



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Especialidad en Medicina (Nefrología)

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE LA
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A NEFRITIS LÚPICA”**

Tesis de Posgrado

Que para obtener el grado de:

Especialista en Nefrología

Presenta:

Dr. Rodrigo Jesus Rosado Canto

Tutor de Tesis:

Dr. Ricardo Correa Rotter

Profesor Titular del Curso de Nefrología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México, Distrito Federal, Julio de 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. RICARDO CORREA ROTTER

Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Nefrología

Jefe del Departamento de Nefrología Y Metabolismo Mineral

Director de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	8
4. PACIENTES Y MÉTODOS	9
A. Selección de pacientes	9
B. Definición de variables	11
C. Análisis Estadístico	17
5. RESULTADOS	18
6. DISCUSIÓN	23
7. CONCLUSIONES	26
8. ANEXOS	27
9. BIBLIOGRAFÍA	34

1.- INTRODUCCIÓN

El riñón es uno de los órganos que se afecta con mayor frecuencia en el lupus eritematoso generalizado (LEG). En nuestro centro, la nefritis lúpica (NL) es la glomerulopatía secundaria que se reporta con mayor frecuencia en biopsias renales de riñones nativos, representa el 44.9% del total de biopsias realizadas en los últimos 5 años. Las lesiones histopatológicas de la nefritis lúpica se asocian a diferente respuesta al tratamiento y desenlaces clínicos también distintos¹.

En la clasificación de la nefritis lúpica se hace énfasis en el reporte de los índices de actividad (IA) y de cronicidad (IC) de las lesiones encontradas en la biopsia renal, los cuales si bien han demostrado una buena correlación con el pronóstico de la enfermedad, éstos toman exclusivamente lesiones glomerulares².

En el año 2003 la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patólogos Renales (ISN/RPS) en su clasificación histopatológica de la nefritis lúpica hacen énfasis en el daño vascular e indican que éste debe evaluarse en grados (leve, moderado y severo) y plasmarse en el diagnóstico final³. Además de las lesiones glomerulares y presencia de daño túbulointersticial, las lesiones vasculares deben evaluarse en la biopsia debido a que su presencia y grado afectan el pronóstico de la enfermedad⁴.

Las lesiones vasculares asociadas a nefritis lúpica se clasifican de la siguiente manera: Depósitos vasculares de complejos inmunes, aterosclerosis, vasculopatía necrosante no inflamatoria, vasculitis y microangiopatía trombótica; éstas lesiones vasculares se observan principalmente en las arterias y arteriolas extra-glomerulares excepto para los microtrombos de fibrina⁵. Se ha reportado una frecuencia de lesiones vasculares asociadas a nefritis lúpica de hasta el

82%⁶. De todas las lesiones vasculares, la microangiopatía trombótica (MAT) se ha asociado a menor tasa de respuesta al tratamiento y peor sobrevida renal ^{6,7,8}.

La prevalencia de MAT asociada a nefritis lúpica se reporta de 0.5 hasta el 24% en diversos estudios^{9,10}. La MAT consta de dos fases histopatológicas: la primera, descrita como fase aguda se caracteriza por una marcada estrechez u oclusión total de la luz de las arterias o arteriolas causada por acumulación de material eosinofílico o fucsínofílico, características tincionales de fibrina, a nivel luminal, subendotelial o medial, lo cual invariablemente se asocia a edema y denudación endotelial y algunas veces a eritrocitos fragmentados; la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica demuestran ausencia o discreto depósito de complejos inmunes. En la fase crónica se observa edema mixoide de la íntima de las arterias o arteriolas y/o fibroplasia de la íntima en “piel de cebolla”⁵.

La patogénesis de la MAT asociada a nefritis lúpica es compleja, poco clara y no existen en la literatura descripciones extensas al respecto; la asociación entre MAT y LEG consiste en un grupo de enfermedades, entre las que se incluyen el síndrome antifosfolípidos (SAF), púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT-SHU), escleroderma, hipertensión maligna y la MAT asociada a inhibidores de la calcineurina.

Con frecuencia se reporta la asociación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico con MAT, éstos anticuerpos están implicados en la MAT limitada al riñón del SAF y se considera que es un factor principal que promueve la formación de trombos intrarrenales en LEG^{11,12}. Se postula que la activación de la vía clásica del complemento juega un papel preponderante en el desarrollo de MAT en pacientes con nefritis lúpica, en un par de estudios se encontró que la tinción positiva de C4d en el glomérulo correlaciona con el desarrollo de microtrombos renales^{13,14}. La sobreactivación de la vía alterna del complemento también pudiera intervenir en la patogénesis de la MAT asociada a NL, ya que se demostró que los pacientes que cursan con mayor depósito de C4d en el tejido renal y al mismo tiempo disminución del factor H cursan con mayores IA y peor

sobrevida renal comparados con aquellos con MAT y nefritis lúpica pero sin esa combinación de factores.⁹

En la cohorte de mayor número de pacientes con MAT y NL se describió que la presencia de MAT en la biopsia renal se asocia a mayor proliferación endocapilar, depósitos subendoteliales, leucostasis e inflamación intersticial, lo que conlleva mayores índices de actividad; de la misma forma se reportó mayor atrofia tubular y fibrosis intersticial en pacientes con MAT comparados con aquellos que no tienen esta lesión vascular. En cuanto a la presentación clínica se informó que los pacientes con MAT debutan principalmente con síndrome nefrótico y con mayor elevación de creatinina sérica; no hubo diferencias en sobrevida, pero los pacientes con MAT presentaron mayores tasas de falla al tratamiento y menor sobrevida renal⁹.

No existe a la fecha, un estudio que reporte los factores de riesgo de los pacientes con MAT asociada a NL, adicionalmente, con la información actual podemos determinar si la MAT por sí sola le confiere un pronóstico diferente a la nefritis lúpica independiente de los IA e IC.

2.- JUSTIFICACIÓN

La NL es la glomerulopatía mas frecuentemente diagnosticada por biopsia percutánea de riñones nativos en nuestro medio.

La clasificación de la ISN/RPS de la nefropatía lúpica recomienda reportar las lesiones vasculares asociadas a la nefritis lúpica y recientemente se informó que de todas las lesiones vasculares, la microangiopatía trombótica le confiere peor pronóstico a la enfermedad.

Carecemos de información respecto a los factores de riesgo para la aparición de MAT asociada a NL. En este estudio describiremos los casos de MAT asociada a NL de nuestro centro, con énfasis en los factores de riesgo, presentación clínica y pronóstico de la enfermedad, a partir del registro de biopsias renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Describir la prevalencia de microangiopatía trombótica en pacientes con nefritis lúpica.
2. Establecer si existen diferencias en el cuadro clínico de presentación de los pacientes con NL y MAT comparados con aquellos con NL sin MAT.
3. Describir los factores de riesgo asociados a la presencia de MAT en pacientes con NL.
4. Establecer si existen diferencias en los desenlaces de los pacientes con NL y MAT comparados con aquellos con NL sin MAT.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño: estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo, comparativo, observacional.

Población: pacientes del INCMSZ con diagnóstico de NL probada por biopsia renal, incluidos en el registro institucional.

Muestra: pacientes con nefritis lúpica probada por biopsia en el periodo de abril de 2008 a abril de 2014 que cumplieron los criterios de selección.

Tipo de muestreo: se incluyeron a todos los pacientes con NL diagnosticada mediante biopsia renal.

A. Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Casos.- pacientes con diagnóstico de NL con MAT, probada por biopsia renal realizada por personal del INCMSZ, en el período de abril de 2008 a abril de 2014 incluida en el registro institucional de biopsias renales.
- Controles.- pacientes con diagnóstico de NL sin MAT, probada por biopsia renal realizada por personal del INCMSZ, en el período de abril de 2008 a abril de 2014. Se parearon con cada caso de acuerdo a las siguientes características:
 - a) Clase de NL de acuerdo a la clasificación de ISN/RPS 2003: misma clase de nefritis lúpica I, II, III, IV, V y VI.
 - b) Tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI 4 variables: misma categoría de acuerdo a la clasificación de enfermedad renal crónica de KDIGO ≥ 90 , 89-60, 59-45, 44-15, <15 mL/min/1.73m² al momento de la biopsia renal.
 - c) Índice de actividad (IA): en el reporte histopatológico un IA que no difiera ± 5 .

- d) Índice de cronicidad (IC): en el reporte histopatológico un IC que no difiera ± 2 .
- e) Tiempo de seguimiento: el grupo control por lo menos el mismo tiempo de seguimiento del momento de la biopsia renal a la última revisión en la consulta externa con nota en el expediente clínico.

Criterios de exclusión:

- Revisión de laminillas de una biopsia renal percutánea realizada en otra institución.
- Biopsia de injerto renal.
- Expediente clínico inaccesible.
- Reporte histopatológico inaccesible.

B. Definición de variables obtenidas

DEMOGRÁFICAS

Registro hospitalario: número de registro hospitalario.

Nombre del paciente: nombre completo del paciente.

Fecha de nacimiento: fecha de nacimiento obtenida del documento elaborado por trabajo social y anexado al expediente clínico.

Fecha de biopsia renal: obtenida del registro institucional de biopsias renales y corroborada en el expediente clínico.

Edad al momento de la biopsia: cálculo automático del programa Excel, a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de biopsia renal.

Género: registrado como masculino o femenino.

Tiempo de diagnóstico de lupus eritematoso generalizado: se obtiene de la fecha de diagnóstico a partir del expediente clínico a la fecha de la biopsia renal. En caso de diagnóstico nuevo, corresponde con la misma fecha de la biopsia renal.

HISTORIAL PREVIO

Mediante revisión del expediente clínico se obtuvo información en relación a la historia previa de actividad del LEG en diferentes órganos antes de la biopsia renal. Se incluyó historia de actividad (anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y leucopenia), mucocutánea, articular, renal, actividad en SNC, serosas y miocarditis. También mediante revisión del expediente se estableció la presencia o ausencia de SAF clínico o serológico, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, anti β -2 glicoproteína IgG e IgM, anti-Ro/SSA y anti-La/SSb. De la misma forma, se obtuvo la siguiente información de cada paciente en el tercer mes previo a la biopsia renal:

- Índice de Actividad de Enfermedad del Lupus Eritematoso Generalizado: SLEDAI, por sus siglas en inglés, obtenida mediante los datos clínicos y de laboratorio del expediente clínico.
- Anticuerpos DNA de doble cadena (método ELISA): valor en u/uL, determinados por metodología ELISA.
- Niveles de complemento: niveles del fragmento C3 y fragmento C4, en unidades/dL.
- Creatinina sérica en el tercer mes previo a la biopsia renal: valor expresado en mg/dL.
- Medicamentos al tercer mes previo a la biopsia renal: se revisó si el paciente usó o no inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, ciclofosfamida y aspirina.

VARIABLES CLÍNICAS A LA BIOPSIA RENAL

Presión Arterial Sistólica (PAS): en mmHg, al momento de la biopsia renal.

Presión Arterial Diastólica (PAD): en mmHg, en las condiciones descritas para la PAS.

Presión Arterial Media (PAM): en mmHg, calculado con programa Excel a partir de PAS y PAD, $[(PAD \times 2) + PAS]/3$.

Síndrome Nefrótico: índice proteinuria/creatinuria mayor de 3g/g, con niveles de albúmina sérica menores de 2.5g/dL, hiperlipidemia y asociado a manifestaciones clínicas (edema).

Síndrome Nefrítico: hipertensión, hematuria, edema y disminución de la tasa de filtración glomerular.

Anormalidades Urinarias Asintomáticas (AUA): proteinuria subnefrótica, es decir índice proteinuria/creatinuria menor de 3 g/g, hematuria ó ambas, sin manifestaciones clínicas.

Enfermedad Renal Crónica (ERC): deterioro de la tasa de filtración glomerular menor a 60mL/min por más de 3 meses, sin manifestaciones de síndrome nefrótico, nefrítico y sin cumplir criterios de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva: deterioro rápido de la tasa de filtración glomerular en un período menor a 12 semanas.

Requerimiento de terapia sustitutiva al momento de la biopsia: necesidad de iniciar alguna modalidad de terapia sustitutiva de la función renal al momento del procedimiento diagnóstico.

Creatinina sérica al momento de la biopsia renal: valor en mg/dL al momento de la biopsia renal.

Tasa de Filtración Glomerular al momento de la biopsia renal: obtenida mediante la fórmula CKD-EPI de 4 variables.

Anticoagulante lúpico: se reporta como positivo o negativo.

Actividad extrarrenal: al momento de la biopsia se definió la presencia o no de actividad articular, serosa y mucocutánea.

Índice de Actividad de Enfermedad del Lupus Eritematoso Generalizado (SLEDAI): obtenido con datos clínicos y de laboratorio del expediente clínico.

Perfil inmunológico al momento de la biopsia: anticuerpos DNA de doble cadena y fragmentos de C3 y C4.

Citometría hemática: se obtuvieron los valores de hemoglobina (g/dL), leucocitos y linfocitos al momento de la biopsia, estos últimos expresados en miles por milímetro cúbico.

Trombocitopenia: se definió como cuenta plaquetaria $< 150 \times 10^9/L$.

Anemia hemolítica microangiopática: anemia regenerativa con bilirrubina indirecta elevada, lactato deshidrogenasa (DHL) elevada, prueba de Coombs negativa y esquistocitos en sangre periférica.

Púrpura trombocitopénica trombótica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y síntomas neurológicos.

Proteinuria de 24 horas al momento de la presentación: obtenida de la recolección de orina de 24 horas más próxima al diagnóstico (y previa al tratamiento). En caso de no existir recolección de orina, se calculó el índice proteinuria/creatinuria a partir de muestra única de examen general de orina.

Índice Proteínuria/Creatinuria (IPr/Cr): estimado a partir de la recolección de orina de 24 horas ó del índice en muestra única.

Sedimento activo: presencia de >5% de acantocitos o >40% eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario con el objetivo 40x.

REPORTE DE HISTOPATOLOGÍA

Todas las biopsias fueron interpretadas por el mismo nefropatólogo, lo que asegura la consistencia en la interpretación de las mismas.

Cada biopsia fue estudiada mediante microscopía de luz con tinciones de hematoxilina-eosina (HE), ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata-metenamina de Jones; inmunofluorescencia directa con anticuerpos dirigidos contra IgG, IgM, IgA, C1q, C3c, albúmina, fibrinógeno, cadenas kappa y cadenas lambda. Los casos en que el diagnóstico lo requiriese se realizó microscopía electrónica.

Número de glomérulos obtenidos: obtenidos del reporte oficial de histopatología.

Índice de Actividad (IA): en casos de NL proliferativa (clases III y IV). Determinado de acuerdo a los lineamientos de los Institutos Nacionales de Salud

de los Estados Unidos¹⁵. Con un mínimo de 0 y máximo de 24 puntos, describe los siguientes hallazgos: proliferación celular, necrosis fibrinoide/cariorrhexis, medias lunas celulares, trombos hialinos/asas de alambre, infiltración leucocitaria, infiltrado mononuclear tubulointersticial; estos hallazgos se reportaron como presentes o no.

Índice de Cronicidad (IC): en casos de NL proliferativa III y IV y de acuerdo a los lineamientos de los NIH¹⁵. Con un mínimo de 0 y máximo de 12 puntos, describe los siguientes hallazgos: esclerosis glomerular, medias lunas fibrosas, fibrosis intersticial; estos hallazgos se reportaron como presentes o no.

Clasificación ISN/RPS: diagnóstico emitido de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal.

Involucro vascular: se clasificó la afectación vascular como: ninguna, arterioesclerosis (fibrosis subíntima, hiperplasia de la media), vasculopatía lúpica o MAT.

MAT aguda: presencia de marcada estrechez u oclusión total de la luz de las arterias o arteriolas causada por acumulación de material eosinofílico o fucsino-fílico con características tincionales de fibrina, a nivel luminal, subendotelial o medial asociado a edema y denudación endotelial.

MAT crónica: edema mixoide de la íntima de las arterias o arteriolas y/o fibroplasia de la íntima en “piel de cebolla”.

TRATAMIENTO

Se obtuvo información del tratamiento administrado a cada paciente: plasmaféresis (número de sesiones), bolos de metilprednisolona (expresado en gr), inducción con ciclofosfamida (dosis acumulada en gr) o mofetilmicofenolato, azatioprina, anticoagulación y dosis acumulada de prednisona a los 6 meses en seguimiento (gr).

ANÁLISIS DE DESENLACES

Durante los 3, 6, 12, 18 y 24 meses partir de la fecha de la biopsia renal, se registraron las variables de creatinina, IPr/Cr, tasa de filtración estimada por la fórmula CKD-EPI (TFGe), niveles de complemento y niveles de anticuerpos anti-DNA de doble cadena.

Se utilizaron las siguientes definiciones para evaluar la respuesta al tratamiento (basado en las definiciones del estudio LUNAR¹⁶):

Remisión Completa: deterioro de la TFGe menor del 15%, índice de proteinuria/creatinuria menor de 0.5g/g y sedimento urinario inactivo.

Remisión Parcial: deterioro de la TFGe menor del 15%, índice de proteinuria/creatinuria con reducción del 50% del valor inicial ó a límite subnefrótico (menor de 3g/g).

Además se establecieron las siguientes variables durante el seguimiento:

Requerimiento dialítico posterior a la biopsia renal: inicio de terapia sustitutiva durante el tiempo de seguimiento.

Constructo de mejoría: salida de diálisis y/o aumento de la TFGe > 20 mL/min/1.73m².

Muerte: fallecimiento del paciente documentado en el expediente clínico ya sea dentro o fuera del hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva según el nivel de medición, para las variables categóricas se utilizó frecuencias y porcentajes, para las continuas mediante fórmula de Shapiro Wilk se determinó su distribución. Para las variables con distribución normal se utilizó media y desviación estándar, mientras que para las variables sin distribución normal se utilizó mediana e intervalo intercuartilar. Para la comparación entre los grupos, se utilizó prueba χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas (según corresponda) y para las variables continuas, se utilizó prueba T de student o U de Mann Whitney. La primera en caso de variables con distribución normal y la segunda anormal. Para el análisis de factores de riesgo se utilizó regresión logística expresada con razón de momios e intervalos de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado de aquellas variables con valor de $p < 0.1$ o bien con relevancia clínica para el desenlace.

Para el análisis de pronóstico se utilizaron gráficas de Kaplan Meier y se compararon los grupos mediante prueba de Log Rank. Se realizó análisis multivariado mediante riesgos proporcionales de Cox, para el desenlace de inicio de terapia de sustitución renal, en el cual se incluyeron las variables con un valor de $p < 0.1$ o bien con relevancia clínica o biológica para el desenlace. Se expresaron mediante Hazard Ratio e intervalo de confianza al 95%. Se consideró un valor de p menor a 0.05 como significativo.

5.- RESULTADOS

Datos generales de los pacientes con NL y MAT

Se evaluaron 245 biopsias de pacientes con NL realizadas en el periodo de abril de 2008 a abril de 2014. La prevalencia de MAT fue de 9.38%, se incluyeron para el análisis 23 pacientes con NL y MAT, los datos generales se muestran en la *Tabla 1*. En este grupo de pacientes, la media de edad fue de 26.04 ± 6.35 años (18-38) al momento de la biopsia renal. Dos (8.7%) pacientes hombres y 21(91.3%) mujeres, con una relación hombre a mujer de 1:10.5.

Con respecto a la historia previa, la frecuencia de SAF clínico y serológico se encontró del 13 y 47.8%, respectivamente. Al momento de la biopsia sólo tres (13.04%) pacientes presentaron datos de anemia hemolítica microangiopática y dos (8.7%) de púrpura trombocitopénica trombótica. La creatinina sérica al momento de la biopsia fue de 2.8 mg/dL (IIC 1.79-5.9), la TFGe fue de 22 ml/min/1.73m² (IIC 10-35). El índice proteinuria/ creatinuria fue de 3.44 g/g (IIC 2.05-6.96). El síndrome glomerular que se presentó con mayor frecuencia fue la glomerulonefritis rápidamente progresiva (60.8%), seguido del síndrome nefrítico (21.74%). El 56.2% de los pacientes requirió terapia sustitutiva de la función renal al momento de la biopsia.

De acuerdo a la clasificación de la ISN/RPS del año 2003, la clase más frecuente fue la combinación de NL IV + V en 16 pacientes (69.5%), el resto: dos pacientes con clase III, tres pacientes clase IV, un paciente clase V pura y finalmente un paciente con la combinación de clase III + V. Los IA e IC informados fueron de 7 (mediana, IIC 5-10) y 6 (mediana IIC 5-8), respectivamente. A pesar de este relativamente alto índice de cronicidad, se encontró atrofia tubular de 38.18% (DE ± 22.2) y fibrosis intersticial de 36.81% (DE ± 19.1). En 12 (52.1%) pacientes se describieron datos de MAT aguda en la biopsia y en el resto hallazgos de MAT crónica (47.9%).

El tratamiento empleado en este grupo de pacientes fue el siguiente: recibieron plasmaféresis 4 pacientes (17.39%), a 12 (52.17%) se le indicaron bolos de metilprednisolona. Con respecto al tratamiento de inducción a la remisión, se le indicó a 16 pacientes (69.65%), de estos la mayoría recibió ciclofosfamida intravenosa (81.25%) y el resto mofetil micofenolato (13.64%). La dosis acumulada de prednisona a los 6 meses fue de 5.86 gr (DE \pm 2.11). Sólo dos pacientes recibieron anticoagulación total. La media de seguimiento fue de 23.39 meses (DE \pm 14.5), durante este periodo sólo tres pacientes (13.04%) alcanzaron remisión completa, 7 pacientes (30.43%) remision parcial y 12 (57.14%) presentaron el constructo de mejoría (salida de diálisis y/o aumento en la TFGe >20 mL/min/1.73m²). Durante el tiempo de seguimiento 19 (82.61%) pacientes presentaron requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal y un paciente falleció por sangrado de tubo digestivo.

Comparación de datos clínicos entre pacientes con NL con y sin MAT

Comparamos los datos clínicos de los pacientes con NL y MAT con un grupo control sin MAT pareado a cada caso con las características que se mencionaron previamente en el apartado de métodos. Se incluyeron para el análisis 21 controles con NL sin MAT. La comparación de los datos clínicos y de laboratorio se muestran en la *Tabla 2*.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en edad, género, tiempo de diagnóstico de LEG y antecedente de SAF clínico o serológico; Ambos grupos presentaron una función renal similar en los tres meses previos a la biopsia renal (creatinina 1.11 ± 1.06 vs 1.44 ± 1.47 , $p=0.917$, MAT y no MAT respectivamente); el grupo sin MAT presentó niveles de C3 más bajos (40.31 ± 17.18 vs 61.35 ± 18.09 , $p=0.012$). En el resto de antecedentes al tercer mes previo a la biopsia, incluidos niveles de anti-DNA de doble cadena, puntaje SLEDAI y uso de medicamentos no se encontró diferencia.

Como consecuencia del ajuste realizado, la TFGe fue similar entre el grupo de MAT y el de no MAT (TFGe 35.87 ± 41.5 vs 42.7 ± 36.07 , $p=0.61$,

respectivamente). El grupo de MAT se presentó con cifras de presión arterial sistólica (PAS) ($145 + 23.3$ vs $131.0 + 18.33$, $p = 0.039$) y presión arterial media (PAM) (109.6 ± 17.4 vs 100.1 ± 11.7 , $p=0.04$) significativamente mayores que el grupo control), en cuanto a la presión arterial diastólica (PAD) se encontró una tendencia a la hipertensión en el grupo de MAT (PAD 91.82 ± 15.21 vs 84.19 ± 9.73 , $p=0.056$). El síndrome nefrológico más frecuente en ambos grupos fue la glomerulonefritis rápidamente progresiva. No se encontró diferencia en la frecuencia de requerimiento de diálisis al momento de la biopsia entre ambos grupos (56.52% vs 42.85% $p=0.365$). El resto de datos clínicos a la presentación incluido el puntaje SLEDAI y actividad extra-renal fue igual entre ambos grupos. Al momento de la biopsia, los pacientes con MAT presentaron una cuenta linfocitaria (594 IIC $338-819$ Vs. 1008 IIC $670-1188$, $p=0.0013$) y plaquetaria (169 IIC $108-216$ Vs. 227 IIC $129-337$, $p=0.02$) significativamente menor que el grupo control. No se encontró diferencia en el resto de los datos de laboratorio.

Comparación de los hallazgos histopatológicos renales

La comparación de las características histopatológicas se presenta en la *Tabla 3*. Como era esperado por la selección de pacientes en el grupo control, no se encontró diferencia entre ambos grupos en la frecuencia de las diferentes clases de NL, IA e IC.

A pesar de dicho ajuste, en el grupo de MAT se observó con mayor frecuencia el componente de proliferación extracapilar: medias lunas celulares (76.19% vs 45% , $p=0.041$) y medias lunas fibrosas (71.43% vs 45% , $p=0.086$). El resto de lesiones histológicas, fibrosis intersticial o atrofia tubular fue similar.

Factores de riesgo para MAT

Los resultados del análisis univariado de factores de riesgo (regresión logística) para presentar MAT se presentan en la *Tabla 4*. Las cifras de PAS ($p=0.049$), PAD ($p=0.064$) y PAM ($p=0.048$), así como presencia de anti-Ro/SSa positivo ($p=0.044$), niveles de C3 al tercer mes previo a la biopsia renal ($p=0.026$), cuenta linfocitaria ($p=0.0006$) y plaquetaria ($p=0.029$) cumplieron el criterio para ingresar al análisis multivariado ($p<1.0$). De las variables histopatológicas que cumplieron este criterio fueron: medias lunas celulares ($p=0.045$), inflamación intersticial ($p=0.098$) y medias lunas fibrosas ($p=0.090$). En el análisis multivariado (*Tabla 5*) ajustado a PAM, plaquetas, edad y género, únicamente el nivel de linfocitos al tiempo de la biopsia fue factor de riesgo para MAT, (OR 0.997, IC 95% 0.995-0.999, $p=0.016$).

Tratamiento y desenlaces

El tratamiento administrado y los desenlaces en ambos grupos se describen en la *Tabla 6* y *7*. No hubo diferencia en el uso de plasmaféresis, bolos de metilprednisolona, tipo e indicación de terapia de inducción a la remisión, uso de anticoagulantes y dosis acumulada de prednisona a los 6 meses. El tiempo de seguimiento en meses fue de 23.39 ± 14.5 para el grupo con MAT y 27.95 ± 14.5 en el grupo sin MAT ($p=0.29$). Para comparar la TFGe entre ambos grupos se analizaron a los pacientes que tuvieron el mayor tiempo de seguimiento (16 de cada grupo, 18 meses de seguimiento, *Figura 1*). La proporción de pacientes que alcanzó remisión parcial (30.43% vs 42.86%, $p=0.392$) y remisión completa (13.04% vs 14.29%, $p=1.0$) fue muy similar. Durante el seguimiento, se observó que una mayor proporción de pacientes del grupo de MAT (tendencia) requirieron terapia sustitutiva de la función renal (82.61% vs 57.14%, $p=0.09$). En el análisis de supervivencia al tiempo de inicio de terapia sustitutiva de la función renal, se mantuvo esta tendencia a favor del grupo sin MAT ($p=0.08$, *Figura 2*). Como se muestra en la *Tabla 7*, en el análisis univariado para el tiempo al inicio de terapia sustitutiva de la función renal (riesgos proporcionales de Cox) la edad ($p=0.06$), uso de hidroxicloroquina ($p=0.105$), NL clase V ($p=0.086$), la fibrosis intersticial

($p=0.029$) y la presencia de MAT ($p=0.097$) cumplieron el criterio para ingresar al análisis multivariado ($p<0.1$), en el que además se incluyó a la TFGe al momento de la biopsia ($p=0.713$) por su relevancia clínica. En el análisis multivariado ninguna de las variables previamente mencionadas mantuvo significancia ni tendencia.

6.- DISCUSIÓN

La prevalencia de MAT asociada a NL en la literatura es variable, con rangos de 0.5 hasta 24%^{9,10}, en el presente trabajo, la prevalencia encontrada fue de 9.38%.

Se han descrito en múltiples reportes que los pacientes con NL y MAT se presentan con hipertensión arterial más grave⁴, tasas de filtrado glomerular más bajas¹⁰ y mayor necesidad de diálisis^{17,18} que aquellos sin ese componente vascular. En la evaluación histopatológica, además de la MAT se reportan IA e IC más altos^{6,9,19}. Estas características en la biopsia renal sin duda explican el peor pronóstico renal de estos pacientes. Con la finalidad de tratar de explicar si el cuadro clínico, histopatológico y el mal pronóstico está condicionado por el componente de MAT, realizamos el presente estudio retrospectivo para comparar nuestra serie de pacientes con NL y MAT con controles sin MAT pareados por género, TFGe al momento de la biopsia, clase de nefritis lúpica, índices de actividad y cronicidad.

La mayoría de los pacientes de esta serie se presentaron con lesión renal aguda (78.26%) y más de la mitad de los pacientes requirieron diálisis al momento de la biopsia renal, si bien esto es consistente con todos los reportes, en esta serie la glomerulonefritis rápidamente progresiva fue el síndrome clínico de presentación en más de la mitad de los pacientes (59.1%), hallazgo no descrito previamente.

Banfi y cols³ encontraron que los pacientes con LEG y MAT tienen mayor frecuencia de hipertensión comparado con LEG aislada, sin embargo los pacientes con MAT presentaban más falla renal y actividad en la biopsia renal; es relevante destacar que en este estudio, a pesar de tener grupos pareados, los pacientes con MAT presentaron cifras de PAS mayor que los controles, lo cual se puede explicar por el involucro vascular renal extenso, independientemente del depósito de complejos inmunes. Comparados con otras series^{4,19}, pocos pacientes con MAT en la biopsia renal se presentaron con anemia hemolítica microangiopática (6.82%) y púrpura trombocitopénica trombótica (4.55%), la razón de esta baja

frecuencia puede deberse a que el diagnóstico de MAT en nuestra serie se estableció estrictamente con histopatología y no en la evaluación clínica. Con lo anterior, el diagnóstico de MAT en LEG debe sospecharse en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva e hipertensión arterial grave, incluso en ausencia de anemia hemolítica microangiopática. Estos datos confirman la importancia de la biopsia renal en el diagnóstico de la NL y MAT.

Se ha relacionado la MAT con el síndrome antifosfolípidos²⁰; este incrementa la incidencia de trombos capilares, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y del factor tisular en las células endoteliales, de esta forma se promueve la adhesión entre las células endoteliales y las plaquetas²¹. En nuestro análisis no se encontró que el SAF clínico o alguno de sus anticuerpos relacionados (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti β -2 glicoproteína) incrementen el riesgo de MAT; esto indica que el SAF y sus anticuerpos relacionados no son el único factor asociado para el desarrollo de MAT en lupus.

En el análisis histopatológico, resulta interesante que en el grupo con MAT se encontró mayor proliferación extracapilar, este hallazgo ya se había reportado previamente⁶ y en nuestro estudio es constante a pesar del ajuste para la clase de NL y de los IA e IC. Es probable que la activación de la vía alterna del complemento asociada a MAT pueda condicionar parte de este patrón de daño tisular. En el ratón MRL-rlp CfH $-/-$ (modelo murino de nefritis lúpica que es deficiente homocigoto de factor H), presenta en el tejido renal además de los hallazgos clásicos de NL, datos histológicos de MAT y mayor proliferación extracapilar cuando se compara con el que tiene niveles normales de factor H²².

En este trabajo, la presencia de linfopenia fue el único factor de riesgo para presentar MAT, un hallazgo no documentado previamente en la literatura. Los pacientes con LEG cursan con linfopenia y presentan títulos altos de anticuerpos contra la célula T y anticuerpos anti-CD4, así como una marcada reducción en los niveles de linfocitos T CD4 periféricas^{23,24}. La disminución de los linfocitos T CD4 se asocia a aterosclerosis acelerada en pacientes con infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana y receptores de trasplante renal ^{25,26}. Es posible que haya un vínculo entre linfopenia y daño vascular acelerado en base a defectos en las células T CD4. Un análisis de subtipos linfocitarios pudiera ayudar a probar la hipótesis de que la linfopenia T CD4 y no la linfopenia total, se asocia a daño vascular acelerado. Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio es que no se realizó un análisis de subtipos linfocitarios.

Comparado con otros estudios¹⁰, a una mínima proporción de pacientes se le indicó plasmaféresis (17.39%), esto se justifica probablemente por la baja frecuencia de anemia hemolítica microangiopática en nuestro estudio. Las guías clínicas para el tratamiento de NL actualmente recomiendan el empleo de plasmaféresis en presencia de púrpura trombocitopénica trombótica²⁷.

En el presente estudio la presencia de MAT no se asoció a desenlaces desfavorables a largo plazo. Sin embargo, a pesar de no observarse una diferencia significativa en los desenlaces entre ambos grupos, llama la atención la tendencia observada en el seguimiento a largo plazo a favor del grupo sin MAT. Con la información obtenida no podemos determinar si el desenlace de los pacientes se influye por la MAT o si esta sólo representa un componente adicional que acompaña a grados elevados de IA e IC. Una explicación de la falta de asociación de MAT a desenlaces desfavorables probablemente este en relación al tamaño pequeño de la muestra y la naturaleza retrospectiva de este trabajo.

7.- CONCLUSIONES

1. La prevalencia de microangiopatía trombótica en biopsias de pacientes con nefritis lúpica es de 9.38%.
2. Los pacientes con nefritis lúpica y microangiopatía trombótica se presentan cifras de presión arterial más alta que los que no tienen MAT.
3. La presencia de linfopenia fue el único factor de riesgo que se asoció a la presencia de MAT en la biopsia renal de pacientes con nefritis lúpica.
4. En el presente trabajo, se demostró que los pacientes con nefritis lúpica y MAT tienen un pronóstico similar a los que no tienen este componente vascular.

8.- ANEXOS

Tabla 1. Características de los pacientes con NL y MAT n=23

Variable	
Edad (años)	26.04 (\pm 6.35)
Sexo Femenino (%)	21(91.3%)
Tiempo de Dx de LEG (meses)	66 (22 – 96)
HISTÓRICO DE ACTIVIDAD LÚPICA	
Historia de actividad renal (%)	21(91.3%)
Historia de SAF clínico (%)	3(13.04%)
Historia de SAF serológico (%)	11(47.8%)
Historia de HAS (%)	23 (56.52%)
SEROLOGÍAS PREVIAS	
Anticoagulante lúpico (%)	5(22.73%)
Anticardiolipinas IgG (%)	7(31.82%)
Anticardiolipinas IgM (%)	4(18.2%)
Anti beta 2 IgG (%)	8(36.36%)
Anti beta 2 IgM (%)	5(22.73%)
Anti Ro (%)	8(88.89%)
Anti La (%)	4.9 (4 – 7.1)
ANTECEDENTES EN EL TERCER MES PREVIO A LA BIOPSIA	
SLEDAI	14.25(7.06)
Anti-DNA (U/mL)	166(53.85 – 515)
C3 (mg/d)	61.35(\pm 18.09)
C4 (mg/dL)	9.61(\pm 4.74)
Creatinina (mg/dL)	1.11(\pm 0.61)
IECA (%)	12(54.55%)
MMF (%)	5(21.74%)
AZA (%)	8(34.78%)
Hidroxicloroquina(%)	9(39.13%)
CFM (%)	2(8.7%)

Tabla 1. Características de los pacientes con NL y MAT n=23 (continuación)

CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DE LA BIOPSIA	
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	145(±23.3)
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	91.82(±15.21)
Presion Arterial Media (mmHg)	109.6 (± 17.4)
Síndromes glomerulares	
Glomerulonefritis Rápidamente progresiva	14(60.87%)
Síndrome Nefrítico	5(21.74%)
Síndrome Hematuria Proteinuria	1(4.35%)
Síndrome Nefrótico	2(8.7%)
Requerimiento dialítico (%)	13(56.52%)
Anemia hemolítica microangiopática (%)	3(13.04%)
Purpura trombocitopénica trombótica (%)	2(8.7%)
Lesión renal aguda (%)	18(78.26%)
SLEDAI	18.13(±5.36)
TFGe (mL/min/1.73m ²)	22(10 – 35)
Creatinina (mg/dL)	2.8(1.79 – 5.9)
Hb (g/dL)	9.45 (±2.15)
Linfocitos (cel/mm ³)	594(338 – 819)
Plaquetas (cel/mm ³)	169(108 – 216)
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0.32(±0.25)
Proteinuria (g/24hr)	5.03(±3.0)
Índice proteinuria-albuminuria (g/g)	3.44(2.05-6.96)
Albúmina (g/dL)	2.42(±0.67)
Leucocituria (cel/campo)	20(16 – 69)
Hematuria (cel/campo)	9.15(4.35 – 71.25)
Sedimento Activo (%)	17 (85%)
C3 (mg/dL)	43.25 (35.9 – 50)
C4 (mg/dL)	8.15(6.47-14)
Anti dsDNA (U/mL)	124(55.7- 463.4)
CARACTERÍSTICAS DE LA BIOPSIA RENAL	
Índice de Actividad	7 (5-10)
Índice de Cronicidad	6(4-7)
Proliferación Endocapilar	17(80.95%)
Medias lunas celulares (%)	16(76.19%)
Cariorexis o Necrosis Fibrinoide (%)	12(57.14%)
Depósitos hialinos subendoteliales (%)	6(28.57%)
Nefritis Intersticial (%)	20(95.24%)
Leucoestasis (%)	17(80.95%)
Esclerosis glomerular (%)	18(81.8%)
Medias lunas fibrosas (%)	15(71.43%)
Fibrosis Intersticial (%)	36.81(±19.1)
Atrofia tubular (%)	38.18(±22.2)
Nefropatía Lúpica proliferativa (Clase III) (%)	1 (4.35%)
Nefropatía Lúpica proliferativa (Clase IV)(%)	16(69.57%)
Nefropatía Lúpica clase V (%)	16(72.73%)

Tabla 2. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con y sin MAT.

Variable	Con MAT n=23	Sin MAT n=21	Valor de p
Edad	26.04 (±6.35)	27.9 (±7.15)	0.366
Sexo Femenino (%)	21(91.3%)	19(90.48%)	0.92
Tiempo de Dx de LEG (meses)	66 (22 – 96)	36 (10 – 72)	0.39
HISTORICO DE ACTIVIDAD DEL LEG			
Historia de actividad renal (%)	21(91.3%)	19(90.48%)	0.92
Historia de actividad en SNC (%)	2(8.7%)	3(14.29%)	0.65
Historia de actividad en serosas (%)	9(39.13%)	6(28.57%)	0.46
Historia de SAF clínico (%)	3(13.04%)	1(4.76%)	0.609
Historia de SAF serológico (%)	11(47.8%)	6(28.57%)	0.228
Historia de HAS (%)	23 (56.52%)	11(52.38%)	0.783
SEROLOGIAS PREVIAS			
Anticoagulante lúpico (%)	5(22.73%)	3(16.67%)	0.709
Anticardiolipinas IgG (%)	7(31.82%)	3(16.67%)	0.764
Anticardiolipinas IgM (%)	4(18.2%)	6(33.33%)	0.300
Anti beta 2 IgG (%)	8(36.36%)	5(27.78%)	0.737
Anti beta 2 IgM (%)	5(22.73%)	5(27.78%)	0.731
Anti Ro (%)	8(88.89%)	3(37.5%)	0.050
Anti La (%)	2(22.2%)	2(25%)	1.0
ANTECEDENTES EN EL TERCER MES PREVIO A LA BIOPSIA			
SLEDAI	14.25(7.06)	14.11(6.33)	0.95
Anti-DNA(U/mL)	166(53.85 – 515)	256(167 – 982)	0.35
C3 (mg/dL)	61.35(±18.09)	40.32(±17.18)	0.012
C4 (mg/dL)	9.61(±4.74)	6.35(±3.01)	0.08
Creatinina (mg/dL)	1.11(±0.61)	1.44(±1.37)	0.917
IECA (%)	12(54.55%)	15(75%)	0.167
MMF (%)	5(21.74%)	6(28.57%)	0.601
AZA (%)	8(34.78%)	9(42.86%)	0.583
Hidroxicloroquina(%)	9(39.13%)	10(47.62%)	0.57
CFM (%)	2(8.7%)	5(23.81%)	0.232
Aspirina (%)	2(8.7%)	2(9.52%)	1.0

Tabla 2. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con y sin MAT (continuación)

Variable	Con MAT n= 23	Sin MAT n=21	Valor de p
CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL			
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	145(±23.3)	131.9(±18.33)	0.039
Presion Arterial Diastolica (mmHg)	91.82(±15.21)	84.19 (± 9.73)	0.056
Presion Arterial Media (mmHg)	109.6 (± 17.4)	100.1 (±11.7)	0.04
Síndromes glomerulares			0.5
Glomerulonefritis Rápidamente progresiva (%)	14(60.87%)	12(57.14%)	
Síndrome Nefrítico (%)	5(21.74%)	4(19.05%)	
Síndrome Hematuria Proteinuria (%)	1(4.35%)	4(19.05%)	
Síndrome Nefrótico (%)	2(8.7%)	1(4.7%)	
Requerimiento dialítico (%)	13(56.52%)	9(42.86%)	0.365
TFGe (mL/min/1.73m ²)	22(10 – 35)	27(12.7 – 55)	0.39
Creatinina (mg/dL)	2.8(1.79 – 5.9)	2.3(1.35 – 3.5)	0.31
Hb (g/dL)	9.45 (±2.15)	10.39(±2.15)	0.158
Leucocitos (cel/mm ³)	5.8(5.1 – 8.3)	7.9(4.8 – 10.8)	0.39
Linfocitos (cel/mm ³)	594(338 – 819)	1008(670- 1188)	0.0013
Plaquetas (cel/mm ³)	169(108 – 216)	227(129- 337)	0.02
Bilirrubina Indirecta (g/dL)	0.32(±0.25)	0.43(±0.35)	0.29
Proteinuria (g/24 h)	5.03(±3.0)	3.89(±2.84)	0.32
Índice Proteinuria-albuminuria (g/g)	3.44(2.05-6.96)	4.26(2.2 – 6.49)	0.92
Albúmina (g/dL)	2.42(±0.67)	2.46(±0.66)	0.86
Leucocituria (cel/campo)	20(16 – 69)	25.5(8.5 – 74)	0.86
Hematuria (cel/campo)	9.15(4.35 – 71.25)	31.8(10 – 162)	0.095
Sedimento Activo (%)	17 (85%)	11(73.33%)	0.43
C3 (mg/dL)	43.25 (35.9 – 50)	43.9(34.5 – 51)	0.73
C4(mg/dL)	8.15(6.47-14)	6.66(3.9 – 13.5)	0.14
Anti dsDNA (U/mL)	124(55.7- 463.4)	100.35(16 – 689.4)	0.58

Tabla 3. Comparación de las características histopatológicas entre los pacientes con y sin MAT

Variable	Con MAT (n=23)	Sin MAT (n=21)	Valor de p
Índice de Actividad	7 (5-10)	7(5-10)	0.96
Índice de Cronicidad	6(4-7)	6(5- 8)	0.74
Proliferación Endocapilar (%)	17(80.95%)	15(75%)	0.719
Medias lunas celulares (%)	16(76.19%)	9(45%)	0.041
Cariorexix o Necrosis Fibrinoide (%)	12(57.14%)	9(45%)	0.437
Depósitos hialinos subendoteliales (%)	6(28.57%)	4(20%)	0.719
Nefritis Intersticial (%)	20(95.24%)	15(75%)	0.093
Leucoestasis (%)	17(80.95%)	12(60%)	0.181
Esclerosis glomerular (%)	18(81.8%)	14(70%)	0.477
Medias lunas fibrosas (%)	15(71.43%)	9(45%)	0.086
Fibrosis Intersticial (%)	36.81(±19.1)	31.42(±21.8)	0.39
Atrofia tubular (%)	38.18(±22.2)	33.33(±23.86)	0.494
Nefropatía Lúpica proliferativa (Clase III) (%)	1 (4.35%)	1(4.76%)	1.0
Nefropatía Lúpica proliferativa (Clase IV) (%)	16(69.57%)	14(66.67%)	0.837
Nefropatía Lúpica clase V (%)	16(72.73%)	15(71.43%)	0.924

Tabla 4. Análisis univariado de factores de riesgo para MAT

	OR	IC 95%	Valor de p
Anti Ro (+)	13.33	1.06 -166.37	0.044*
C3 (tercer mes previo a BRP) (mg/dL)	1.06	1.007 – 1.13	0.026*
PAS (mmHg)	1.03	1.0001 – 1.06	0.049*
PAD (mmHg)	1.04	0.99 – 1.1	0.064*
PAM (mmHg)	1.04	1.0002 – 1.09	0.048*
Linfocitos (cel/mm ³)	0.997	0.995 – 0.999	0.0006*
Plaquetas (cel/mm ³)	0.992	0.98 – 0.99	0.029*
Medias lunas celulares (%)	3.91	1.02 – 14.87	0.045*
Inflamación intersticial (%)	6.66	0.703 – 63.18	0.098*
Medias lunas fibrosas (%)	3.05	0.83 – 11.13	0.090*

TABLA 5. Análisis multivariado de factores de riesgo para MAT

Variable	OR	IC 95%	Valor de p
Linfocitos (cel/mm ³)	0.997	0.995 – 0.999	0.016
PAM (mmHg)	1.033	0.98 – 1.08	0.177
Plaquetas (cel/mm ³)	0.996	0.987 – 1.004	0.360

Tabla 6. Comparación del tratamiento entre los pacientes con y sin MAT

	Con MAT (n=23)	Sin MAT (n=21)	Valor de <i>p</i>
Plasmaféresis (%)	4(17.39%)	1(4.76%)	0.348
Bolos de MPD (%)	12(52.17%)	10(47.62%)	0.763
Ciclofosfamida (%)	13(56.52%)	10(47.62%)	0.55
Mofetil Micofenolato (%)	3(13.04%)	6(28.57%)	0.272
Aspirina (%)	3(13.64%)	2(9.52%)	1.0
Anticoagulación (%)	2(9.09%)	2(9.52%)	1.0
Dosis acumulada de prednisona a 6 meses (gr)	5.86(±2.11)	6.03(±2.48)	0.88

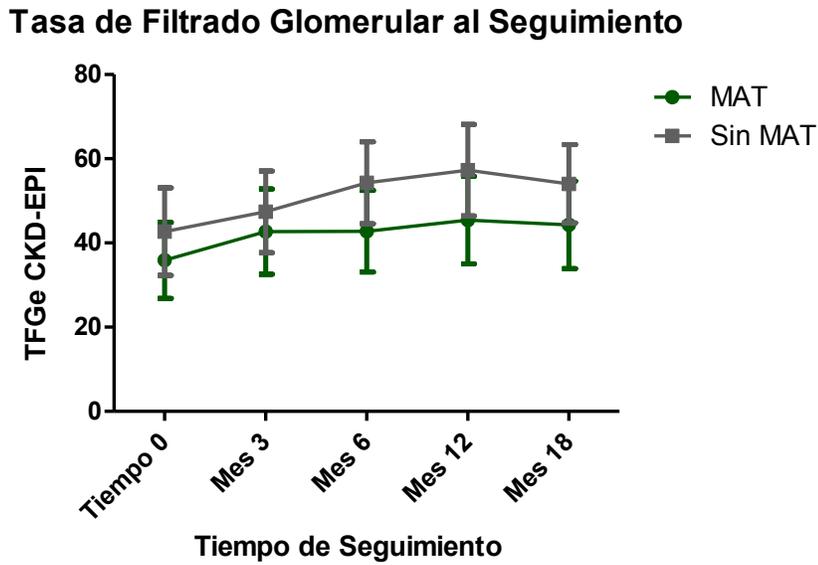
Tabla 7. Comparación de desenlaces entre los pacientes con y sin MAT

	Con MAT (n=23)	Sin MAT (n=21)	Valor de p
Tiempo de seguimiento	23.39(±14.5)	27.95(±14.5)	0.29
Requerimiento dialítico durante el seguimiento	19(82.61%)	12(57.14%)	0.09
Remisión completa	3(13.04%)	3(14.29%)	1.0
Remisión parcial	7(30.43%)	9(42.86%)	0.392
Constructo (Salida TS y/o aumento 20ml/m)	12(57.14%)	13(68.42%)	0.462

Tabla 8. Análisis univariado de para el tiempo de inicio de terapia sustitutiva de la función renal (Riesgos proporcionales de Cox)

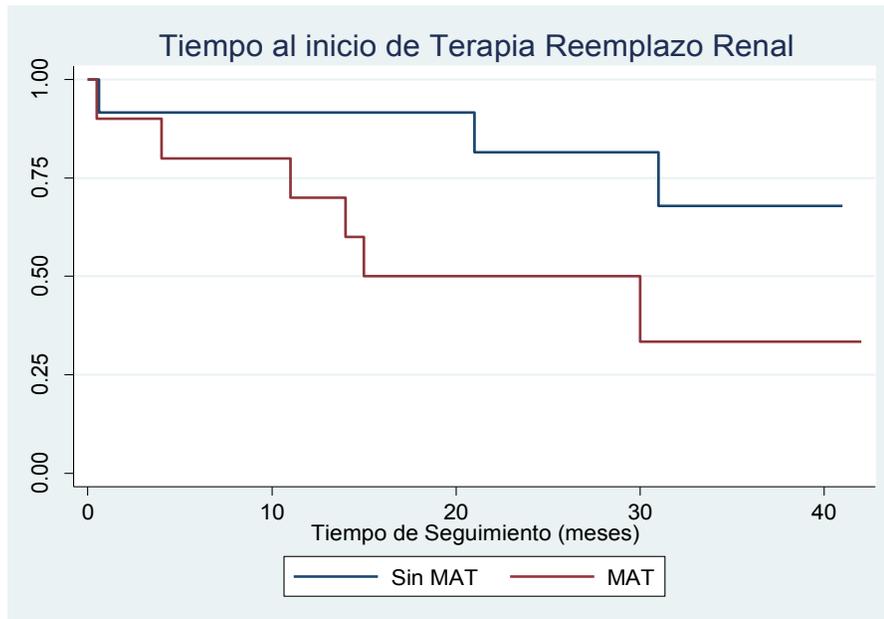
	HR	IC 95%	Valor p
Edad	0.88	0.78-1.00	0.060*
Uso de HCLQ	3.15	0.78 – 12.6	0.105*
Uso de CFM	3.31	0.68 – 16.18	0.138
TFGe (CKD-EPI)	0.99	0.97 – 1.01	0.713
Fibrosis Intersticial	1.03	1.003 – 1.07	0.029*
Atrofia tubular	1.03	1.003 – 1.073	0.032
MAT (aguda y crónica)	3.27	0.806 – 13.34	0.097*

Figura 1. Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI en el seguimiento



TFG (media) estimada por CKD-EPI media (Error Estándar)

Figura 2. Gráfica de Kaplan Meier de tiempo al inicio de terapia de reemplazo renal.



Al comparar mediante método de Log-Rank, la diferencia no fue significativa ($p=0.08$).

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Appel GB, D'Agati RJ. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's The Kidney, 8th edn. W.B.Saunders: Philadelphia, 2008; pp 1067–1146.
2. Muenz AH, Muenz LR, Joyce KM et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689–695.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.
4. Banfi G, Bertani T, Boeri V et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240–248.
5. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499–1515.
6. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013 Apr;83(4):715-23.
7. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE: Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology* 2011, 50.
8. Barber C, Herzenberg A, Fortin PR, Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 May; 7(5): 757-64.
9. Tsumagari T, Fukumoto S, Kinjo M, Tanaka K: Incidence and significance of intrarenal vasculopathies in patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1985, 16:43.
10. Zhao MH et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R12
11. D' Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB. Anticardiolipin antibody and renal disease: a report of three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990;1: 777-784.
12. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23: 357-366.
13. Cohen D, Koopmans M, Kremer Hovinga IC, Berger SP, Roos van Groningen M, Steup-Beekman GM, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM: Potential for glomerular C4d as an indicator of thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2460-2469.

14. Shen Y, Chen X, Sun C, Dai M, Yan Y, Yang C: Association between anti- β 2 glycoprotein I antibodies and renal glomerular C4d deposition in lupus nephritis patients with glomerular microthrombosis: a prospective study of 155 cases. *Lupus* 2010, 19:1195-1203.
15. Golbus J, Mccune J. Lupus Nephritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, 213-236.
16. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Apel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-1226.
17. Yao G, Hu WX, Liu ZH, et al. The significance of renal vasculo- pathy in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Nephrol Dial Transplant* 2002; 11: 211–219.
18. Bridoux F, Vrtovsnik F, Noel C, et al. Renal thrombotic microan- giopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 298–304.
19. WX Hu, ZZ Liu, HP Chen, HT Zhang, LS Li and ZH Liu. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010 19: 1591
20. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu XW, et al. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1,vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res* 2001; 88: 245–250.
21. Pierangeli SS, Harris HN. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus* 2003; 12: 539–545.
22. Bao L, Haas M, Quigg RJ: Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010, 22:285-295.
23. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD for the Lumina Study Group. Systemic lupus erythem- atosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lym- phopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum* 2006;55: 799–806
24. Lenert P, Lenert G, Senecal JL. CD4-reactive antibodies in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 1996;49:38–48.
25. Giuliano Ide C, de Freitas SF, de Souza M, Caramelli B. Subclin- ical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis* 2008;19:167–72.
26. Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin JM. CD4 cell

lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:767–72.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 139–274.