersticial y tubulointersticial con daño a los vasos son característicos de esta clase IV, este proceso es crónico y la progresión lleva a glomerulosclerosis, con atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis.

Microscopia de inmunofluorescencia: Habitualmente los depósitos inmunes contienen (IgG, IgM, e IgA), aunque se demuestra intensamente IgG.

Los depósitos pueden ser de tipo granular o subendotelial, también se pueden identificar componentes del complemento como C1q, C3 y C4; los antígenos contra fibrinogeno detectan áreas de necrosis que pueden estar intraglomerular, estos depósitos glomerulares pueden tener forma de medias lunas que obstruye la luz de los glomérulos.

Esto también se puede ver en los vasos sanguíneos venosos y arteriales.



En la figura 5.- Se muestra una fotomicrografía en ML de un glomérulo con clase IV-S, únicamente un segmento de las asas capilares muestran hiper celularidad endocapilar y mesangial, la membrana basal de las asas capilares muestran dobles contornos con trombos hialinos positivos con el PAS.

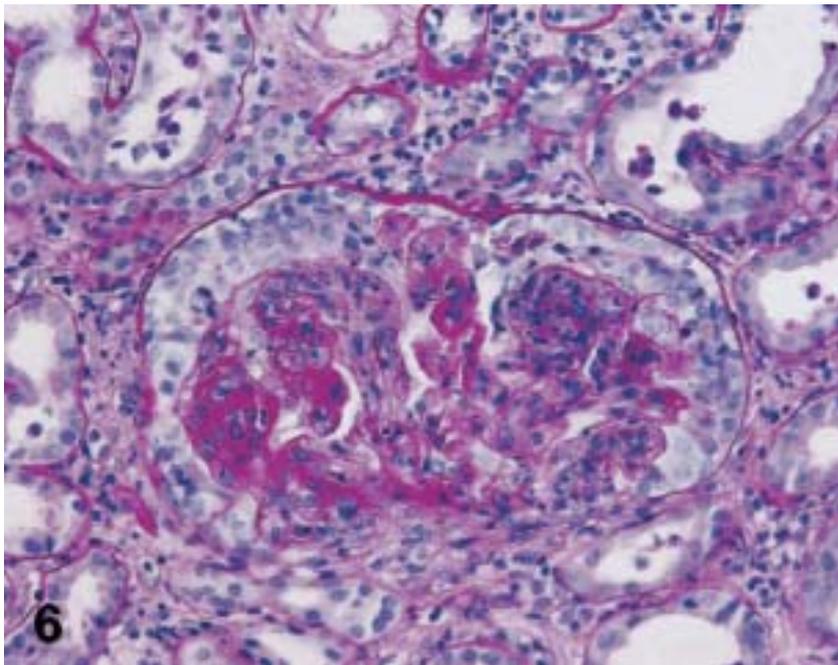


Fig. 6 En esta fotomicrografía teñida con PAS se demuestra una nefritis lupica clase IV-G (A/C), lo cual quiere decir que hay proliferación severa endo y extracapilar global en todos los glomérulos, con abundantes leucocitos, cuerpos apoptoticos, necrosis capilar y expansión del mesangio con marcado infiltrado inflamatorio.

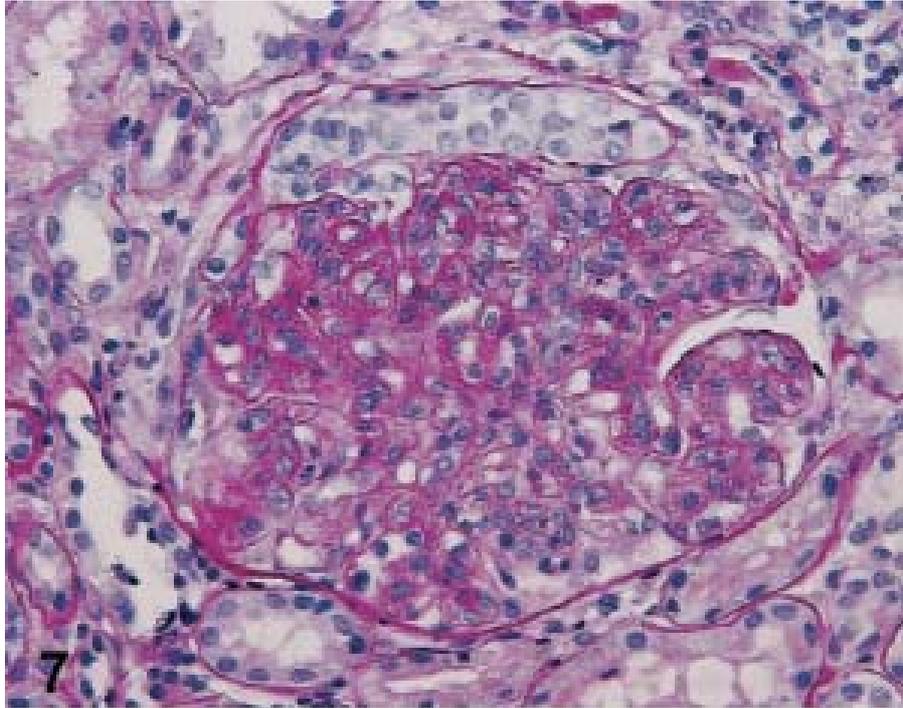


Fig. 7 Se muestra la nefritis lupica clase IV-G (A/C), en donde hay proliferación endocapilar global es decir, en todos los glomerulos, cuerpos apopticos, infiltrado por leucocitos, dobles contornos de membranas basales, formación de "crestas" y transformación de tubulos, con marcada esclerosis y adhesión a la membrana de Bowman.

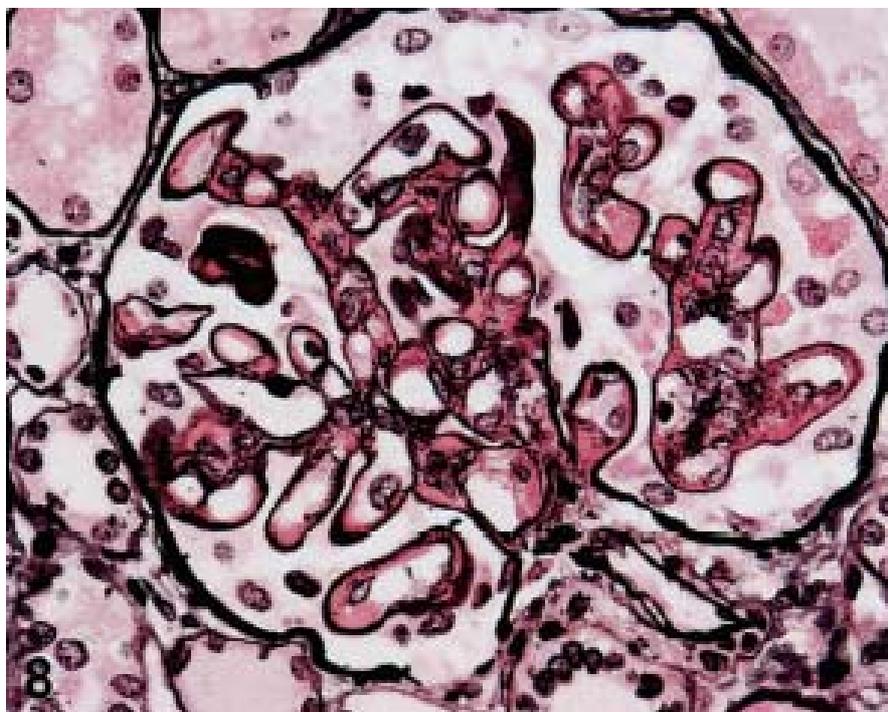


FIG. 8 Se muestra una fotomicrografia de nefritis lupica clase IV-G (A), teñido con plata meten amina con depósitos inmunes subendoteliales, asociado con depósitos subendoteliales en las membranas basales, infiltrado polimorfonuclear en los ovillos glomerulares e hiper celularidad capilar.

Microscopia electrónica: aquí también se pueden identificar los depósitos masivos de inmunocomplejos en áreas de mesangio, subendotelial y subepitelial, se identifican cambios celulares marcados, con neutrófilos prominentes en los espacios vasculares.

Los depósitos electrón densos, se identifican en la cápsula de Bowman, membrana basal tubular, membranas de los capilares del intersticio. Deposito de colágena intersticial así como en la capa media de las arterias, venas y arteriolas.

Clínicamente los pacientes con esta clase funcional, el 75% tienen activo el sedimento urinario, el 90 % cursan con proteinuria y síndrome nefrótico. El 50 % tienen elevación de la creatinina sèrica, sin embargo el resto de los pacientes cursan con una enfermedad silente.

Clase V (Membranosa)

Microscopia de luz: esta definida por la presencia de depósitos inmunes difusos subepiteliales, produciendo un patrón membranoso, y coexisten con depósitos inmunes mesangiales e hiper celularidad mesangial. En las nefritis lupica clase V es ausente prácticamente la proliferación intraglomerular, con depósitos subendoteliales como en la clase III y IV. En la figura 9 y 10 se muestran ejemplos de los cambios morfológicos de la nefritis lupica clase V.

Clínicamente se detecta proteinuria en pacientes con clase V con síndrome nefrótico en un 90% de los casos, el 10% restante son pacientes en insuficiencia renal por los cambios crónicos tubulointersticiales que son visibles con inmunofluoresencia: depósitos inmunes mesangiales, con hiper celularidad mesangial e inclusiones tubuloreticular, del 20 al 50% de los casos una complicación frecuente y seria es la trombosis de la vena renal clínicamente manifestado como dolor en fosa renal.

Cuando se ven lesiones intersticiales difusas, hay edema, neutrófilos en los capilares glomerulares. La trombosis de la vena renal habitualmente suele verse acompañado con nefritis lupica membranosa e intersticial difusa, con neutrofilos en los capilares glomerulares o microhemorragias intersticiales. Histológicamente la lesión crónica y la

trombosis de la vena renal incluyen fibrosis y atrofia tubular con un grado alto de glomeruloesclerosis. Como se muestra en la figura 10.

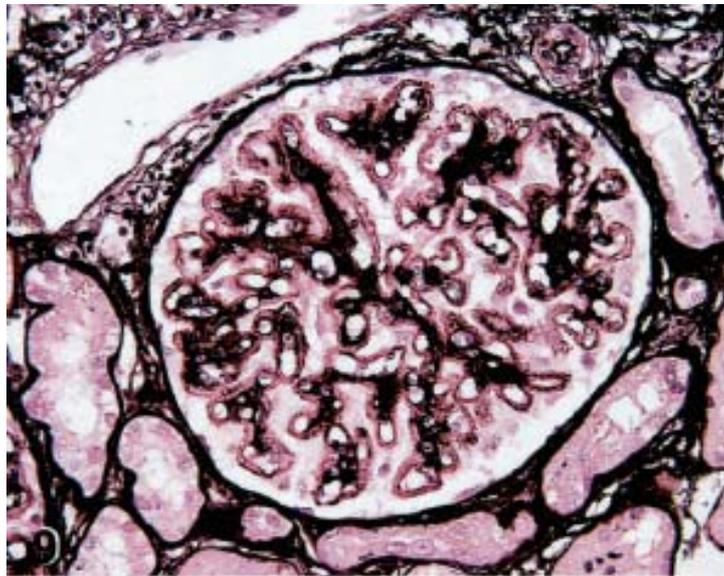


Fig. 9 Es una glomérulo con cambios de una neuropatía lúpica membranosa avanzada, con depósitos masivos subendoteliales acumulación y depósitos inmunes (que son visibles en inmunofluoresencia) y se denota la acumulación en esta tinción de plata meten amina de los "spike".

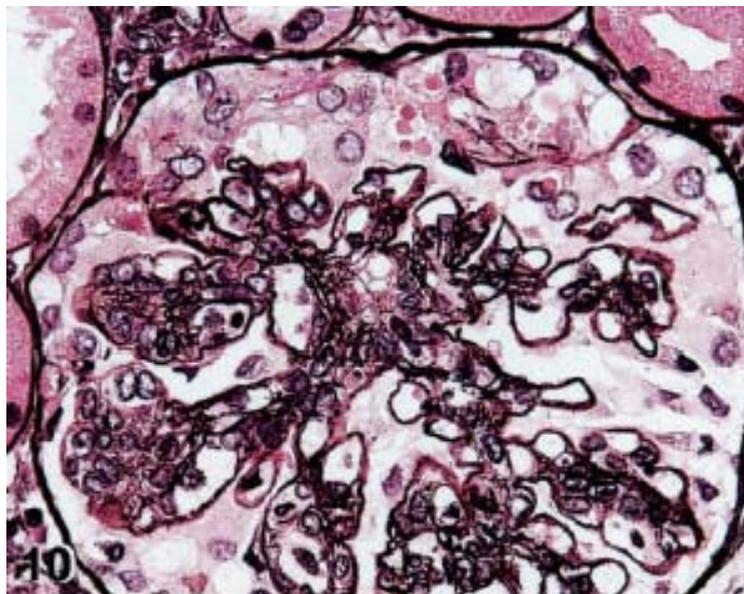


Fig. 10 Se muestra una fotomicrografía tejido con plata meten amina de nefritis lúpica clase IV y V (A/C), donde se ve cambios de neuropatía lupica membranosa combinada con formación de depósitos subepiteliales "spike" en todos los capilares, con hiper celularidad mesangial, formación de crestas y esclerosis capilar.

Clase VI (Esclerosis avanzada)

Se ve el parénquima renal con glomerulosclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis. En estos casos se dificulta evidenciar o identificar la etiología de la lesión renal avanzada excepto

por la identificación de los depósitos inmunes glomerulares, tubulointersticiales o vasculares. Fig. 11; Sin embargo los glomérulos residuales muestran hiperularidad residual, clínicamente caracterizado por insuficiencia renal severa con rangos subnefroticos, proteinuria y sedimento urinario inactivo, la hipertensión es común.

La lesión vascular es variable, sin embargo se presentan depósitos inmunes en la capa media e intima de arteriolas, venas y arterias de pequeño calibre, estos daños son mas evidentes con inmunofluoresencia y en microscopia óptica y electrónica, como ya mencionamos estos son mas evidentes en clase III y IV, pero en estas usualmente es silente y no afecta el pronóstico. En la clase IV se ven con frecuencia depósitos de fibrina o fibrinoides con componente inflamatorio, dando una vasculopatía lúpica.

Algunos pacientes desarrollan microangiopatía trombótica que es muy similar a los pacientes con síndrome uremico hemolítico, se pueden identificar trombos de fibrina en los vasos glomerulares, arterias pequeñas y arteriolas, se puede identificar también edema de la intima, esta lesión también se ve en pacientes con tratamiento anticoagulante, se puede ver lesiones inflamatorias severas con vasculitis necrotizante que prácticamente es indistinguible con pacientes con poliangeritis y poliarteritis. Fig. 12



Fig. 11 Se muestra corte de corteza renal con esclerosis global acompañada de fibrosis intersticial, infiltrado difuso mononuclear, esclerosis vascular.

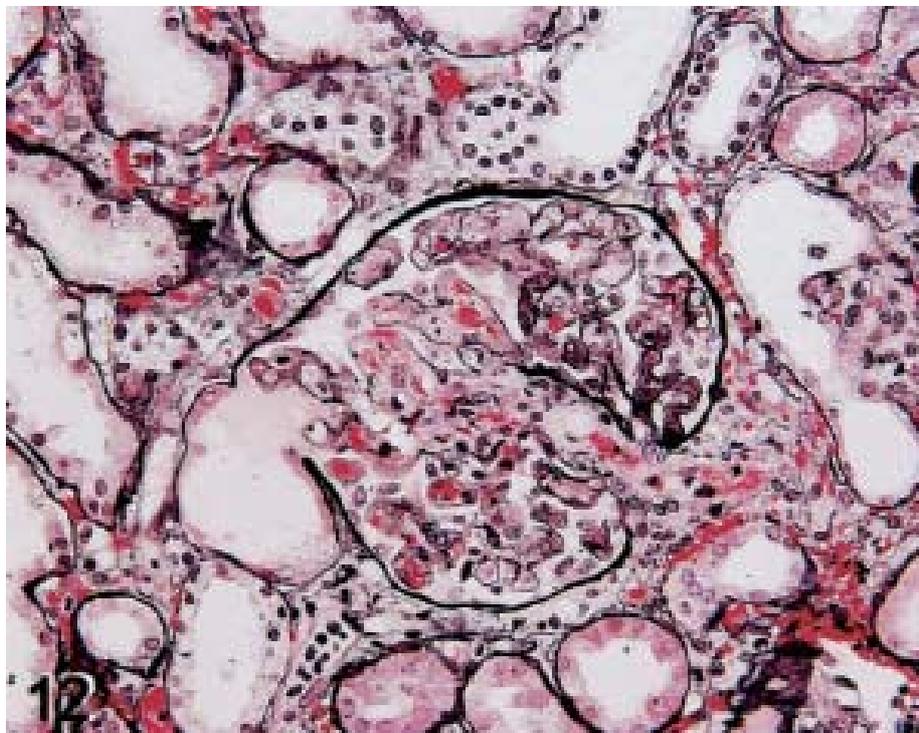


Fig. 12 Fotomicrografía de luz en donde se muestra microangiopatía trombótica en pacientes con LEG.

Índices de Actividad y cronicidad

La evaluación de las biopsias renales, es importante porque en ellas se pueden hacer los índices de actividad y cronicidad y ser una guía útil para los pacientes en cuanto al tratamiento y el pronóstico, estos cambios se pueden clasificar como de cronicidad o actividad, como se presenta en la siguiente tabla 4.

Tabla 4. Según Morel–Maroger y Agustín.

Actividad y cronicidad de la nefritis lupica	
Índice de actividad (0–24)	
Proliferación intracapilar	(0–3)
Infiltración de leucocitos	(0–3)
Depósitos hialinos subendoteliales “asa de alambre”	(0–3)
Necrosis fibrinoide y/o cariorexis	(0–3) x2
Proliferación extracapilar “medias lunas”	(0–3)x2
Inflamación o infiltrado intersticial	(0–3)
Índice de cronicidad (0–12)	
Esclerosis glomerular	(0–3)
Proliferación extracapilar fibrosa	(0–3)
Atrofia tubular	(0–3)
Fibrosis intersticial	(0–3)

ARTERIOLAS (Valorar + a +++)

Hiperplasia de células endoteliales

Fibrosis

Engrosamiento

Presencia de trombos

Glomerular

Arteriolas

DEFINICIONES PARA ASIGNAR LOS INDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD

Los índices de actividad y cronicidad se asignan de acuerdo a los parámetros que se definen en la tabla 4 y como se definen en la página 12 y 29.

Proliferación intracapilar: Se define como el incremento de células mesangiales, y células endoteliales del capilar e infiltrado por mononucleares que causan disminución de la luz del capilar.

Infiltrado por leucocitos polimorfonucleares: Se define como la presencia de más de 2 PMN por ovillo glomerular, o más de 4 PMN por glomérulo.

Depósitos hialinos subepiteliales o "asas de alambre": Definido como engrosamiento de membranas basales, en el polo alejado al vascular del ovillo glomerular. En donde se observa como doble contorno de membranas.

Infiltrado inflamatorio intersticial: se le asigna valor de 1+ a 3+, y esto se debe a la asignación por el porcentaje de la biopsia con infiltrado inflamatorio, si es menos del 25% se se da valor de 1+, si es menos del 50% se asigna valor de 2+, si es mas del 75% de la biopsia el valor es de 3+.

Proliferación extracapilar o crestas celulares: Definida como proliferación de más de dos capas, que ocupen dos cuartas partes o más de la circunferencia capsular del glomérulo. Y se asignan de 1 a 3 +, dependiendo del porcentaje de glomérulos con estos cambios, si es menos del 25 %=1+, 50%=2+, y >75%=3+.

Atrofia tubular: Definida como el % de la biopsia con alteración en el epitelio del tubulo, y es proporcional al grado de fibrosis intersticial, y este se asigna con valores de 1 a 3+= donde 1+= a 25%, 2+= a 50% y 3+= >75%.

Fibrosis intersticial: se asigna con valor de 1 a 3 +, y va en proporción a la relación de atrofia tubular: < 25% =1+, 50%=2+, >75%=3+.

Trombosis hialina: Material eosinófilo intracapilar de consistencia homogénea, consistente en inmunofluoresencia con depósitos inmunes.

Proporción de glomérulos involucrados: Indicar el porcentaje de glomérulos totales afectados por nefritis lupica, incluyendo los glomerus esclerosados, pero excluyendo lesiones isquémicas por inadecuada perfusión vascular.

Cambios vasculares: como trombosis hialina, fibrosis, engrosamiento, trombos glomerulares y arteriolares, deben asignarse y de igual forma es según la apreciación del observador.

Es importante etapificar, reconocer y clasificar adecuadamente los índices de actividad definidos como proliferación intracapilar, infiltrado por leucocitos, depósitos hialinos subendoteliales, necrosis fibrinoide, proliferación extracapilar, infiltrado intersticial, que denota los cambios morfológicos que hay en el glomérulos y traduce el adecuado control farmacológico que tiene el paciente. Y así tener un control adecuado de la función renal o del parénquima renal residual, ya que esto va de la mano del médico tratante.

En cambio los índices de cronicidad traducen los cambios morfológicos de las lesiones antiguas y del tiempo que lleva el paciente. Se cuantifica morfológicamente con los parámetros de esclerosis glomerular, proliferación extracapilar fibrosa, atrofia tubular, fibrosis intersticial, definidas en la tabla 4 y página 29.

Cuando el médico tratante, recibe un reporte histopatológico de una biopsia renal, se le otorga una calificación según todos los parámetros evaluados de 0–24 puntos (Tabla 4), de los cuales el médico tratante asigna intervalos a los índices de actividad y cronicidad con que van de leve (0–8 puntos), moderado (>9–16 puntos), y severa (17–24 puntos); es decir posteriormente el médico tratante con la evaluación clínica y los parámetros evaluados hace una suma y establece el tratamiento adecuado según el grado de nefritis lupita que tenga el paciente.

Es importante considerar que el médico Anatomopatologo cuando evalúa una biopsia con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, debe considerar la totalidad de los glomérulos encontrados en la biopsia y debe asignar cruces del 1–3; que como se mencionó anteriormente estas se asignan dependiendo del juicio del observador, es decir según el porcentaje de glomérulos dañados el equivalente es: (una +)= menos del 25% de glomérulos dañados, del total de los glomérulos evaluados, (dos +)= 50% de los glomérulos evaluados, (tres+)= mas del 75 % de los glomérulos están afectados del total de los evaluados.

Pronóstico

La utilidad más importante de la evaluación de la nefritis lupica con la clasificación de la WHO es determinar el tratamiento y estimar el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo el pronóstico por si, lo determina la clase en la cual se situó la biopsia renal, por ejemplo; El pronóstico en la nefritis Proliferativa mesangial clase II es excelente con una sobrevivencia a 5 años del 90%. El pronóstico es muy bueno con el tratamiento inmunosupresor y terapia directa contra las manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Generalizado.

La clase III de la nefritis lupica es variable y depende de la severidad del porcentaje de glomérulos afectados, mejora considerablemente con tratamiento esteroide e inmunosupresores agresivos, el pronóstico es bueno a 5 años en un 85 a 90%.

La clase IV de la nefritis lupica es a 5 años del 60 a 90%, sin embargo necesita iniciar con tratamiento mas agresivo, siendo este mas útil de manera intravenosa e intrahospitalario con ciclosporina, ciclofosfamida, azatrioprina, o plasmaferesis.

En la clase IV y V de la nefritis lupica tiene un pronóstico a 5 años del 70 a 90%, también con tratamiento agresivo a base de esteroides y citotóxicos, ya sea con ciclosporina o ciclofosfamida, sin embargo las que tienen peor pronóstico son las nefritis membranosas con síndrome uremico y nefrotico.

III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la valoración de las biopsias renales con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado se han empleado criterios diagnósticos de la clasificación original de nefritis lúpica de la World Health Organization Classification, actualmente modificada en el año 2005.

¿No sabemos si todas las biopsias con diagnóstico de nefritis lúpica tienen los índices de actividad y cronicidad?, que son de gran utilidad para el tratamiento y pronóstico de los pacientes con Lupus eritematoso generalizado, entonces si conocemos los índices de actividad y cronicidad de las biopsias renales con diagnóstico de LEG, también se conocerá la concordancia diagnóstica interobservador.

¿Cuál es la concordancia diagnóstica entre 4 patólogos Interobservadores de biopsias renales con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, para investigar si todos los observadores aplican de igual manera los parámetros establecidos?, comparados contra un Anatomopatologo experto en nefropatias como prueba de oro.

IV.- JUSTIFICACIÓN

Las biopsias existentes en el servicio de anatomía patológica con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, no todas están evaluadas con los índices de actividad y cronicidad como ya se mencionó ya que son de gran utilidad para guiar las conductas terapéuticas y pronósticas de los pacientes con nefritis lupica. Con la realización de esta tesis se puede estandarizar los criterios morfológicos interobservadores y emitir los índices de actividad y cronicidad de dichas biopsias.

Siendo indispensable homologar y aplicar de igual forma los criterios para asignar actividad y cronicidad, así como conocer la concordancia entre cada interobservador. De esta manera se puede normar las conductas terapéuticas y el pronósticas de los pacientes que actualmente tienen diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado.

V.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer los índices de actividad y cronicidad de todas las biopsias renales con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado que se encuentren en el HCSAE del años 1984 a 2005 así como conocer la concordancia diagnóstica interobservador.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Saber si todos los patólogos ínter observadores aplican de igual manera los criterios actuales de la clasificación para nefritis lupica según la WHO así como los índices de actividad y cronicidad.
- 2.- Conocer la concordancia diagnóstica interobservador de los médicos patólogos.
- 3.- Conocer el número de biopsias realizadas por paciente y su evolución histológica.

VI.- HIPÓTESIS

Si utilizamos las biopsias renales con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado del HCSAE y se evalúan los índices de actividad y cronicidad aceptados para las biopsias renales con Lupus Eritematoso Generalizado para hacer una mejor correlación anatomo-clínica y tratamiento de los pacientes; por lo tanto se conocerá la concordancia diagnóstica interobservador.

VII.- MATERIALES Y METODOS

VII.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal a través de una prueba de concordancia interobservador.

VII.2 LIMITE TEMPORO ESPACIAL

El presente estudio se realizó en el HCSAE de PEMEX, a partir del 1 de marzo al 15 de agosto del 2006. La revisión de los casos incluyó un periodo de veinte años de 1984 al 31 de diciembre de 2005 de todas las laminillas de los casos encontrados de nefritis lupica que cumplieron con los criterios de inclusión para su adecuada clasificación. Y se les calificó de acuerdo a la última clasificación según la OMSS.

VII.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se incluirán todas las biopsias renales con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, laminillas con H.E. y tinciones especiales (PAS, Masson, Plata meten amina)

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a. No se contemplaran las biopsias renales que no cuenten con tejido útil para diagnóstico, es decir que no contengan glomérulos.
- b. Aquellas laminillas de revisión que no cuenten con las tinciones especiales de histoquímica completas.
- c. Aquellos casos en las que no tengan bloques de parafina para completar las tinciones especiales de histoquímica.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a. Biopsias renales con uno o dos cilindros de tejido pero que tengan mínimo de 6 a 8 glomérulos
- b. Se excluyen las que solo contengan médula y no tengan corteza renal

Se eliminarán todos los casos que tengan HE pero que no tengan completas las tinciones de histoquímica.

A) METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Formarán parte de este estudio todas aquellas biopsias renales que hallan sido diagnosticadas con Lupus Eritematoso Generalizado del archivo de patología quirúrgica del HCSAE PEMEX entre 1984 y 2005, se recabará la información utilizando libretas de registro, libros de diagnóstico y sistema de computo de patología.

También se revisará el archivo de laminillas del servicio de anatomía patológica del HCSAE PEMEX, para obtener todas las laminillas y bloques de parafina de biopsias renales con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con sus respectivas tinciones especiales de los años 1984 a 2005.

VII.4 UNIVERSO DE ESTUDIO

En un periodo de 20 años se encontraron y se revisaron 315 biopsias renales.

En la categoría de nefritis lupica se encontró un universo de 96 biopsias, se eliminaron 50 biopsias que corresponden a 45 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, se incluyeron a un grupo de 40 pacientes.

VII.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que fueron estudiadas para realizar el estudio fueron:

Variables epidemiológicas

Genero: se referirá como F (femenino) y M (masculino)

Grupo de edad: la edad expresada en número de años

Número de biopsias renales por paciente

Número de estudio quirúrgico

Variables de la biopsia renal:

Diagnóstico histopatológico original

Número cilindros renales estudiados

Número de glomérulos por biopsia

Tinciones especiales y de histoquímica

Variables de la clasificación de la nefritis lupica según la WHO

ACTIVIDAD (0-24)

Proliferación intracapilar (0-3)

Exudado polimorfonuclear (0-3)

“Asas de alambre” (0-3)

Necrosis fibrinoide y/o cariorrexis (0-3) x2

Proliferación extracapilar “medias lunas” (0-3) x2

Infiltrado intersticial (0-3)

CRONICIDAD (0-12)

Esclerosis glomerular (0-3)

Proliferación extracapilar fibrosa (0-3)

Atrofia tubular (0-3)

Fibrosis intersticial (0-3)

ARTERIOLAS (Valorar + a +++)

Hiperplasia de células endoteliales

Fibrosis

Engrosamiento

Presencia de trombos

Glomerular y arteriolas

VI.6 METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se buscaron todas las biopsias de riñón con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado en los libros del archivo de patología del HCSAE de año 1984 al 2005. (ver anexo 3 y 4)
- Se elaboró una hoja de cálculo en EXCEL en donde se anotaron el número de estudio quirúrgico.
- Se seleccionaron todas las biopsias que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Un médico residente de Anatomía Patológica y 4 interobservadores revisaron todas las biopsias obtenidas, y un médico anatomopatologo del INNSZ como prueba de oro por ser experto en neuropatología con microscopio de luz a partir del mes de marzo de 2006.
- Se utilizaron los criterios diagnósticos de la clasificación modificada para nefritis lupica de la WHO Classification of Lupus Nephritis para reclasificar todas las biopsias de riñón con diagnóstico de LES.
- Todos los datos obtenidos, se resumieron y analizaron estadísticamente y se expresará en tablas de frecuencia y valores de medidas estadísticas.

VII.-RECURSOS

A.- RECURSOS HUMANOS

- 4 interobservadores que son anatomopatologos y un médico anatomopatologo especializado en neuropatología del INNSZ como prueba de oro.
- Médico residente de tercer año de Anatomía patológica.
- 3 Histotecnólogos que ayudaron a hacer los recortes de los bloques de parafina existentes y las tinciones especiales necesarias.
- 1 Auxiliar técnico de laboratorio.

B.-RECURSOS MATERIALES

- Histoquinette
- Parafina
- Refrigerador
- Micrótopo
- Estufa para desparafinar
- Incubadora de temperatura
- Reactivos de tinciones (H.E, PAS, Masson, Plata meten amina)
- Portaobjetos y cubreobjetos
- Microscopio de luz
- Hojas para registro de resultados (EXCEL)
- Computadora
- Libros de estudios quirúrgicos
- Hojas de estudios quirúrgicos del servicio
- Archivo de laminillas del departamento de Anatomía patológica
- Sistema de computo del programa de Anatomía Patológica
- Artículos hemerobibliográficos
- Internet para revisión de literatura

C.-RECURSOS FINANCIEROS

Se utilizaron materiales del laboratorio para el procesamiento de los bloques, laminillas, cubreobjetos, tinciones de histoquímica (HE, PAS, Masson, plata metanima), resina, trabajo de 3 Histotecnólogos del HCSAE y un auxiliar técnico de laboratorio.

VII.8 DISEÑO ESTADISTICO

Las variables de estudio se obtuvieron del expediente clínico, libreta de Patología y parámetros de clasificación según la nefritis lúpica de la OMSS (2005), posteriormente se capturaron en una base de datos del programa de cómputo de Excel.

Se les realizó análisis de frecuencias de las variables por edad y género. Además se cálculo la prueba estadística de concordancia que es la Kappa por cada interobservador. Así como de significancia estadística.

VIII.- CONSIDERACIONES ETICAS

La presente tesis fue un estudio de tipo observacional y descriptivo, con la revisión de un método diagnóstico en el que no intervino el investigador y por lo tanto, no representó ningún tipo de riesgo para la población que se estudió. Ya que el al realizar la revisión de los casos en los archivos de patología, no se violó o interfirió con la privacidad ni confidencialidad de los casos.

Se contó desde el inició y en todo momento con la autorización de las autoridades hospitalarias para la elaboración de este estudio.

RESULTADOS

Se revisaron 315 casos de biopsias renales estudiadas previamente en el servicio de anatomía patológica de 1984 al 31 de diciembre de 2005.

En la categoría de nefritis lúpica se encontró un universo de 96 biopsias (46%) del total de las biopsias encontradas, de las cuales se eliminaron 50 biopsias. Como se muestra en la gráfica No. 1

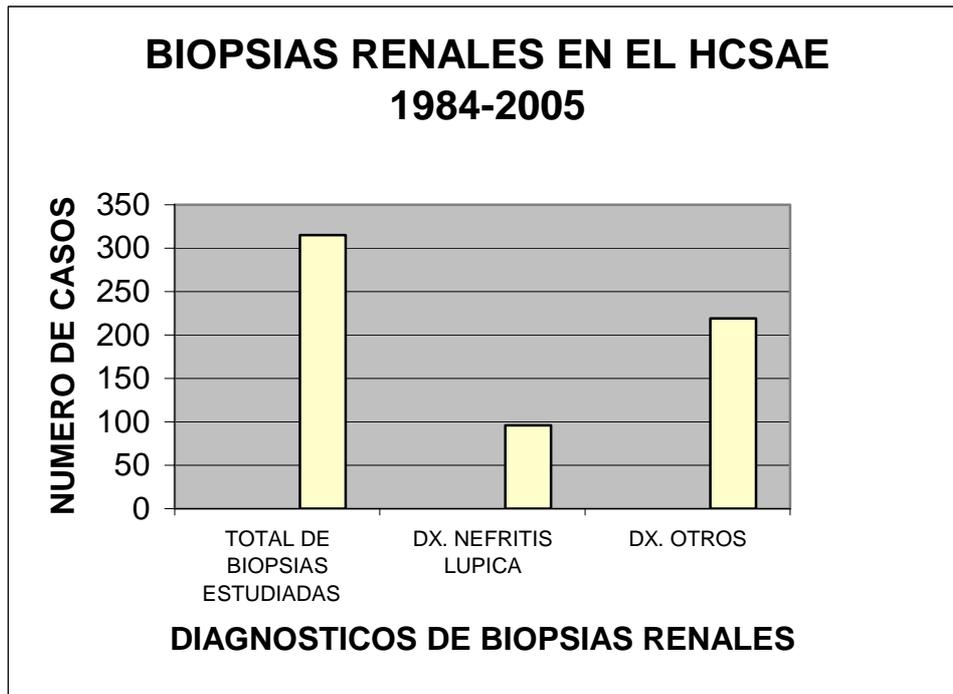
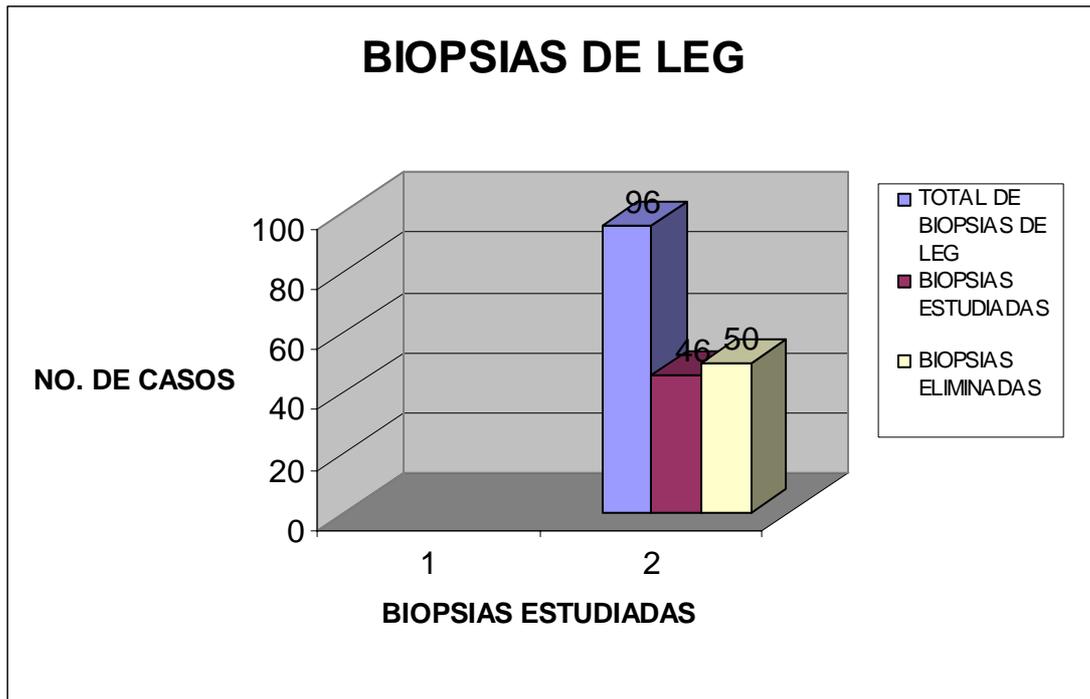


Gráfico 1.- Se encontraron 315 biopsias totales de riñón, 219 con otros diagnósticos y 96 biopsias con diagnóstico de LEG.

Las biopsias que no fueron incluidas se eliminaron 50 biopsias (Gráfico 2), por no cumplir con los criterios de inclusión, ya que algunas no contaban con tinciones especiales completas o faltaban algunos bloques de parafina para completar la rutina de riñón para hacer una adecuada evaluación, o bien eran biopsias que no tenían glomérulos solo corteza renal.



Gr

Gráfico No. 2.- Se encontraron 96 biopsias con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, de las cuales se eliminaron 50 biopsias por no cumplir con criterios de inclusión y se estudiaron 46 biopsias que corresponden al 46% de los casos.

Entonces se revisaron 46 biopsias con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado que cumplieron con los criterios de inclusión del total de las 310 biopsias de riñón que corresponde al 46%.

Del total de las biopsias estudiadas, se encontró que 39 casos correspondieron a mujeres y solo 7 casos a hombres. Lo que se representa en la siguiente gráfica No. 1, con 89% de las biopsias estudiadas corresponden al sexo femenino y 11% del total de las biopsias estudiadas corresponden al sexo masculino.

La población estudiada en el sistema médico de PEMEX corresponde a los estudios realizados en otros tipos de poblaciones tanto nacionales como internacionales, y lo descrito en la literatura en donde se afecta mujeres en edad reproductiva, sin excluir el sexo masculino con los que el LEG se comporta de manera agresiva, y a edades tempranas con pronóstico fatal a corto plazo como se representa en el Gráfico 3 y 4. La edad de los pacientes de los casos estudiados osciló entre, el mas joven de 14 años y el de mayor edad de 75 años. Con una media de 30-45 años.

De los 46 casos estudiados con diagnóstico de nefritis lupica fueron predominantemente mujeres con 39 (84%) y 7 hombres (15.2%).

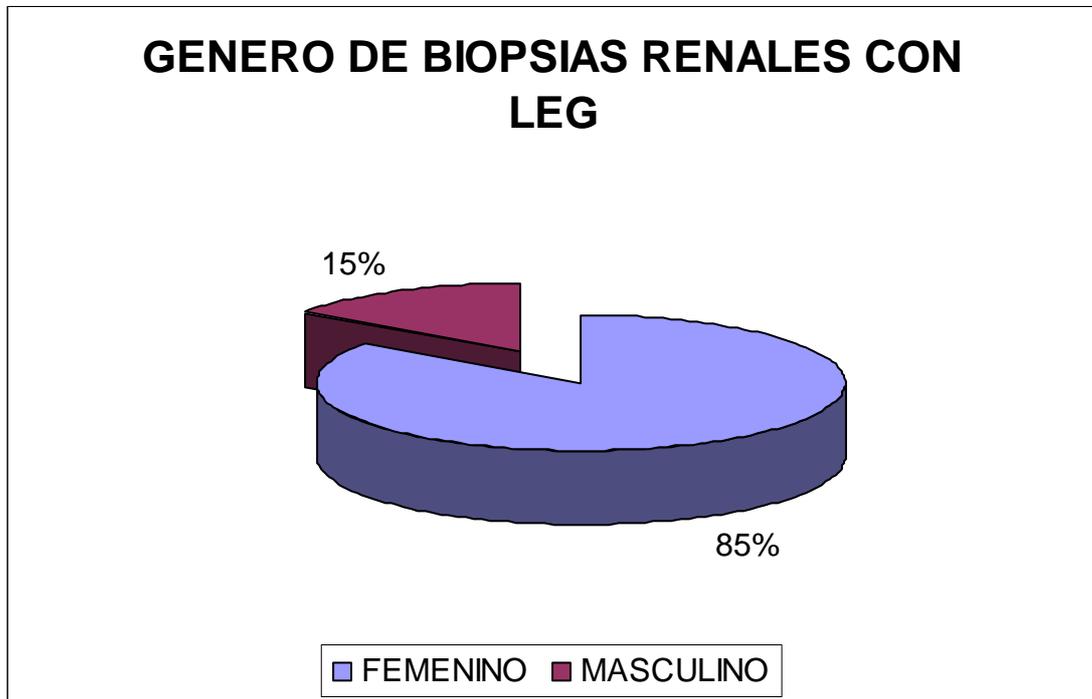


Gráfico 3.- En esta gráfica se representa el porcentaje de mujeres que predomina en el 85% de los casos como se reporta en la literatura internacional.

La edad de los pacientes estudiados osciló entre los 14 años, el de menor edad y 75 años el de mayor edad como se muestra en la siguiente gráfica No. 4. En la literatura se ha reportado que la edad de presentación del LEG es en mujeres de edad reproductiva, sin excluir a la población infantil pero con menos frecuencia.

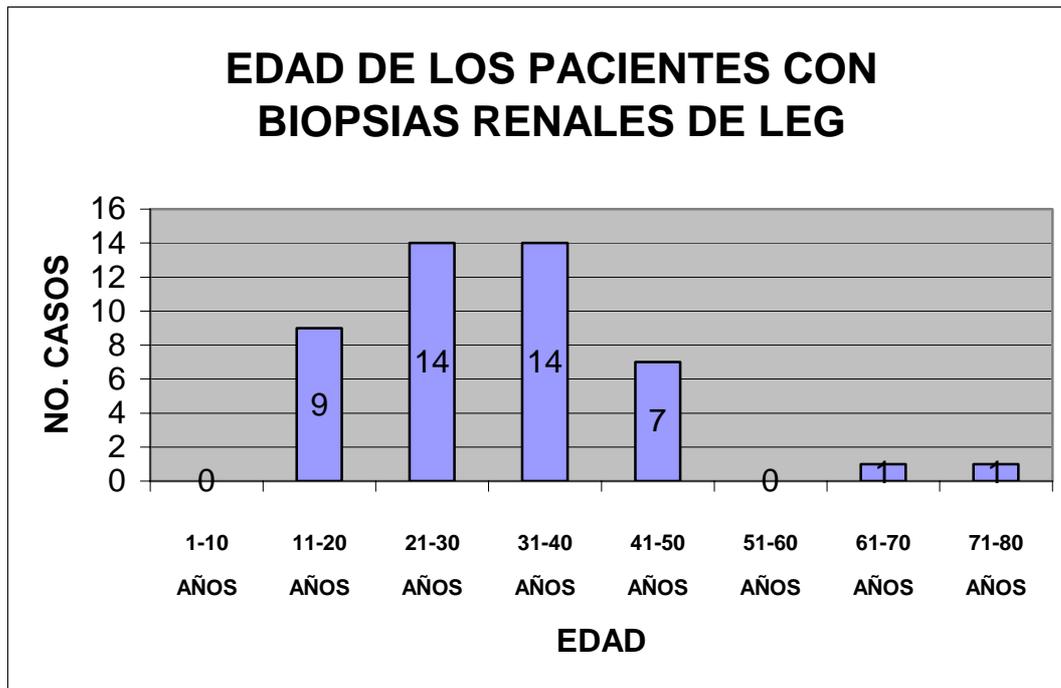


Gráfico NO. 4 Aquí se muestra la distribución por edad de los pacientes estudiados, que la edad mas frecuente fue de los 20 a los 40 años, con predominio de mujeres como se muestra en la gráfica 3.

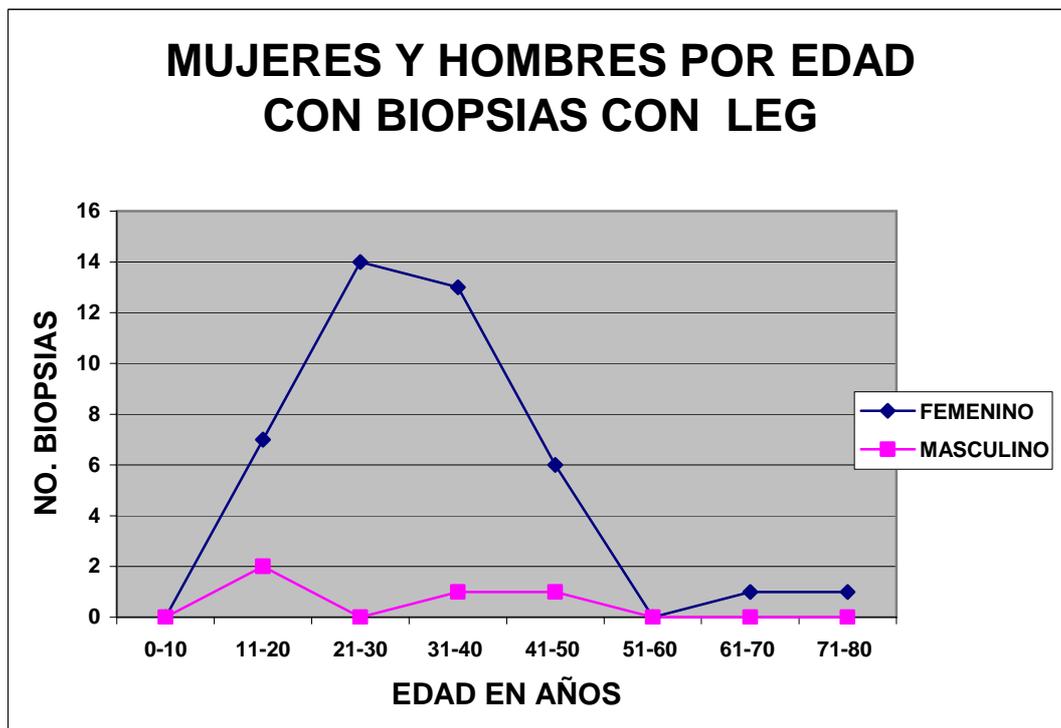


Gráfico No. 5 En esta gráfica podemos demostrar la distribución por edad y sexo de las biopsias con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, el la cual predomina el sexo femenino en edades reproductivas.

ACTIVIDAD DE NEFRITIS LUPICA

La actividad como se explicó en la página 28 se tiene que evaluar con los parámetros que se discutieron en la tabla 4, que son proliferación intracapilar, exudado polimorfo nuclear, asas de alambre, necrosis fibrinoide y/o cariorexis, proliferación extracapilar “medias lunas”, infiltrado intersticial, ya que esto nos traduce el grado de actividad de la enfermedad y el daño renal que tiene el paciente.

Además de establecer el adecuado control farmacológico por el médico tratante, para ello la prueba estadística que se debe utilizar para calcular la concordancia diagnóstica interobservador es la *Kappa*. La Kappa es una prueba estadística que estudia que tan frecuente fue la “coincidencia” de los diagnósticos emitidos por los interobservadores, y para poder establecer esta significancia estadística se dan intervalos pre-establecidos clínicamente para su adecuada interpretación.

Sin embargo estadísticamente los valores calculados de Kappa tienen intervalos para su interpretación y se muestran a continuación:

Tabla 5

VALOR DE KAPPA CALCULADO

Kappa de 0.75–1.00: Muy buena–perfecta (no debida al azar).

Kappa de 0.50–0.74: Adecuada–Buena (mas grande que debida al azar)

Kappa de 0.0–0.49: Inadecuada (puede ser debida al azar)

Kappa < 0: Menos que debida al azar

En este estudio se calculó el valor calculado de *Kappa* es de .80 para los interobservadores 1,2, 3 y 4, contra el Estándar de Oro.

Para hacer un cálculo adecuado y significativo se utilizaron los intervalos de actividad que habitualmente se utilizan por el médico tratante con los siguientes valores:

Actividad de 0–8= leve, actividad de 9–16moderada y Actividad de 17 a 24severa.

En las biopsias registradas de los archivos de patología, se encontró que 18 de los 46 casos, tenían reporte histopatológico con actividad y cronicidad. Que representa el 23% del total de las biopsias estudiadas, es decir el porcentaje de reportes con actividad y cronicidad es menor al que se esperaba.

De las cuales solo 4 casos presentaron actividad elevada, y tenían menos cronicidad. Lo que implica que las biopsias estudiadas en los archivos de patología en general se han diagnosticado como biopsias con poca actividad, predominando las biopsias con cronicidad.

En cambio 41 biopsias en el presente estudio se encontraron actividad leve que representa el 84% del total de las biopsias.

Sin embargo nosotros encontramos que, el resultado según los valores establecidos estadísticamente para Kappa quiere decir que se diagnosticaron adecuadamente o bien, es decir la concordancia entre los 4 observadores fue muy elevada contra los diagnósticos emitidos por la prueba de "oro" y fueron concordantes sus diagnósticos emitidos para las 46 biopsias estudiadas del total de la población.

Además es muy importante que la concordancia de cada uno de los observadores se "cruzó" contra los diagnósticos emitidos por el Estándar de oro (médico anatomopatologo especialista en nefropatología), y entre cada uno de los observadores, para lo cual los resultados obtenidos de Kappa fueron satisfactorios. Ver tabla 5

CLASIFICACIÓN DE LAS BIOPSIAS RENALES CON LEG SEGÚN LA WHO

Las 46 biopsias con sus tinciones especiales fueron evaluadas por 4 médicos anatomopatologos generales (como interobservador 1,2,3,4) y un médico anatomopatologo especialista en nefropatología con experiencia de 10 años evaluando biopsias renales, el cual se categorizó como prueba de oro, ninguno de los observadores conocía el diagnóstico previo emitido para cada una de las biopsias.

Se encontró que con respecto a la clase según la OMSS, es decir I, II, III, IV, V, y VI (Tabla 3), con sus respectivas subclasificaciones dos interobservadores el 1 y 2, concordaron con los diagnósticos emitidos con la prueba de oro en un 59%, como se ejemplifica en la tabla 6.

Diagnóstico	1	2	3	4
Subclasificación	28% (13)	30% (14)	26% (12)	23% (11)
Concordaron	58% (27)	58% (27)	32% (15)	36% (17)
Sobreclasificación	13% (6)	10% (5)	41% (19)	39% (18)
Total de casos	46	46	46	46

Sin embargo para la concordancia diagnóstica interobservadores 3 y 4, se concordó en un 41% y 39%, respectivamente; y en interobservadores 1 y 2 se encontró el 13% y 10% respectivamente.

Es importante mencionar que dos interobservadores concordaron en un 58% con los diagnósticos emitidos por la prueba de oro.

INDICES DE CRONICIDAD

En el presente estudio se encontró que las biopsias estudiadas tienen por lo general una incidencia elevada en cronicidad representando por 36 casos con cronicidad entre 0-4 y 10 casos con cronicidad de 5-8, lo que significa que nuestros pacientes se mantienen en estadios clínicos de estados avanzados de la enfermedad, sin actividad.

En cambio en la recolección de datos previa al presente estudio, se observó que solo 18 biopsias de las 46 estudiadas, tenían reporte histopatológico de cronicidad.

Reportado como 10 casos con cronicidad leve, es decir de 0-4 y solo dos casos con cronicidad moderada de 5-8, representado por el 18%.

De forma similar se debe hacer el cálculo de Kappa para la concordancia diagnóstica interobservadores, como se explicó anteriormente en la tabla 5.

La Kappa calculada para la cronicidad entre los interobservadores fue de $<.50$, que estadísticamente su valor interpretativo es muy baja, es decir calculada contra los diagnósticos emitidos por la prueba de oro fue menor a la esperada.

En la literatura, e históricamente se ha visto que las modificaciones realizadas a dicha clasificación se han debido a la escasa reproducibilidad entre los interobservadores.

Entonces los resultados obtenidos son reproducibles en otros estudios, sin embargo actualmente es la única clasificación que mas se acerca a la concordancia entre interobservadores, anteriormente en la página 29 se dieron algunas definiciones y conceptos de cómo evaluar las biopsias renales, sin embargo no debemos de dejar de tomar en cuenta que la apreciación del observador asigna de manera personal los valores para actividad y cronicidad, en dichos parámetros se ha visto escasa o pobre reproducibilidad.

Sin embargo La concordancia interobservador de los índices de actividad fue satisfactoria y se evaluaron 6 parámetros (Tabla No. 4) con valor de **Kapa de .80**, que indica que la concordancia fue satisfactoria.

En cambio la concordancia de la cronicidad estuvo por debajo de la esperada en donde se evaluaron 4 parámetros (Tabla No. 4), con valor de Kappa: $<.50$

ANALISIS Y DISCUSION

En la evaluación de la cronicidad el índice de proliferación extracapilar fibrosa fue el menos valorado y se calificó por proliferación extracapilar celular, lo cual se consideró como glomérulo esclerosado o fibrosis capsular.

El Gold Estándar diagnosticó 2 clases en 7 de los casos, (lo cual indica que combinó mas de 1 clase), por lo que en los demás interobservadores solo se diagnosticó una clase.

Por lo que en prospectiva se pondrá el número de glomérulos con cada clase y la otra clase diferente encontrada a la primera, para poder asignar más de una clase.

Ningún médico Anatomopatólogo de los interobservadores hizo más de 2 diagnósticos de clase en una misma biopsia. En general se subclasificarón las biopsias con respecto al "Gold Estándar", pero se dio mas calificación a la actividad en la cual la concordancia y el valor de Kappa fue adecuado y no tenemos recaídas de los pacientes en el hospital.

En relación a la clase se encontraron:

Clase I: 8 casos con concordancia del 93%

Clase II: 3 casos con una concordancia del 50%

Clase III: 22 casos con concordancia de 47%

Clase IV: 22 casos con concordancia de 41 %

Clase V: 1 caso sin concordancia

Clase IV: 0 casos

PROPUESTA

Por lo que se revisaran casos en prospectiva al azar para correlacionar posteriormente y de manera cuidadosa junto con el Gold Estándar y aplicar, de forma estandarizada todas las variables que se asignan para actividad, cronicidad y la clase.

CONCLUSIONES

- Los índices de actividad encontrados en los diagnósticos previos de las biopsias estudiadas entre 1984 y el 2005, fueron reportados en 18 casos, que representa el 23 % del total de las biopsias estudiadas. De tal manera que menos de una cuarta parte de los casos se le asignó
- La cronicidad que se encontró en este estudio fue de 36 casos con cronicidad de leve a moderada, que representa el 83 % del total de biopsias.
- El estudio demostró biopsias con menos actividad y mayor cronicidad.
- La concordancia interobservador de los índices de actividad fue satisfactoria y se evaluaron 6 parámetros (Tabla No. 4) con valor de **Kappa de .80**, que indica que fue adecuada.
- La concordancia de la cronicidad estuvo por debajo de la esperada en donde se evaluaron 4 parámetros (Tabla No. 4) con valor de **kappa de <.50** el parámetro menos evaluado fue el de la proliferación extracapilar.

PROPUESTA

Por lo que se revisaran casos en prospectiva al azar para correlacionar posteriormente y de manera cuidadosa junto con el Gold Estándar y aplicar, de forma estandarizada todas las variables que se asignan para actividad, cronicidad y la clase.

ANALISIS Y DISCUSION

En la evaluación de la cronicidad el índice de proliferación extracapilar fibrosa fue el menos valorado y se calificó por proliferación extracapilar celular, lo cual se consideró como glomérulo esclerosado o fibrosis capsular.

El Gold Estándar diagnosticó 2 clases en 7 de los casos, (lo cual indica que combinó mas de 1 clase), por lo que en los demás interobservadores solo se diagnosticó una clase.

Por lo que en prospectiva se pondrá el número de glomérulos con cada clase y la otra clase diferente encontrada a la primera, para poder asignar más de una clase.

Ningún médico Anatomopatólogo de los interobservadores hizo más de 2 diagnósticos de clase en una misma biopsia. En general se subclasificarón las biopsias con respecto al "Gold Estándar", pero se dio mas calificación a la actividad en la cual la concordancia y el valor de Kappa fue adecuado y no tenemos recaídas de los pacientes en el hospital.

En relación a la clase se encontraron:

Clase I: 8 casos con concordancia del 93%

Clase II: 3 casos con una concordancia del 50%

Clase III: 22 casos con concordancia de 47%

Clase IV: 22 casos con concordancia de 41 %

Clase V: 1 caso sin concordancia

Clase IV: 0 casos

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gary Striker, MD, Liliana J. Striker, MD, Vivette D`Agati DM. The renal biopsy. 1997; pp. 125-142.
2. - Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL., et al: Long-Term follow-up of lupus nephritis: A study based on the Who classification. Am J Med 83:877, 1987.
- 3.- Appel GB, Pirani CL, D`Agati VD: Renal vascular involvement in systemic lupus. J Am Soc Nephrol 4:1499, 1994.
- 4.-Appel GV, Silva FG, Pirani CL, et al: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine 57:371, 1978.
- 5.- Austin HA, Boumpas D.T, Vaughan EM, Balow JE: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. Kidney Int. 45:544, 1994.
- 6.- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 75:382, 1983.
- 7.-Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al: Diffuse proliferative lupus nephritis: Contribution of renal histologic data. Am J Med 75:382, 1983.
- 8.-Bohannon LL, Bennett WM: Silent lupus nephritis—an overview. Int Med 5:73, 1984.
- 9.- Churg J, Sobin LH: Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. World Health Organization. Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
- 10.-Morel-Maroger L, Mery J, Droz D, et al:The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. Adv Nephrol 76:118, 1976.
- 11.-Morel-Maroger L., Mery J, Droz D, et al: The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. Adv Nephrol 76:118, 1976.
- 12.-Pirani CL, Olesnick L: Role of electron microscopy in the classification of lupus nephritis. In Hayslett JP, Hardin GA (eds): Advances in Systemic lupus Erythematosus. New York, Grune and Stratton, 1982, p. 54.
- 13.-Pollak VE, Pirani CL: Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc 44:630, 1969.

14.-Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ: The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 32:274, 1987.

15.-Schwartz MM, Lan S-P, Bonsib SM, et al: Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 13:273, 1989.

16.- Silva FG: The nephropathies of systemic Glomerular Disease. New York, Churchill Livingstone, 1983, p 79.

17.-Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:671, 1982.

ANEXO 2

GUIA Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEFRITIS LUPICAS SEGÚN LA WHO

Table 3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerosis lupus nephritis $\geq 90\%$ of glomeruli globally sclerosed without residual activity

^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.

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

ANEXO 3
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	Mayo	Junio	Julio
Identificación del problema								
Identificación de variables								
Revisión de literatura								
Formulación de hipótesis								
Especificación de la muestra								
Instrumentos de Medición								
Recursos físicos								
Obtención de los datos								
Codificación de datos								
Presentación de gráficas								
Análisis estadístico e interpretación								
Redacción final y entrega de tesis								
Impresión de tesis								

ANEXO 4
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. caso	No. Qx	Ficha	Nombre	Edad	Sexo	Fecha	No. Espécimen	Dx Histológico	HE	PAS	MS	PLATA	No. bloques	Dx clínico
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
30														