UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

NEFRITIS LUPICA, INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. LAURA ISELA RIVERA RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:
DR. CASASOLA VARGAS JULIO CÉSAR
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA HGM

MÉXICO, D.F. 2015

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TESIS

INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

Dra. Rivera Ramírez Laura Isela

Residente Cuarto Año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Casasola Vargas Julio César

M. en C.M. y Médico adscrito al servicio de Reumatología
Hospital General de México
Tutor de Tesis

Dr. Cruz Estrada Antonio Cruz
Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

NEFRITIS LUPICA, INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. LAURA ISELA RIVERA RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:
DR. CASASOLA VARGAS JULIO CÉSAR
M. EN C.M. Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS

DR. CRUZ ESTRADA ANTONIO CRUZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA UNAM
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MÉXICO, D.F. 2015

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

TESIS

INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

Dra. Rivera Ramírez Laura Isela

Residente Cuarto Año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Casasola Vargas Julio César

M. en C.M. y Médico adscrito al servicio de Reumatología
Hospital General de México
Tutor de Tesis
E. mail: cassvarg@hotmail.com

Firma_____

Dr. Cruz Estrada Antonio Cruz

Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México
E.mail:dr.cruz.antonio@hotmail.com

Firma_____

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi padre que desde pequeña me ha hecho fijarme grandes metas y ha confiado en mí para alcanzarlas, por su apoyo emocional, económico y hasta físico (por esas desveladas que pasaba junto a mí estudiando o realizando tareas). A mi madre que con su amor incondicional, su paciencia y comprensión me mantuvieron de pie durante este largo camino, siempre ocupándose de que no me faltara nada y a pesar de las largas horas de trabajo y cansancio me mantuviera sana (mi médico y enfermera particular). A mis hermanas por su tolerancia y ayuda en los momentos de mayor cansancio. A esas dos personas, que ya no se encuentren con nosotros, mis abuelos (“mamá Ceno” y “papa buelito”) quienes contribuyeron a formar mi carácter y deseos de ser siempre alguien mejor.

A mi novio, César, por su paciencia y amor brindado en esta etapa de la residencia, porque me ha enseñado el valor de la constancia.

A mis amigos y hermanos de este camino llamado residencia, porque fueron mi segunda familia.

A los Drs y Dras que me han compartido de sus conocimientos y experiencias. En especial a mi tutor de tesis Dr. Julio Casasola Vargas, por darme la oportunidad de trabajar junto a él y brindarme sus conocimientos para la realización de esta tesis.

INDICE

	Página
Resumen estructurado……	**1**
Antecedentes……..	**3**
Planteamiento del problema……..	**15**
Justificación……	**16**
Hipótesis……..	**17**
Objetivos……..	**18**
Metodología……	**19**
Procedimiento……	**22**
Análisis estadístico……	**23**
Aspectos éticos y bioseguridad……	**24**
Resultados……	**25**
Discusión de resultados ……..	**29**
Conclusiones……	**31**
Referencias……	**32**
Anexos ……..	**36**

RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema.

En México existen limitados estudios en población con NL que analicen las diversas formas de presentación clínica, histología renal, tratamientos empleados y respuesta al tratamiento de inducción y remisión que ayuden a la identificación de población de mal pronóstico y predictores de falla terapéutica temprana que podrían ayudar a seleccionar los tratamientos de una manera más apropiada.

Objetivo.

Analizar a un grupo de pacientes con LES que durante el curso de su enfermedad hayan presentado datos clínicos de NL y se haya corroborado por biopsia renal en un periodo de agosto del 2008 a septiembre del 2015 en el servicio de Reumatología del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga" identificando tipo de NL de mayor incidencia y factores de mal pronóstico como predictores de falla al tratamiento a los 6 meses.

Hipótesis.

Se espera que en nuestra población la NL:

- Sea mayor en el sexo femenino
- El patrón histológico de mayor aparición sean los proliferativos
- Factores de mal pronóstico probables sean sexo masculino, edad menor a 25 años, c reatinina elevada, síndrome nefrótico, hi pocomplementemia, anemia, hipertensión arterial y diabetes asociada, proteinuria masiva y falla renal.
- La falla temprana al tratamiento de inducción sea predictor de IRC a largo plazo

Metodología.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional (revisión de expedientes clínicos).

Período: De agosto del 2008 a septiembre del 2015

Sitios: Servicio de Reumatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Sujetos:Paciente hombres y mujeres mayores de 14 años con diagnóstico de LES por criterios de diagnóstico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)[10] y con diagnóstico de NL por manifestaciones urinarias y confirmación por biopsia renal con clasificación de nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[11] y recibieron tratamiento. Se excluyeron a aquellos que no cuenten con criterios de inclusión. Se eliminaron a los pacientes que la biopsia

renal excluya diagnóstico de NL, se encuentre información incompleta o no hayan acudido a seguimiento

Estadística:Para las variables cuantitativas se realizara medidas de tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar), para las cualitativas porcentajes. En análisis bivariado se ocupara X^2 o t^2 de student según corresponda. Para análisis multivariado se realizará modelo de regresión logística para identificar variables independientes para la falla en el tratamiento.

Significancia estadística:

Ética: El proyecto se sometió a los Comités de Ética e Investigación del HGM.

Bioseguridad: No aplica.

Resultados:

Conclusiones.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Nefritis lúpica. Biopsia, Riñón, Tratamiento, Factores pronóstico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica causada por una respuesta autoinmune aberrante, que por diversos mecanismos lleva a la pérdida de la auto tolerancia causando inflamación y disfunción multiorgánica[1]. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones comunes del LES, ocurriendo en cerca del 50 a 70% de los pacientes, constituyendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad en la población con LES[2]. Entre el 10 y el 25% de los pacientes con NL progresaran a insuficiencia renal crónica[3]. Las formas proliferativas de NL, tipos III, IV, V y asociadas a las formas III y IV, son las más comunes y graves, pudiendo llevar a nefropatía terminal[4]. El tratamiento actual de la NL incluye una fase de inducción de remisión con dosis altas de esteroides asociados a pulsos de ciclofosfamida (CFM) o micofenolato mofetil (MMF) y una fase de mantenimiento con dosis bajas de esteroides asociados a CFM trimestral, MMF o azatioprina (AZA)[4]. La falla en el logro de remisión parcial o completa a los 6 meses se asocia a mal pronóstico a largo plazo e implica un mayor uso de inmunosupresores[4]. Se han descrito variaciones en cuanto a prevalencia, severidad, evolución clínica y pronóstico en los pacientes con NL según su localización geográfica y grupos étnicos, siendo los descendientes de personas de África, Asia e hispanos asociados a mayor gravedad y compromiso de órganos vitales[5]. Hay pocos estudios que incluyen pacientes de origen latino, entre ellos, GLADEL[6] y PROFILE[7], y realizados en México por Polanco Flores *et al*[8] y Miranda-Hernández *et* al[9]

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

LES es una enfermedad crónica causada por una respuesta autoinmune aberrante, que por diversos mecanismos lleva a la pérdida del auto tolerancia causando inflamación y disfunción multiorgánica[1]. En informes mundiales, la mayoría de los casos de LES ocurren entre los 16 y 50 años, 10 al 20% de los pacientes son diagnosticados antes de los 16 años y del 8 al 15% después de los 50 años[10-12]. La incidencia estimada en Norte América, Sudamérica y Europa va de 1 a 23 por 100 000 personas al año[11]. Las mujeres son más afectadas de 6 a 8 veces más que en hombres[11,12,13,14]. Estudios de Estados Unidos muestran que las personas de origen afroamericano o hispánico tienen mayor incidencia de LES y cursan con mayormorbi - mortalidad[15]. Los pacientes con LES presentan variedad de manifestaciones que pueden no ser únicas en LES y pueden ser diferentes de acuerdo a edad de inicio (Figura1)[16,17,18].

Manifestaciones Clínicas[16,17,18]

La heterogeneidad clínica de la enfermedad ha forzado a establecer 11 criterios de los cuales son necesarios 4 para el diagnóstico del LES (Tabla 1) [19,] se debe de tener cuidado al tomarlos como criterios diagnósticos absolutos ya que no están ponderados para la especificidad, sensibilidad o gravedad de la enfermedad y podría excluir a los pacientes con enfermedad temprana o limitada; datos de centros de tercer nivel sugieren que solo el 60% de los pacientes diagnosticados de LES cumplen los criterios de la ACR, 15% tienen características de LES y no cumplen los criterios[20]. En el 2012 se dio a conocer los criterios de SLICC[10] los cuales tienen de ventaja el disminuir el riesgo de incluir lupus cutáneos p uros, r ecoge m ayor n úmero de m anifestaciones c línicas, per mitiendo un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

TABLA 1 - Criterios de Clasificación de LES según ACR_{19}	
Sistema Orgánico	**Criterio**
Piel (81%)	1.- Exantema malar (pliegues nasolabiales preservados)
	2.- Exantema discoide (pápulas eritematosas con queratosis y tamponammiento)
	3.- Fotosensibilidad (Exantema, fiebre)
	4.- Ulceras orales o nasofaríngeas
Musculoesquelético (85-95%)	5.- Artritis no erosiva (Episódica, oligoarticular, simétrica, migratoria)
Cardiopulmonar (33%)	**6.- Serositis (pleuritis [37%] o derrame pleural, pericarditis [29%] o derrame pericardico)**
Renal (77%)	7.- Proteinuria (>500mg/dl o 3+ tiras reactivas) o cilindros celulares en orina
Neurológico (54%)	**Convulsiones o psicosis sin otra causa**
Hematológico	8.- Anemia hemolítica
	Leucopenia (<4000/mm3)
	Linfopenia (>1500/mm3)
	Trombocitopenia (<100 000/mm3)
Serología	10.- ANA +
	11.- Ac anti-ADNdc, anti Sm o antifosfolípido +
Sí se cimplen > o = 4 de los 11 criterios, Sensibilidad y Especificidad para LES >95%. Sin embargo el paciente puede tener LES pero no cumplir 4 criterios en un momento dado.	

Criterios de Lupus Eritematoso Sistémico según SLICC[10]		
Criterios clínicos		
Lupus cutaneo agudo	Eritema malar	Lupus cutáneo subagudo
	Lupus Bulloso	**Erupción maculopapular lúpica**
	Necrosis tóxica epidérmica	Fotosensibilidad
Lupus cutáneo crónico	**Discoide**	**Mucoso**
	Paniculitis lúpica	Eritema pernio lúpivo
	Hipertrófico o verrucoso	**Superposición discoide y**
	Tumidus	liquen plano
Úlceras orales y/o nasofaringeas		
Alopecia no cicatrizal		
Artritis		
Serositis	Pleuritis o pericarditis	
Enfermedad renal	**Proteinuria persistente**	
	Cilindros celulares	
Enfermedad neurológica	**Convulsiones**	
	Psicosis	
	Mononeuritis múltiple	
	Neuropatía periferica o central	
	Estado de confusión agudo	
Anemia hemolítica		
Leucopenia/ linfopenia	**<4000/mm3 en almenos una ocasión/**	
	<1000/mm3 en almenos una ocasión	
Trombocitopenia	**< 1000 000/mm3**	
Criterio inmunológico		
ANA+		
Ac Anti DNAdc		
Ac Anti Sm		
Ac antifosfolipidos		
Complemento bajo		
COOMS + sin anemia hemolitica		
Deben de cumplirse 4 o más criterios, con al menos un criterio clinico y otro inmunológico, o la presencia solamente de nefritis lúpica con ANA o anti DNAdc +		

El compromiso de órganos y sistemas, tales como sistema nervioso, hematológicas y renales afecta a más pacientes, la mayoría mujeres en edad fértil, con una supervivencia a 10 años del 70%, por lo cual se debe de centrar esfuerzos en nuevos métodos de diagnóstico y terapéutica[11].

NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica es definida por manifestaciones clínicas y bioquímicas por criterios de ACR, persistencia de proteinuria >0.5mg por día o >3+ en tira reactiva y/o cilindros celulares eritrocitarios, leucocitarios, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos. Una revisión de los criterios de ACR recomienda que el radio proteína urinaria/creatinina >0.5 puede ser substituida por medición de proteinuria de 24 horas, y el "sedimento urinario activo" (> 5 eritrocitos, > 5 leucocitos en ausencia de infección, o limitado a cilindros eritrocitarios o leucocitarios) pueden ser sustituidos por cilindros celulares[21].

Epidemiología

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones comunes del LES, ocurre en cerca de 50 a 70% de los pacientes, por lo cual constituye una causa mayor de morbilidad y mortalidad en la población con LES[2]. Se han descrito variaciones en cuanto a la prevalencia, severidad, evolución clínica y pronóstico en los pacientes con NL según su etnia, presentándose en 30% de los pacientes de raza blanca, 60% de afroamericanos, en latinos del 50 al 55% en adultos[22,23] y 75% en niños[24]. En la cohorte GLADEL (Grupo latinoamericano para el estudio del Lupus)[6] el 51.7% de los pacientes presentaron NL. En estacohorte, el 58,3% de los pacientes lúpicos mestizos, el 58,3% de los afro-latinoamericanos y el 43,6% de los blancos sufrieron NLen algún momento de su evolución. En la cohorte PROFILE[7], estudio multiétnico que involucró a568 pacientes, entre afroamericanos, hispanos ycaucásicos, se demostró un mayor daño renaly más baja tasa de filtrado glomerular en hispanos,atribuyéndole a estos, por análisis de regresiónlogística, un riesgo alto de daño renal tantopor su etnicidad (odds ratio [OR] = 6,27) como por un mayor nivel de hipertensión arterial sostenida(OR = 14,16) , en comparación con los afroamericanosy caucásicos; es importante mencionar queal menos el 60% de estos hispanos provenían deancestros mexicanos y el restante 40% de centro y Sudamérica.

Aproximadamente, del 5 al 15% de los pacientes desarrollan fallo renal terminal a 10 años[25] que, junto con las infecciones y la enfermedadcardiovascular, son las principales

causas de mortalidad. La muerte asociada a enfermedad renal ha sido reportada en un 5 al 10%[26,27].

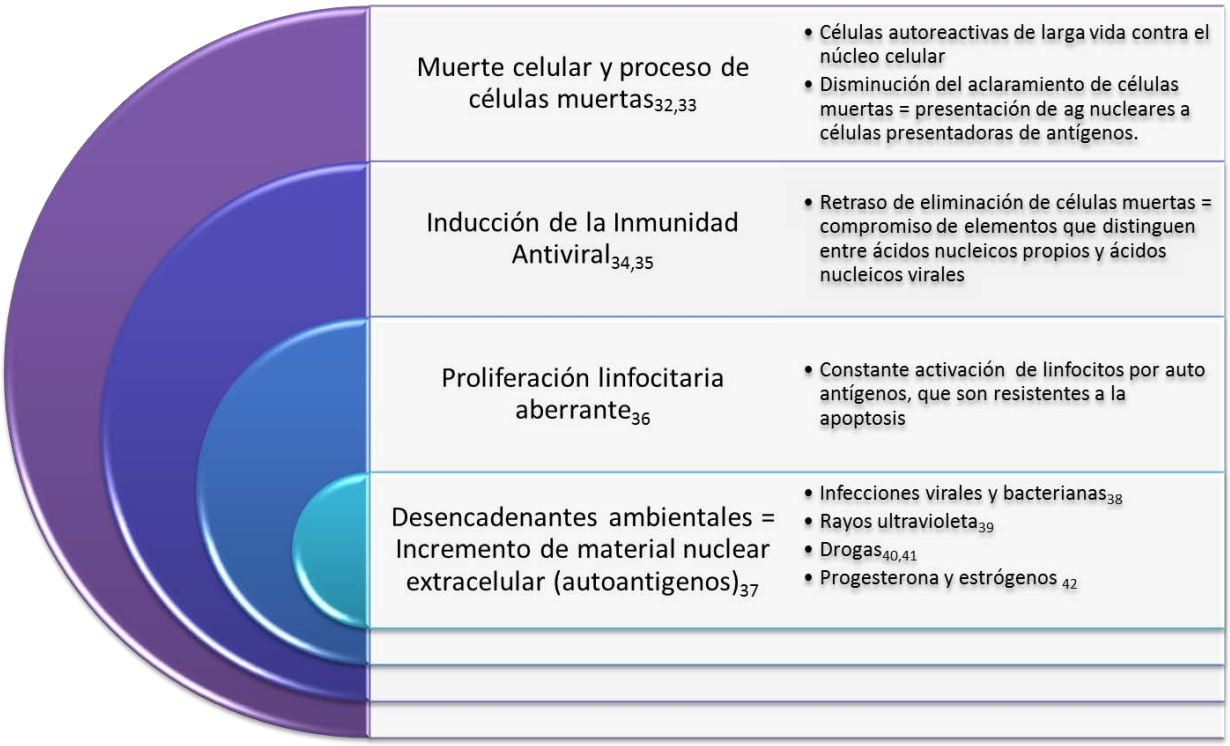
Etiología

El desarrollo de autoinmunidad en LES es atribuido a una pérdida de auto tolerancia debido a una inadecuada supresión o silenciamiento, central o periférica, de linfocitos auto reactivos, dando lugar a múltiples auto anticuerpos[28]. La desregulada apoptosis e inadecuada movilización de las células apoptoticas y sus remanentes nucleares pueden contribuir a la autoinmunidad por su prolongada exposición al sistema inmune[28]. Recientes estudios han descrito genes específicos vinculados a el desarrollo de enfermedad renal en LES en ciertos grupos étnicos, incluidos europeos –americanos y afroamericanos, los cuales pueden ayudar a la determinación de la gravedad de la enfermedad glomerular[29].

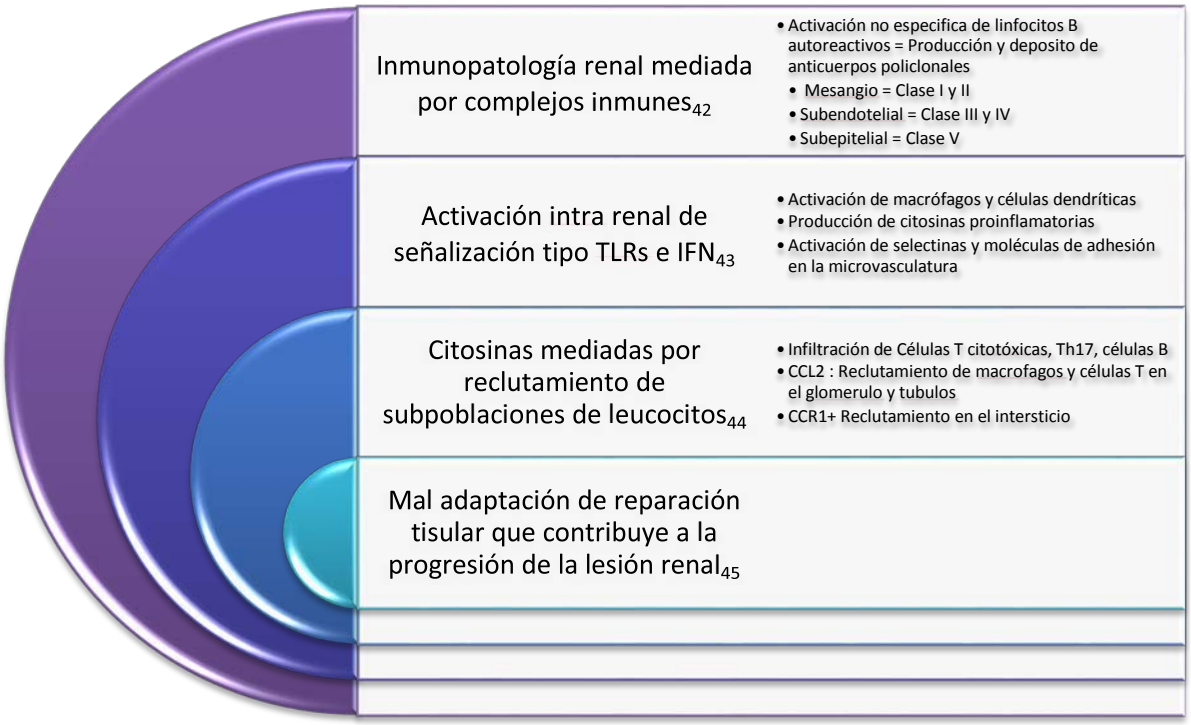
Patogénesis

Aunque aún la etiología del LES no está por competo entendida, está claro que hay varias formas de daño tisular por diferentes mecanismos. Los auto anticuerpos pueden llevar a daño celular y tisular por el receptor Fc mediando la inflamación, ya sea por acción directa citotóxica, dependiente de complemento o por anti cuerpos[30]. En el riñón, antígenos intrínsecos, como la matriz extracelular o las glicoproteínas de la superficie celular pueden servir como objetivo de unión de anticuerpos, también puede haber daño por la formación de anticuerpos que se forman por antígenos circulantes, complejos inmunes preformados o anticuerpos que se unen a antígenos depositados de la circulación en el glomérulo o las paredes de los vasos, causando formación de complejos inmunes in situ, como se ha demostrado para nucleosomas y anti cuerpos de ADN de doble cadena[31].También uniéndose al receptor Fc y al complemento para iniciar una reacción inflamatoria o citotóxica. Esta citotoxidad puede ser dirigida a los podocitos en la nefropatía membranosa, donde in situ hay formación de complejos inmunes a los largo del área subepitelial de la membrana basal glomerular, o en las células endocapilares en el caso de proliferación endocapilar y reacción inflamatoria exudativa que sigue a la formación de complejos inmunes[31]. Así se puede considerar dos tipos de daños patogénicos, extra e intrarenales, los cuales se muestran en las siguientes imágenes.

Mecanismos patogénicos ExtraRenales



Mecanismos patogénicos IntraRenales



Clasificación

El objetivo de tener una clasificación histopatológica es estandarizar definiciones, enfatizando las lesiones clínicas, fomentando la reproducibilidad de reportes entre centros. La clasificación propuesta por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) en el 2003 está basada exclusivamente en patología glomerular. Se recomienda que la biopsia deba de tener un mínimo de 10 glomerulos para el análisis por microscopia de luz. La inmunofluoresencia es requerida para completar el análisis histológico, se puede incluir tinción para isotipos IgG, IgAe IgM, cadenas ligeras kappa y lamda, componentes del complemento como C3 y Cq1, lo que permitirá la detección de depósitos inmunes; generalmente con contenido policplonal de IgG, C3 y en menor medida C1q, con variable codeposito de IgA e IgM. En la tabla 2 se muestra la clasificación de nefritis lúpica y sus principales características.

TABLA 2
CLASIFICACIÓN DE NEFRITIS LUPICA (ISN/RPS 2003)

CLASE	DESCRIPCIÓN
I	**Nefritis Lúpica mesangial mínima** Al microscopio de luz el glomérulo se encuentra normal, con inmunofluoresencia con depósitos inmunes en el mesangio
II	**Nefritis Lúpica mesangial proliferativa** Hipercelulairad mesangial pura de cualquier grado o expansión mesangial por microscopia de luz, con depósitos inmunes mesangiales
III	**Nefritis Lúpica Focal** Activo (A) o inactivo (C), segmentaria (S) o global (G), endo o extracapilar con afectación < 50% del glomérulo, depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. A : Lesiones activas: proliferación focal A/C: Lesiones activas y crónicas: Proliferación focal y esclerosis C: Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: esclerosis focal
IV	**Nefritis Lúpica Difusa** Activo (A) o inactivo (C), segmentaria (S) [lesiones menor del 50% del penacho glomerular] o global (G), endo o extracapilar con afectación > 50% del glomérulo, con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. S cuando daño glomerular >50% con lesiones segmentadas (menos de la mitad del penacho, G cuando daño glomerular >50% con lesiones globales S (A): Lesiones activas: proliferación difusa, segmentaria G (A): Lesiones activas: Proliferación difusa global S (A/C): Lesiones activas y crónicas: Proliferación difusa segmentaria y esclerosis S (C): Lesiones cónicas inactivas con cicatriz: Esclerosis difusa segmentaria G (C): Lesiones crónicas inactivas con cicatriz: Esclerosis difusa global
V	**Nefritis Lúpica Membranosa** Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o secuelas morfológicas por microscopia de luz e inmunofluoresencia, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con clase III o IV. Suele mostrar avanzada esclerosis
VI	**Nefritis Lúpica con esclerosis avanzada** >90% de esclerosis glomerular global sin actividad residual

Indicaciones de Biopsia renal

Según la guía de ACR para nefropatía lúpica, se debe de hacer una biopsia renal en todo aquel paciente con LES que se encuentre con incremento de creatinina sérica sin causa subyacente (nivel de evidencia C), proteinuria de 24 horas igual o mayor de 1g (nivel de evidencia C), combinación de los siguientes criterios, asumiendo que los resultados se confirman por lo menos en dos pruebas durante un corto periodo de tiempo y en ausencia de otras causas: a) Proteinuria igual o mayor a 0.5mg en 24 horas más hematuria (≥5 eritrocitos), b) Proteinuria igual o mayor a 0.5mg en 24 horas más cilindros celulares (nivel de evidencia C)[44]. Algunos pacientes con menor cantidad de proteinuria pueden también presentar actividad y la biopsia puede ser considerada en la presencia de nueva hematuria o proteinuria.[45]. Realizar una nueva biopsia puede considerarse en casos con persistencia de la proteinuria, incremento de la creatinina sérica durante el tratamiento o desarrollo de sedimento activo en paciente con nefropatía no proliferativa previa, ya que ayudaría a la decisión de instituir un tratamiento más vigoroso cuando esta indicado[46].

Correlación clínica - patológica

La NL silente ha sido reportada no solo en la clase II, si no en algunos pacientes con NL tipo IV[47,53]. Pacientes con proteinuria leve (<1g/24 h) han demostrado significativa relación con NL proliferativa (tipo III y IV)[54,55].58% de las biopsias de pacientes con NL tipo I se presentaron asintomáticos[56]. Síndrome nefrótico comúnmente es asociado con nefropatía difusa (clase IV) o membranosa (V)[57]. El reconocimiento de podocitopatía por complejos inmunes, en pacientes con síndrome nefrótico es importante para dar adecuada intensidad de tratamiento. La biopsia renal presenta un importante rol en la asignación de un adecuado tratamiento o la necesidad una agresiva inmunosupresión, en la presencia de lesiones activas evitando sobretratamiento en lesiones predominantemente crónicas (tabla 3). La transición de un tipo de lesión a otra se han mostrado en biopsias secundarias, con lo cual se puede ser mas especifico en la terapia (tabla 4)[58].

Tabla 3		
Biopsias renales y correlación clínico – patológica		
Manifestación	Clase ISN/RPS	Tratamiento a considerar
Empeoramiento de la proteinuria, Nuevos cilindros eritrocitarios	II	Sin cambios en inmunosupresión, agregar Inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Sedimento activo	IV	Micofenolato, ciclofosfamida/esteroide
Proteinuria subnefrótica, sedimento blando	Microangiopatía trombótica	Anticoagulación
Síndrome nefrótico, hematuria	II con afección de podocitos	Esteroide
Clase III + aumento de proteinuria en tx con micofenolato	III + V	Adicionar tracolimus
Clase IV en tratamiento con micofenolato/esteroide + aumento de creatinina	IV – S	Continuar terapia de mantenimiento, planificar inicio de remplazo renal si TFG <25ml/min

Tabla 4						
Frecuencia de transición de clases en NL[58]						
2°Biopsia renal	Biopsia renal inicial Clase ISN/RPS (%)					
Clase ISN/RPS	I (n=1)	II (n=11)	III (n=18)	IV-G(n=42)	IV-S(n=3)	V (n=10)
I						
II		9	5	10		
III		37	28	19	67	20
IV-G	100	36	17	28		20
IV-S			33	10	33	
V		9	17	10		30
VI		9		23		30

Tratamiento según las diferentes guias internacionales
(EULAR/ERA-EDTA[59], ACR[60], NIH[61], EUROLUPUS[62])

Indicación de inicio de tratamiento inmunosupresor en pacientes con NL con biopsia:

Se recomienda el inicio de tratamiento en clase III-A o III-A/C (±V) y IV-A o IV-A/C (±V) (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A) y solo en clase V si la proteinuria excede 1g/24h con uso óptimo de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C). Generalmente no está indicado en las calases I y VI a menos que haya afección extrarrenal. Esto con el objetivo de preservar la función renal, evitar recaídas, mejorar la calidad y duración de la vida, con el mínimo de efectos secundarios[59-62].

Una *respuesta completa* al tratamiento según EULAR/ERA-EDTA[59] se define como:

- Relación proteína/creatinina urinaria (UPCR) <50mg/mmol (equivalente a proteinuria <0.5g/24h)
- Normal o cerca de lo normal (dentro del 10% del normal de TFG, si previamente se encontraba elevado) de TFG.

Una *respuesta parcial* como ≥50% de la reducción de proteinuria, a nivel subnefrótico y TFG normal o cerca de lo normal, dentro de los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento. *Recaída nefrótica* incluye incremento de la creatinina ≥30% (o decremento de la TFG ≥10%) y sedimento urinario activo con incremento de la hematuria ≥10 eritrocitos por campo independientemente de la proteinuria, *recaída en la proteinuria* incluye aumento de la UPCR al doble (>100mg/mmol) después de una respuesta completa o el doble del UPCR a 200mg/mmol después de una respuesta parcial.

Según la ACR[60] se define como:

- Tasa de filtración glomerular (TFG) >90 mL/min/1.73 m2 de superficie corporal, proteinuria <500 mg/24 horas
- UPCR <50 mg/mmol)
- Sedimento urinario limpio (<5 eritrocitos o leucocitos AP)

Tratamiento de Inducción:

Para los pacientes con NL clase III-A o III-A/C (±V) y clase IV-A o IV-A/C (±V) el ácido micofenólico (AMF) (Mofetil micofenolato (MMF) está recomendado a dosis de 3g/dia por 6 meses, o el equivalente a AMF sódico) [Nivel de evidencia 1, grado de recomendación

A] o dosis bajas de ciclofosfamida (CF) (Dosis total de 3g por más de 3 meses) [Nivel de evidencia 1 , gr ado de r ecomendación B] e n c ombinación c on gl ucocorticoide. S i el paciente se encuentra con factores de mal pronóstico (deterioro agudo en la función renal, necrosis fibrinoide) se puede usar regímenes similares pero con CF a altas dosis mensuales (0.75-1g/m2) por 6 meses o vía oral (2-2.5mg/kg/día) por 3 meses [Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A]. Para incrementar la eficacia y reducir la dosis acumulativa de gl ucocorticoides, los r egímenes de tr atamiento pueden combinarse inicialmente con pulsos consecutivos intravenosos de metilprednisolona de 500-750mg [Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C], seguidos de prednisona oral 0.5mg/kg/día por 4 s emanas y r educir a <10m g/día por 4 -6 meses [grado de recomendación C].En la NL clase V con proteinuria en rango nefrótico, el MMF a dosis de 3g/día por 6 meses en combinación con prednisona oral a 0.5mg/kg/día, puede ser usado en el tratamiento inicial [Nivel de evidencia 2, g rado de recomendación B]. La C F [Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A] o inhibidores de la calcineurina o Rituximab [Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C] están recomendados como alternativas a pacientes no respondedores. Para la NL clase II con proteinuria >1g/24h a pesar de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en presencia de hematuria glomerular, esta recomendado de bajas a moderadas dosis de glucocorticoides (prednisona 0.25 – 0.5mg/kg/día) solo o en combinación con azatioprina (AZA) (1-2mg/kg/día). Los gl ucocorticoides s olos o c on inmunosupresores pued en ser considerados en la NL clase I con podocitopatia o con nefritis intersticial. La AZA a dosis de 2mg/kg/día, puede ser considerada como alternativa de MMF o CF en pacientes sin factores de mal pronóstico, o cuando las demás drogas están contraindicadas o no son toleradas, aunque esta asociada con un mayor riesgo de recurrencia[59].

NL clase III-A o III-A/C (±V) y clase IV-A o IV-A/C (±V)				
	ACR (60)	NIH (61)	EULAR (59)	EUROLUPUS (62)
	INDUCCIÓN			
Mofetilmicofenolato	2 – 3 gramos/ día/6meses	2 – 3 gramos/ día	3g/dia por 6 meses	2 – 3 gramos/ día
Ciflofosfamida	500mg/15días/6 dosis. Altas dósis 500-100mg/m2 cada mes/ 6 meses	0.75 – 1 gramo/m2/mes durante 6 meses	3g por mas de 3 meses. Factores de mal pronostico, (0.75-1g/m2) por 6 meses	750 mg, dosis fija, cada 15 días por 6 dósis
ESTEROIDE				
Metilprednisolona	500mg/día x días, 1g si hay proliferación extracapilar	500mg/día x días, 1g si hay proliferación extracapilar	500-750mg	500mg/día x días, 1g si hay proliferación extracapilar
Prednisona	Prednisolona 0.5 – 1 mg/kg/día en dosis decrecientes	Prednisolona 0.5 – 1 mg/kg/día en dosis decrecientes	0.5mg/kg/día en dosis decrecientes	Prednisolona 0.5 – 1 mg/kg/día en dosis decrecientes

NL clase V + Proteinuria en rango nefrótico		
	ACR (60)	EULAR (59)
INDUCCIÓN		
Mofetilmicofenolato	2-3gm/ día por e meses	3g/día por 6 meses
ESTEROIDE		
Prednisona	0.5mg/kg/d+ia por 6 meses	0.5mg/kg/d+ia por 6 meses

Tratamiento de mantenimiento:

En pac ientes que r espondieron al tr atamiento i nicial, e s r ecomendado el tratamiento inmunosupresor con MMF a dosis bajas (2g/día) o AZA (2mg/kg/día) por tres años, en combinación con dosis bajas de prednisona (5-7-5mg/día). Retirar gradualmente. [Nivel de evidencia 1, gr ado de r ecomendación A]. Los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento con MFF pueden seguir con mismo tratamiento a menos que se deseé un embarazo, en este caso se puede hacer el cambio a AZA al menos tres meses antes de la concepción. Los inhibidores de la calcineurina pueden ser considerados en la NL clase V [Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C].

Tratamiento para pacientes con respuesta refractaria:

Para pacientes con falla a tratamiento con MFF o CF, ya sea por falta de efecto o por efectos adversos, se recomienda realizar el cambio de MFF a CF, o CF a MFF, o iniciar Rituximab [Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C].

Factores pronóstico

Pocos estudios evalúan el impacto de la respuesta renal tempranade la NL y en el pronóstico a largo plazo; la creatinina basal,la proteinuria en rango nefrótico, los altos índices de cronicidad yactividad, la hipocomplementemia y los altos títulos de anticuerpos anti-ADN son factores de mal pronóstico, mientras quela normalización de la creatinina en las primeras 48 semanas yla disminución de la proteinuria en las primeras 52 semanas son marcadores de buen pronóstico.La normalización de la creatinina y la disminución de la proteinuriaa menos de 1 g en 24 h fueron predictores independientes debuen pronóstico a largo plazo en el *Eurolupus Nephritis Trial*.En pacientes asiáticos el tiempo más largo para lograr remisióny la falta de remisión completa son predictores independientes derecaída renales, y la mayor creatinina basal y la falla en el logrode remisión completa en los primeros 6 meses fueron predictores independientes de IRC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones comunes del LES, ocurre en cerca de 50 a 70% de los pacientes, por lo cual constituye una causa mayor de morbilidad y mortalidad en la población con LES[2], en nuestro medio es la principal causa autoinmune de enfermedad renal crónica terminal, que requiere sustitución de la función renal[8].

JUSTIFICACIÓN

En México existen limitados estudios en población con NL que analicen las diversas formas de presentación clínica, histología renal, tratamientos empleados y respuesta al tratamiento de inducción y remisión que ayuden a la identificación de población de mal pronóstico y predictores de falla terapéutica temprana que podrían ayudar a seleccionar los tratamientos de una manera más apropiada. Siendo este hospital una unidad de referencia del país, encontramos mayor incidencia

HIPÓTESIS

Se espera que en nuestra población, de acuerdo a estudios realizados en población de origen latino, como en GLADEL[6] y PROFILE[7], y realizados en México por Polanco Flores *et al*[8] y Miranda-Hernández *et al*[9] la NL:

- Sea mayor en el sexo femenino
- El patrón histológico de mayor aparición sean los proliferativos
- Factores de mal pronóstico probables sean sexo masculino, edad menor a 25 años, creatinina elevada, síndrome nefrótico, hipocomplementemia, anemia, hipertensión arterial y diabetes asociada, proteinuria masiva y falla renal.
- La falla temprana al tratamiento de inducción sea predictor de IRC a largo plazo

Objetivo:

Primario:

1.- Identificar los factores de riesgo clínicos e histopatológicos de mal pronósticos en pacientes con nefritis lúpica el servicio de reumatología del Hospital General de México

Secundario

1.- Correlacionar los factores clínicos de mal pronóstico con la respuesta al tratamiento a los 6, 12 y 18 meses de evaluación.

2. Correlacionar los factores histopatologicos de mal pronóstico con la respuesta al tratamiento a los 6, 12 y 18 meses de evaluación.

Tipo y diseño del estudio. Estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo y observacional (revisión de expedientes clínicos).

Población.

Expedientes de paciente hombres y mujeres mayores de 14 años con diagnóstico de LES por criterios de diagnóstico de l Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)[10] y con diagnóstico de NL por manifestaciones urinarias y confirmación por biopsia renal con clasificación de nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[11] y recibieron tratamiento.

Periodo.Del 1de Agosto del 2008 al 31 de Septiembre del 2015

Tamaño de la muestra.No requerido, se realizó un cálculo por conveniencia, ya que se analizaron todos los casos que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Expediente en archivo vigente del HGM.
- Mayores de 14 años.
- Diagnóstico de LES por criterios de diagnóstico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)[10]
- Diagnóstico de NL por manifestaciones urinarias y confirmación por biopsia renal con clasificación de nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[11]
- Pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para nefritis lupica
- Seguimiento clínico y bioquímico a los 6

Criterios de exclusión.

- Biopsia de pacientes con resultados fallidos.
- Pacientes con otro tipo de afección renal no relacionada al lupus.

Criterios de eliminación.

- Pacientes con resultado de biopsia y sin visitas de seguimiento

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en años al momento de diagnóstico de NL	Cuantitativa Discontinua	Años
Sexo	Fenotipo asociado a caracteres sexuales primarios y secundarios	Cuantitativa Discreta(Dicotómica)	2 = Masculino 1= Femenino
Antecedentes Heredo Familiares	Presencia de diagnóstico en familiar directo de LES, AFL, NL, DM, HAS o cancer	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 = Si 2= No
Criterios de SLICC	Diagnóstico de LES por criterios de SLICC	Cuantitativa Discreta	Tabla a.1 0 = No disponible 1 = Si 2= No
Año de diagnóstico LES	Año en que se diagnosticó LES	Cuantitativa Continua	Años
Tiempo de LES	Tiempo de diagnóstico de LES	Cuantitativa Continua	Años
Año de diagnóstico NL	Año en que se diagnosticó NL	Cuantitativa Continua	Años
Tiempo de NL	Tiempo de diagnóstico de NL	Cuantitativa Continua	Años
Variedad histológica de NL	Clasificación por biopsia de nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[11]	Cuantitativa Discreta	Tabla a.2
Inmunofluoresencia	Inmunofluresencia positiva en mensangio y membranas basales	Cuantitativa Discreta	Tabla a.3 0 = No disponible 1 = Si 2= No
Criterios de cronicidad y actividad	Presencia de criterios de actividad o cronicidad histologica	Cuantitativa Discreta	Tabla a.4 0 = No disponible 1 = Si 2= No
Creatinina sérica	Cantidad de creatinina sérica al momento del diagnóstico de NL, a los 6	Cuantitativa Continua	mg/dl
Síndrome nefrológico	Diferentes formas clínicas y analíticas que identifican las enfermedades del riñón al diagnóstico de NL	Cuantitativa Discreta	Síndrome 0 = No disponible 1= Nefrótico 2 = Nefrítico 3 = Proteinuria subnefrótica
Complemento	Niveles de C3 y C4 al momento del diagnóstico de NL	Cuantitativa Continua	mg/dl
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina en biometría hemática al momento del diagnóstico de NL, 6	Cuantitativa Continua	mg/dl
Proteinuria	Niveles de proteinuria al momento del diagnóstico de NL, 6	Cuantitativa Continua	mg/dl
Albumina sérica	Niveles de albumina sérica al momento del diagnóstico de NL, 6	Cuantitativa Continua	mg/dl
Colesterol sérico	Niveles de colesterol sérico al momento del diagnóstico de NL	CuantitativaContinua	mg/dl

TFG	Tasa de filtrado glomerular al momento del diagnóstico de NL, 6	Cuantitativa Continua	ml/min/m^2
Diabetes Mellitus	DM2 diagnosticada antes de NL	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 =Si 2= No
Hipertensión arterial	HAS diagnosticada antes de NL	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 =Si 2= No
Tratamiento de inducción	Esquema de inducción recibido tras el diagnóstico de NL	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1.- Esquema NIH 2.- Esquema EUROLUPUS 3.- MofetilMicofenolato 4.- Ninguna
Tratamiento de mantenimiento	Esquema de mantenimiento recibido	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 = Ciclofosfamida 2 = Mofetilmicofenolato 3 = Azatiprina 4 = Ninguno
Tratamiento de inducción con esteroide	Uso de metilprednisolona en tratamiento de inducción	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 =Si 2= No
Tratamiento de mantenimiento con esteroide	Uso de prednisona en tratamiento de mantenimiento	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 =Si 2= No
Respuesta 6m	Respuesta a los 6 meses tras tratamiento	Cuantitativa Discreta	0 = No disponible 1 = Completo 2 = Parcial 3 = Recaída 4. = Recidiva 5 = Remplazo renal 6 = Finado
Actividad de LES	Valoración por la escala MEX-SLEDAI	Cuantitativa Discreta	Tabla a.5

PROCEDIMIENTO

1. De la base de datos de GMN lupica del servicio de reumatología se obtuvieron los nombres y números de los expedientes de los pacientes con GMN y biopsia renal.
2. Se identificaron los expedientes y se recabaron las biopsias renales de los pacientes
3. Se realizó una revisión de expedientes y se colectaron los datos en una hoja diseñada especialmente para esto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se realizara medidas de tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar), para las cualitativas porcentajes.

En análisis bivariado se ocupara X^2 o t^2 de student según corresponda. Para análisis multivariado se realizará modelo de regresión.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal

Este estudio ha sido autorizado para su realización por el comité de Investigación y el comité de bioética, del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, y por los jefes de servicio de Medicina Interna y Patología

Datos demográficos

Del registro de la población estudiada fue constituida por 68 pacientes: 56 mujeres (82.4%) y 12 hombres (17.6%), con una edad promedio de diagnóstico de LES 25.9± 9.7 años (mujeres 25.94 ± 9.5 años, mínimo 7años y máximo 48años; hombres 25.9 ± 11.31, mínimo 11 años y máximo 54 años. La edad promedio de diagnóstico de NL fue de 28.75 ± 9.8 años (mujeres 29.29 ± 9.1 años, mínimo 14 y máximo 53 años; hombres 26.25 ± 12.6 años, mínimo 15 años y máximo de 63 años). El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de LES y el diagnóstico de NL fue de 29.7 meses (0-168): 30.9 meses en las mujeres y 22.8 meses en los hombres. El diagnóstico de LES y NL coinciden en el 54% de los casos (52% mujeres, 60% hombres), solo el 4.8% de los pacientes que hicieron NL lo presentaron en el primer año de evolución, el 28% entre uno y 5 años, el 11.2% entre los 6 y 10 años y el 6.4% después de 11 año (Tabla 1). En la muestra se incluyeron o pacientes menores de 18 años, con una edad media al diagnóstico de NL de 15.5 años (14-17), 6 mujeres (promedio de edad 15.6 años) y 2 hombres (promedio de 15 años).

Antecedentes familiares

De los registros de pacientes estudiados 58% de ellos presentaron familiares directos con antecedentes de enfermedades de importancia, aunque solo el 11. 4% relacionado con enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico con 2.9% y artritis reumatoide con 8.8%, no hubo registro de familiares con nefritis lupica. El 42.6% presentaron familiares con diabetes mellitus, 33.8% con hipertensión arterial sistémica y el 11.8% con neoplasias.

Comorbilidades

Se encontró que tres pacientes (4.4%) presentaron diagnóstico de síndrome de anti fosfolípidos antes del diagnóstico de NL, 2.9% presentaba diagnóstico de diabetes mellitus y 10.3% hipertensión arterial sistémica como comorbilidades, no se presentó registro de neoplasias.

Características clínicas e inmunológicas al diagnóstico de LES

Se realizó diagnóstico de LES de acuerdo a criterios según SLICC en 85% de los pacientes, en el 14.7% de el los no s e enc uentro r egistro en l os ex pedientes, edad promedio de 26.6 ± 9.7 años.Las principales manifestaciones clínicas al diagnóstico de la enfermedad fuer on l as nefr ológicas (87.9%), ar ticulares (77.6%) y leuco/linfopenia (65.5%). En cuanto serología, el 72% fue positivo para ANA con predomino en patrón homogéneo (41.6 vs 29.6), 58% Anti DNA positivo, 26% Anti Sm positivo y 33% con disminución de complemento (Tabla 1).

Características clínicas al diagnóstico de NL

La edad promedio al diagnóstico de NL fue de 28.75 ± 9.8 años, en 91.1% se diagnosticó al mismo tiempoLES y NL. El 69.3% de pacientes presentaban actividad de la enfermedad valorado por índice de MEXSLEDAI.

Las pr incipales m anifestaciones c línicas de N L fu eron s edimento ur inario y hematuriapositivo en 77.4% y 81% respectivamente; determinación basal promedio de urea 73mg/dl (19-363), creatinina 1.5mg/dl, albumina 2.5mg/dl, hemoglobina 10.8 g/dl, TFG 77.5 ml/min/m2, solo en 26 pacientes se detectó hipocomplementemia yen 24 determinación positiva de anticuerpos anti DNA y ANA.

Se pudo i dentificar en el 95.5% algún s índrome nefr ológico, 32% fue nefr ótico, 11% nefrítico y 17.6% subnefrótico (Tabla 2)

Histopatología

De los registros de expedientes solo 55 biopsias fueron valorables, las glomerulonefritis prevalentes s on l as p roliferativas; en pr imer l ugar l a di fusa, ti po IV c on el 47%, posteriormente la proliferativa focal, tipo III con 18%, le siguen las proliferativas combinadas con membranosas, tipo IV + V con 15%, III + V con 13%, por último con el 11.3% l a m embranosa pur a. D e l a pr oliferativa di fusa, pr esenta m ayor pr edominio la global con actividad activa y crónica con 20.7% del total.

A s olo el 45 bi opsias s e r ealizó i nmunofluoresencia, s iendo s imilar el depós ito de inmunocomplejos en membrana basa y mesangio, porcentajes del mas del 50% en IgG, IgM, IgA, C1q, C3c, C4c, K y Λ, y depósitos menores del 30% de fibrinógeno y albumina

(Tabla 3.1) De estas biopsias el 71% presento de 1 a 3 criterios de actividad/cronicidad, el 40% de 4 a 6, con predominio actividad de hipercelularidad endocapilar con el 74%, y de cronicidad con esclerosis glomerular con 47% (Tabla 3)

Tratamiento empleado

En solo 63 pacientes se encontró registro del tratamiento empleado para nefritis lúpica. Dentro del tratamiento de inducción a la remisión se administró pulsos de metilprednisolona (1g/día por 3 días) en el 84% de los pacientes, el principal esquema usado fue el NIH (69.8%), en dos pacientes (3.1%) no se dio esquema de inducción. Para el esquema de mantenimiento se dio prednisona a todos los pacientes, el principal fármaco usado fue ciclofosfamida a dosis de .75-1g/m2 trimestral hasta cumplir 2 años (66.6%). El 73% recibió al menos un tratamiento coadyuvante con un IECA (61.9%), un ARA(22.2%) o AAS (39.6%) (Tabla 4).

Resultado a los 6, 12 y 18 meses

De los 68 pacientes, solo se encontraron registros en el expediente de seguimiento a los 6 meses del67%, de estos alcanzaron respuesta completa el 30.4%, respuesta parcial el 41.3%, 17.3% presentaron recaída, 6.5%vllegaron en remplazo renal y 4.3%fallecieron. A los 12 meses 11 de 32 (34.4%) lograron remisión completa y a los 18 meses tan solo 8 de 44 (33.3%) (Tabla 5).

Por análisis bivariado, la edad de diagnóstico de la NL, el sexo, tiempo de evolución del LES, creatinina basal, TFG no mostraron diferencias significativas entre los pacientes que lograron remisión y los que no lo lograron (Tabla 6);uno de los parámetros que mostró diferencia, aunque sin significancia estadística, fue la proteinuria basal en pacientes que lograron remisión a los 6 meses(p = 0.07); los pacientes que presentaron remisión completa a los 18 meses presentaron cifras de urea sérica basales más altas (72 ± 41vs 39 ± 20 mg/dl; p = 0.032), así como puntaje en el índice de MEXSLEDAI al diagnóstico de NL (8.63 ± 1.59 vs 6.67 ± 2.09; p = 0.032). El sexo tampoco estuvo relacionado a falla en la terapia de remisión (prueba de X^2 con p = 0.47) (Tabla 7)

Características de los pacientes con datos de mal pronóstico en la biopsia renal

Las diferentes clases histológicas no mostraron ser predictores de falla a la inducción a la remisión a los 6; así como tampoco hubo correlación estadística entre presentar factores de mal pronóstico de acuerdo a escala de actividad / cronicidad y falla de inducción a la

remisión a los 6 meses (Tabla 8).A excepción de presencia de esclerosis glomerular, mostró asociación con la falla a remisión completa a los 18 meses (p = 0.027).

Algunos marcadores de inmunofluoresencia, en la biopsia, presentaron relación estadísticamente significativa con respecto a falla al tratamiento de inducción a la remisión completa. Entre ellos se encuentra el depósito de C4c en mesangio y falla a la remisión completa a los 6 meses (p = 0.05); depósitos de IgA en la membrana basal y falla a la remisión completa a los 12 meses (p = 0.05) y por último la presencia de depósitos de cadenas λ en el mesangio y falla a la remisión completa a los 18 meses (p = 0.036) (Tabla 8)

La remisión de la NL en los primeros 6 meses de tratamiento disminuyela necesidad de medicamentos potencialmente tóxicos y ha sido identificada por varios autores como predictor pronóstico[60,61].

En nuestra población de pacientes con factores de mal pronóstico,mestizos latinoamericanos, con creatinina inicial promedio 1,5 mg/dl y con proteinuria nefrótica promedio de 2966g/24h, el logro de la remisión temprana escrucial para el pronóstico a largo plazo.

Llama la atención que en un alto porcentaje de nuestros pacientes la NL fue la manifestación inicial (54%), ya que en estudios previos en población caucásica el 10% de los pacientes la NL fue la manifestación inicial[16]

El 30.4% de nuestros pacientes logro remisión completa y el 41.3 remisión parcial a los 6 meses, lo que es inferior al observado por Soet al.[61] en pacientes asiáticos, obteniendo remisión completa en el 50% y parcial 28.2%, sin embargo mayor que la observada por Pinto et al[22] en población colombiana, logrando remisión completa en el 23.8% y parcial en el 20.2%.

Diversos factores influyen en el desenlace renal han sido descritos. Dentro de las variables demográficas se han reportado el diagnóstico de LES y NL a temprana edad[62,63]. En los datos observados por Miranda – Hernández et al[9] en población mexicana se encontró que los pacientes menores a 25 años tienen menor probabilidad de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión, contrario a nuestro estudio, en el cual la edad no influyó en la respuesta al tratamiento.

Se ha reportado que los hombres tienen peor pronóstico en comparación con las muejres[64], sin embargo en nuestro estudio no mostro diferencias significativas, en comparación de las mujeres, con respecto a la respuesta al tratamiento, probablemente por efecto del tamaño de la muestra (17.6%).

En los factores predictores clínicos y bioquímicos relacionados con falla al tratamiento reportados por la literatura, se encuentra creatinina sérica elevada, síndrome nefrótico, hipocomplementemia,, hematocrito disminuido, hemoglobina baja, trombocitosis, hipertensión arterial persistente, proteinuria masiva y falla renal aguda[65-68]. En nuestro estudio la creatinina basal, niveles de ácido úrico y tasa de filtrado glomerular no influyeron en la respuesta a tratamiento, contrastando en lo observado por Miranda – Hernández et al[9], en donde la depuración de creatinina < 30 ml/min fue una variable bioquímicaasociada a mala respuesta al tratamiento a los 12 meses y lo observado por L.F. Pinto Peñaranda et al[22] en donde la creatinina basal mayor a 1.2mg/dl fue predictor de mal pronóstico al tratamiento; la proteinuria en rangos nefróticos ha sido descrita por estos mismos autores como factor de mal pronóstico (OR: 11,9; IC 95%: 3,09-45,81;p = 0,005), en nuestro estudio la proteinuria en rangos nefróticos presenta menor probabilidad de respuesta al tratamiento, aunque no fue estadísticamente significativa (p = 0.07); también se observó diferencia estadísticamente significativa en pacientes que lograron remisión completa a los 18 meses en

niveles de urea, los cuales fueron más altos en pacientes con remisión completa (72 ± 41.7 vs 38 ± 20, p = 0.032).

Las características histológicas asociadas a mal pronóstico renal que han sido reportadas son: las formas proliferativas, membranosas, altos índices de actividad y cronicidad que al relacionarse con la presencia de semilunas y micorangiopatia trombotica empeoran los resultados, lo que puede traducir un diagnóstico tardío, una presentación silente de la enfermedad, una transformación histológica, una localización de depósitos inmunes y una trombosis capilar[65, 68, 69-71]. Los pacientes de nuestro estudio los pacientes con formas proliferativas, sean solas o en combinación con NL membranosa, no presentaron diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a tratamiento para lograr remisión completa (p = 0.13), resultados que coinciden con la población colombiana de L. F. Pinto Peñaranda et al [22]. Los factores de actividad y cronicidad tampoco influyeron en la respuesta al tratamiento, sin embargo la presencia de esclerosis glomerular fue factor de mal pronóstico para alcanzar remisión completa a los 6 meses (p = 0.027).

Se ha encontrado que la cantidad de depósitos subendoteliales correlaciona con alteraciones bioquímicas, tales como proteinuria y creatinina sérica, en nuestro estudio se observó que los depósitos de C4c en el mesangio se correlacionaban con peor pronóstico para lograr remisión completa a los 6 meses; depósitos de IgA en MB a los 12 meses y depósitos de λ a los 18 meses, pero no correlacionaban con alteraciones bioquímicas.

CONCLUSIÓN

En nuestra población con nefritis lupica, el sexo más afectado fueron mujeres (82.4%). De toda la población el 30.4% lograron remisión completa a los 6 meses, 34.4% a los 12 meses y 33.3% a los 18 meses.

Los factores clínicos de riesgo encontrados con significancia estadística fue la urea basal como factor de buen pronóstico en pacientes que lograron remisión completa a los 18 meses; la proteinuria en rangos nefróticos también presento gran diferencia pero sin significancia estadística, el resto de las factores, como edad de diagnóstico de LES y NL, tiempo de evolución de LES, creatinina basal y niveles de ácido úrico no influyeron en la respuesta a tratamiento para alcanzar remisión completa.

Dentro de los factores histopatológicos, la clase de NL, en específico las clases proliferativas, presencia de datos de actividad / cronicidad, a excepción de presencia de esclerosis glomerular, no influyeron en el logro de remisión completa; sin embargo se identificó que el presentar depósitos de C4C en mesangio son predictores de no remisión completa a los 6 meses, IgA en MB a los 12 meses y λ en mesangio a los 18 meses.

Estudios a largo plazo permitirán identificar el impacto de estos factores de respuesta encontrados en etapa temprana.

REFERENCIAS

1.- Tsokos GC. Mechanisms of disease: Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011; 365: 2110–21.

2.- Singh S, Zhou XJ, Ahn C, Saxena R. A Retrospective Analysis of Clinical Presentation of Lupus Nephritis. Am J Med Sci. 2011;342:467-73.

3.- Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: A retrospective review of 78 cases from a single center. Clin Nephrol. 2002;57:114–9.

4.- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. Lupus. 2010;19:567–74

5.- Soni SS, Gowrishankar S, Adikey GK, Raman A. Sex-based differences in lupus nephritis: a study of 235 Indian patients. J Nephrol. 2008;21:570-5.

6.- Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, et al. The GLADEL multinacional Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. Medicine. 2004;83: 1–18.

7.- Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. Lupus. 2002;11:95-101.

8.- Polanco Flores NA, Soto Abraham MB, Rodríguez Castellanos FE. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano. Rev Colomb Reumatol. 2013;20(2):80-90

9.- Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Ángeles U, et al. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. Reumatol Clin. 2014;10(3):164–169

10.- Alonso, M. D. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. Lupus 21, 1135–1148 (2012).

11.- Pons-Estel, G. J., Alarcon, G. S., Scofield, L., Reinlib, L. & Cooper, G. S. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum. 39, 257–268 (2010).

12.- Kamphuis, S. & Silverman, E. D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Nat. Rev. Rheumatol. 6,538–546 (2010).

13.- Alonso, M. D. et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 90, 350–358 (2011).

14. Feldman, C. H. et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. Arthritis Rheum. 65, 753–763 (2013).

15.- Rivest, C. et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 27, 680–684 (2000).

16.- Cervera, R. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 72, 113–124 (1993).

17.- Nossent, J. et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 19, 949–956 (2010).

18.- Cerovec, M ., A nic, B ., P adjen, I . & C ikes, N. P revalence of t he A merican College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat. Med. J. 53, 149–154 (2012).

19.- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus. Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. Arthritis Rheum. 2004; 50:3418-26.

20.- Calvo-Alen, J. et al. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. Arthritis Rheum. 38, 1475–1484 (1995).

21.- Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:857–60.

22.- Pinto LF, Guerra L, González JR, Pérez A, Velásquez CJ, Felipe O, et al. Lupus eritematoso sistémico: a nálisis del c omportamiento c línico e n una pobl ación de M edellín. R ev Colomb Reumatol. 1997;4:170–3.

23.- Senior JM, Pinto LF, Oribe O, de la Cruz OF, Ramírez LA. Nefritis lúpica: correlación clínico-patológica y respuesta a pulsos de ciclofosfamida. Rev Colomb Reumatol. 1994;1:19–27.

24.- Ramírez-Gómez LA , B uiles C A, M aya C , P alacio C A, Velásquez J F, U ribe O . Lupus eritematoso sistémico en niños. Rev Colomb Reumatol. 1998;5:11–7.

25.- Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. Lupus. 2008;17:426–30.

26.- Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. QJM. 2003;96:411–20.

27.- Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares af ter s uccessful c yclophosphamide t reatment f or di ffuse p roliferative lupus glomerulonephritis. Arthritis Rheum. 2004;50:2559–68.

28.- Mecklenbrauker I, Saijo K, Zheng NY, Leitges M, Tarakhovsky A: Protein kinase C controls self-antigen-induced B-cell tolerance. Nature 416: 860–865, 2002

29.- Lea J: Lupus nephritis in African Americans. Am J Med Sci 323: 85–89, 2002

30.- Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. Science 279: 1052–1054, 1998

31.- Berden JH: Lupus nephritis. Kidney Int 52: 538–558, 1997

32.- Saxena R, Mahajan T, Mohan C: Lupus nephritis: Current update. Arthritis Res Ther

13: 240, 2011

33. Migliorini A, Anders HJ: A novel pathogenetic concept-antiviral immunity in lupus

nephritis. Nat Rev Nephrol 8: 183–189, 2012

34.- Hof D, Raats JM, Pruijn GJ: Apoptotic modifications affect the autoreactivity of the U1

snRNP autoantigen. Autoimmun Rev 4: 380–388, 2005

35.- Huck S, Deveaud E, Namane A, Zouali M: Abnormal DNA methylation and deoxycytosinedeoxyguanine content i n nu cleosomes f rom l ymphocytes undergoing apoptosis. FASEB J 13: 1415–1422, 1999

36.- Zikherman J, Parameswaran R, Weiss A: Endogenous antigen tunes the responsiveness of naive B cells but not T cells. Nature 489: 160–164, 2012

37.- Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med 18: 871–882, 2012

38.- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH: Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. Annu Rev Immunol 23: 307–336, 2005

39.- Caricchio R, McPhie L, Cohen PL: Ultraviolet B radiation-induced cell death: Critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution. J Immunol 171: 5778–5786, 2003

40.- Cornacchia E, Golbus J, Maybaum J, Strahler J, Hanash S, Richardson B: Hydralazine and procainamide inhibit T cell DNA methylation and induce autoreactivity. J Immunol 140: 2197–2200, 1988

41. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M: Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 33: 1665–1673, 1990

42.- Hughes GC: Progesterone and autoimmune disease. Autoimmun Rev 11: A502– A514, 2012

43.- Weening J J, D 'Agati V D, S chwartz M M, et a l. T he c lassification of gl omerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004;65: 521–530

44.- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of R heumatology G uidelines f or S creening, T reatment, and M anagement of Lupus Nephritis. Arthritis Care Res. 2012;64(6):797-808.

45.- Christopher – Stine L, Siedner M, Lin j, Haas M, Parekh H, Petri M, Fine DM: Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. J Rheumatol 34: 332-335, 2007.

46.- Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, Bariéty j: Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. Kidney Int 59: 304-316, 2001

47.- Nossent JC, Henzen – Logmans SC, Vroom TM, Huysen V, Berden JH, Swaak AJ: Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. Rheumatol Int 11_77-82, 1991

48.- Gladman DD, Urowitz MB, Cole E, Ritchie S, Chang CH, Churg J: Kidney biopsy in SLE. I. A clinical – morphologic evaluation. Q J Med 73: 1125 – 1133, 1989

49.- Font J, Torras A, Cervera R, Darnell A, Revert L, Ingelmo M:Silent renal disease in systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol 27:283 – 288, 1987

50.- González Crespo MR, López Fernandez JL, Usera G, Poveda MJ, Gómez Reino JJ: Outcome of silent lupus nephritis. SEMIN Arthritis Rheum 26: 468-476, 1996

51.- Zabaleta Lanz M, Vargas Arenas RE, Tápanes F, Deboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco NE: Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. Lupus 12: 26-30, 2003

52.- Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aranson AJ, Spargo BH: Silent diffuse lupus nephitis: Long term follow – up. Am J Kidney Dis 2 [Suppl 1]: 188 – 196, 1982

53.- Bennett WM, Bardana EJ, Norman DJ, Houghton DC: Natural history of silent lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1: 359-363, 1982

54.- Christopher Stine L. Siedner M. Lin J, Haas M, Parekh H, Petrii M, Fine DM: Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. J Rheumatol 34: 332-335, 2007

55.- Hsieh YP, Wen YK, Chen ML: The value of early renal biopsy in systemic lupus erithematosus patients presenting with renal involvement. Clin Nephrol 77: 18-24,, 2012

56.- Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, Hanaoka M, Yamanaka H: Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: An analysis of predictive measures. J Rheumatol 39: 79-85, 2012

57.- Stankeviciute N, Jao W, Bakir A, Lash JP: Mesangial lupus nephritis with associated nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 8: 1199-1204,1997

58.- Seshan SV, Jennette JC: Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classificaction of lupus glomerulonephritis: Advances and implications. Arch Pathol Lab Med 133: 233-248, 2009

59.- George K Bertsias, Maria Tektonidou, Zahir Amoura, et al. Joint European League Against Rheumatism and E uropean Renal A ssociation–European Dialysis a nd T ransplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.*Ann Rheum Dis* 2012 71: 1771-1782 originally published online July 31, 2012

60.- Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastián GD, de Ramon Garrido ER, DanieliMG, et al. Early r esponse t o i mmunosuppressive t herapy pr edicts goo d r enaloutcome i n l upus nephritis. Lessons f rom l ong t erm f ollow-up of pat ients i n theEurolupus N ephritis T rial. A rthritis Rheum. 2004;50:3934–40.

61. So MW, Koo BS, Kim YG, Lee ChK, Yoo B. Predictive value of remission statusafter 6-month induction t herapy in patients with proliferative l upus nephritis:A r etrospective analysis. Clin Rheumatol. 2011;30:1399–405

62.- Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al.Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunologicalfindings in 34 patients and comparison with SLE characteristics inadults. Ann Rheum Dis. 1998;57:456–9.

63. Wallace DJ, Podell TE, Viener JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzesh S, et al. Lupusnephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980.Am J Med. 1982;72:209–20.

64.- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differencesin the development of lupus nephritis: A retrospective analysis. Am J Med.2002;112:726–9.

65.- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis:Diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure.J Rheumatol. 2006;33:1563–9.

66.- Korbet SM, Lewis EJ, Schawartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factorspredictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis CollaborativeStudy Group. Am J Kidney Dis. 2000;35:904–14.

67.- Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, Saeed W, et al. Survivalanalysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistanipatients. Lupus. 2009;18:848–55

68.- Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, Hmida MB,et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. Saudi J Kidney Dis Transpl.2011;22:727–32.

69.- Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Acute kidney injury in Chinese patientswith lupus nephritis: A large cohort study from a single center. Lupus.2011;20:1557–65.

70.- Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME.Lupus nephritis: A critical review. Autoimmun Rev. 2012;12:174–94.

71. - Makni K, Jarraya F, Khabir A, Hentati B, Hmida MB, Makni H, et al. Renal -smooth muscle actin: A new prognostic factor for lupus nephritis. Nephrology.2009;14:499–505.

TABLA a.1

Criterios de dagnóstico de LES (SLICC 2012)
Criterios clínicos
Lupus cutáneo agudo o lupus cutáneo subagudo
Lupus cutáneo crónico
Ulcera orales o nasales
Sinovitis o dolor de dos o mas articulaciones
Serositis
Compromiso renal: proteinuria o hematuria
Compromiso neurológico
Anemia hemolítica
Leucopenia o linfopenia
Trombocitopenia
Criterios inmunológicos
ANA
Anti dsDNA
Anti Sm
Anticuerpos antifosfolipidos
Complemento bajo
Coombs directo

TABLA a.2

Clasificación por biopsia de nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[11]							
1	I	9	III S(A) + V	17	IV S(A/C)	25	IV G(C) + V
2	II	19	III S (C) + V	18	IV G(A)	26	IV G(A/C) + V
3	III S (A)	11	III S (A/C) + V	19	IV G(C)	27	V
4	III S (C)	12	III G(A) + V	20	IV G (A/C)	28	VI
5	III S (A/C)	13	III G(C) + V	21	IV S(A) + V		
6	III G (A)	14	III G(A/C) + V	22	IV S(C) + V		
7	III G (C)	15	IV S(A)	23	IV S(A/C) + V		
8	III G (A/C)	16	IV S(C)	24	IV G(A) + V		

TABLA a.3

Tabla a.3 Patron de inmunofuoresencia				
	Membrana basal		Mesangio	
Inmunoglob	1 = si	2 = no	1 = si	2 = no
IgG				
IgM				
IgA				
C1q				
C3c				
C4c				
K				
λ				
Fibrinogeno				
Albúmina				

TABLA a.4

Criterios de Actividad/Cronicidad		
	Si	No
Hipercel. Endocap.		
Cariorrexis		
Necrosis Fibrinoide		
Ruptura MB		
Medias lunas cel		
Asas de alambre		
Trombos hialinos		
Esclerosis Glomer		
Adhesiones Fib		
Medias Lunas Fib		
0 Criterios		
1 - 3 criterios		
4-6 criterios		
> 7 criterios		

TABLA a.5

Indice de MEXSLEDAI	
Trastorno	Puntos
Neurológico: Psicosis, EVC, convulsiones, síndrome orgánico cerebral, mononeuritis, mielitis	8
Renal	6
Vasculitis	4
Hemolisis / Trombocitopenia	3
Miositis	2
Artritis	2
Afección cutánea	2
Serositis	2
Fiebre / fatiga	1
Leucopenia / linfopenia	1

ANEXOS - RESULTADOS

Tabla 1

Datos Demográficos	N (%)
Mujeres	56 (82.4)
Edad diagnóstico LES (años ±DE)	25.9 ± 9.7
Edad diagnóstico NL (años ±DE)	28.75 ± 9.8
Tiempo entre LES –NL (meses min-máx)	29.7 (0 – 168)
Diagnóstico al:	
Mismo tiempo LES + NL, n (%)	34 (54)
Primer año	3 (4.8)
2 -5 años, n (%)	15 (23.7)
6 – 10 años, n (%)	7 (11)
>11 años, n (%)	4 (6.3)
Datos nefrológicos, n (%)	52 (87)
Sinovitis, n (%)	45 (77.6)
Leuco/Linfopenia, n (%)	38 (65)
Cutáneas agudas, n (%)	28 (48.3)
ANA positivo, n (%)	49 (72) Homogéneo (42.6%)- Moteado (29.6%)
Anti DNA positivo, n (%)	40 (58)
Anti Sm, n (%)	18 (26)
Hipocomplementemia, n (%)	23 (33)

Tabla 2

Datos clínicos al diagnóstico NL	N
Actividad de LES por MEXSLEDAI, >7puntos, n (%)	43 (70.4)
Creatinina, mg/dl, (X±DE)	1.5 ± 1.8
Proteinuria, mg 24/h (X ±DE)	2966 ± 2358
Albumina, mg/dl, (X±DE)	2.5 ± 0.77
Sedimento activo, n (%)	41 (77.4)
TFG (ml/min/m2)	77.5 ± 40.6
C3 – C4, mg/dl, (X±DE)	60.4 ± 61.7 / 10.4 ±10.7
ANA positivo	24 (42)
Anti DNAdc positivo	24 (42)
Anti Sm positibo	14 (25)
Síndrome nefrótico, n (%)	22 (32.4)
Síndrome nefrítico, n (%)	11 (16.2)
Subnefrótico, n (%)	23 (17.6)

Tabla 3

Clase NL según ISN/RNP	N
III Proliferativa Focal, n (%)	10 (18.8)
III + V Focal + Membranosa, n (%)	7 (13.2)
IV Proliferativa Difusa, n (%)	25 (47.1)
IV S (A), n (%)	1 (1.8)
IV S (A/C), n (%)	4 (7.5)
IV G (A), n (%)	7 (13.2)
IV G (C), n (%)	2 (3.7)
IV G (A/C), n (%)	11 (20.7)
IV + V Difusa + Membranosa, n (%)	8 (15)
V Membranosa, n (%)	6 (11.3)
Criterios de Actividad /Cronicidad	N (%)
Hipercelularidad endocapilar	41 (74.5)
Cariorrexis	19 (34.5)
Necrosis Fibrinoide	5 (9.09)
Ruptura de membrana basal	1 (1.81)
Medias lunas celulares	14 (25.4)
Asas de alambre	25 (45.4)
Trombos hialinos	16 29.09)
Esclerosis Glomerular	26 (47.2)
Adhesiones fibrosas	25 (45.4)
Medias lunas fibrosas	7 (12.7)
0 Criterios	2 (4.4)
1 -3 Criterios	32 (71.1)
4 – 6 Criterios	18 (40)
>7 criterios	3 (6.6)

Tabla 3.1

Inmunofluoresencia en biopsias renales		
Deposito de	Membrana basal	Mesangio
IgG, (%)	65	69.09
IgM, (%)	61.8	61.8
IgA, (%)	52.7	56.8
C1q, (%)	70.9	69.09
C3c, (%)	70.9	70.9
C4c, (%)	67.2	27.2
K, (%)	67.2	63.6
Λ, (%)	67.2	67.2
Fibrinogeno, (%)	23.6	29.09
Albumina, (%)	7.2	9.09

Tabla 4

Tratamiento	N (%)
Inducción	
Metilprednisolona	53 (84.1)
Esquema NIH	44 (69.8)
Esquema EUROLUPUS	5 (7.9)
Mofetil Micofenolato	12 (19.04)
Ninguno	2 (3.1)
Mantenimiento	
Prednisona	63 (100)
Ciclofosfamida	42 (66.6)
Mofetil Micofenolato	14 (22.2)
Azatioprina	5 (7.9)
Ninguni	2 (3.1)
Coadyuvante	
IECA	39 (61.9)
ARA	14 (22.2)
AAS	25 (39.6)
IECA: Inhibor de la enzima combertidora de angiotensina ARA: Antagonista de los receptores de angiotensina AAS: Acido acetilsalicilico	

Tabla 5

Respuesta*	6 meses, n= 46 (%)	12 meses, n = 32 (%)	18 meses, n = 44 (%)
Completa	14 (30.4)	11 (34.4)	8 (33.3)
Parcial	19 (41.3)	9 (28.1)	6 (25)
Recaída	8 (17.3)	7 (21.9	5 (20.8)
Remplazo renal	3 (6.5)	3 (9.4)	3 (12.5)
Muerte	2 (4.3)	2 (2.9)	2 (8.3)

* Respuesta acumulada

Tabla 6

Características demográficas basales de acuerdo con la respuesta terapéutica									
	6 meses			12 meses			18 meses		
	Remisión (n = 14)	No remisión (n = 22)	*p*	Remisión (n = 12)	No remisión (n = 21)	*p*	Remisión (n =)	No remisión (n =)	*p*
Edad, años	27.2 ± 9.4	29.4 ± 8.3	0.45	25.3 ± 8.2	28.7 ± 7.8	0.26	26 ± 8.8	29.4 ± 7.5	0.32
Duración LES, meses	12 ± 40	28.8 ± 31	0.14	27.2 ± 50	28.5 ± 93.6	0.93	42 ± 61.2	29.2 ± 38.4	0.54
Cr basal, mg/dl	0.97 ± .43	1.5 ± 2	0.3	0.87 ± 4.4	1.8 ± 2.5	0.24	1 ± .48	1.8 ± 3	0.96
Urea basal, mg/dl	49 ± 35	63 ± 67	0.45	56.1 ± 40.7	67.1 ± 83.2	0.68	72 ±41.7	38 ± 20	0.032
TFG basal, ml/min	94.1 ± 41.3	75.7 ± 41	0.17	80.9 ± 33	76.7 ± 38	0.77	71.7 ± 38	73.7 ± 30	0.93
Ácido úrico, mg/dl	5.58 ± 1.9	6.6 ± 2.8	0.26	5.3 ± 2.2	7.4 ± 2.7	0.91	5.8 ± 2.7	8.5 ± 2.5	0.68
Proteinuria, g/24h	2161±2061	5568 ± 2486	0.07	2632 ± 2280	3916 ± 2460	0.18	2818 ± 2456	3166 ± 2003	0.73

Tabla 7

Análisis Bivariado			
Remisión	6 meses	12 meses	18 meses
	p	*p*	*P*
Hombre	0.41	0.27	0.47
> 25años	0.17	0.14	0.11
NL proliferativa	0.13	0.6	0.6
Cr > 1.5mg/dl	0.25	0.17	0.46
TFG <30	0.95	0.78	0.81
Proteinuria > 1g	0.23	0.07	0.22
IgA MB	0.5	0.02	0.11
Λ mesangio	0.74	0.08	0.36
C4c mesangio	0.05	0.2	0.87
Esclerosis glomerular	0.16	0.21	0.027

Tabla 8

Factores histopatológicos asociados a la falla de inducción a la remisión			
Variable	Valor de p	OR	IC 95%
6 MESES			
NL Proliferativa (II, IV ± V)	0.13	0.179	0.015 – 2.1
Índice Actividad/cronicidad	0.52		
Depósito C4c en mesangio	0.05	0.13	0.01 – 1.2
12 MESES			
Depósito IgA en MB	0.05	0.1	0.01 – 0.8
18 MESES			
Esclerosis glomerular	0.027	0.083	0.007 – 0.9
Depósito de λ en mesangio	0.036	0.71	0.05 - 1