



SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA DEL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

PRESENTA
DR. JOSÉ ANTONIO VELOZ ARANDA

ASESOR DE TESIS
DR. JULIO CÉSAR CASASOLA VARGAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. RUBÉN BURGOS VARGAS

MÉXICO D.F, a 26 de julio 2011.

Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores; Delg. Cuauhtémoc. C.P. 06726, México D.F.
Tel.: 27892000 Ext. 1353





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.



SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



TÍTULO

“Características clínicas y hallazgos histopatológicos de los pacientes con Nefritis Lúpica del servicio de Reumatología del Hospital General de México”

**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, UNIDAD 404-A
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD**

Investigador responsable

Dr. Julio César Casasola Vargas

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología

Reumatólogo y Médico Internista

Maestría en Ciencias Médicas

Investigador asociado

Dr. José Antonio Veloz Aranda

Residente de 2º año de Reumatología





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema: La nefropatía lúpica es un predictor de mal pronóstico, con una prevalencia en el momento del diagnóstico de 16% que alcanza 39-60 % durante el curso de la enfermedad. Los cambios histológicos renales se presentan en casi todos los pacientes, mientras que el compromiso clínico se presenta en 40% a 70% de los pacientes. La utilidad de la biopsia renal no solo es para la tipificación de la afección renal, sino también para describir si existen datos de actividad o cronicidad o ambos. En algunos centros alrededor del mundo, incluyendo el nuestro, se utilizan los datos clínicos y de laboratorio para la toma de decisiones terapéuticas y no siempre se utiliza biopsia renal para la toma de decisiones en relación al tratamiento. Por lo que el análisis de las características y la correlación clínica con la biopsia renal es importante para la toma de decisiones y realizar en forma rutinaria la biopsia renal.

Objetivos: Describir las características clínicas y de laboratorio en los diferentes tipos histopatológicos de nefritis lúpica.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico, en el cual se revisaron los expedientes clínicos de pacientes consecutivos o de primera vez del servicio de Reumatología del Hospital General de México HGM con diagnóstico Nefritis Lúpica con reporte histopatológico de biopsia renal, del año 2005 al 2011. Se registraron las variables demográficas, clínicas, índices de actividad y daño crónico y estudios de laboratorio en una hoja de colección de datos.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Análisis de resultados: Se utilizaron estadística descriptiva, medidas de tendencia central (media y mediana) y las medidas de dispersión (desviación estándar y rango mínimo o máximo).

Conclusión: La GMN lúpica más frecuente son las tipo IV y III, se presenta en personas más jóvenes, con mayor actividad y con poca cronicidad de la enfermedad y con datos clínicos y de laboratorio que sugieren mayor gravedad de la GMN.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



INDICE

1.....	Introducción
5.....	Planteamiento del problema
6.....	Objetivo, material y método
8.....	Análisis estadístico
9.....	Resultados
12.....	Discusión
16.....	Anexo





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. El riñón es el órgano más comúnmente afectado en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), expresándose con un espectro extraordinariamente amplio de manifestaciones clínicas y categorías patológicas (1). Dependiendo de la población estudiada la nefritis puede ocurrir en 50 a 75% de los pacientes, y de forma característica suele aparecer en el primer año después del diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (2). La nefropatía lúpica es un predictor de mal pronóstico, con una prevalencia en el momento del diagnóstico de 16% que alcanza 39-60 % durante el curso de la enfermedad (3).

Los datos clínicos sugestivos de compromiso renal son sedimento urinario anormal (hematuria, cilindros celulares), proteinuria persistente (>0.5 g/día), aumento de creatinina sérica, hipocomplementemia, anticuerpos anti DNA-ds en títulos altos (4).

El análisis detallado de los estudios es crucial debido a que la mayoría de los pacientes presentan alteraciones urinarias asintomáticas, tales como hematuria o proteinuria. También se pueden encontrar alteraciones clínicas como hipertensión arterial nueva o con empeoramiento, nicturia, bromuria. De forma particular, la proteinuria refleja la extensión de la afección glomerular y tiende a incrementarse gradualmente en casos desde afección mesangial con proliferación endocapilar hasta las formas membranosas. Los estadios finales involucran virtualmente todos los capilares glomerulares y de forma característica se acompañan de proteinuria en





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



rangos nefróticos (>3.5 g/día). La hematuria glomerular que se caracteriza por presencia de eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario también es un hallazgo que comúnmente acompaña a la proteinuria en la nefritis lúpica, excepto en la nefropatía mesangial, en la cual puede estar aislada (5).

El síndrome nefrítico completo se presenta hasta en 30-40% de los pacientes, mientras que la glomerulonefritis rápidamente progresiva se observa en menos del 10% de los casos. Otros hallazgos comunes en las presentaciones proliferativas son hipocomplementemia, específicamente C3, y anticuerpos anti-DNA. Los casos clásicos de nefritis proliferativa y membranosa tienen distintas presentaciones clínicas, además de que pueden coexistir sobreposiciones y clases mixtas. Sin embargo se considera que las clases no son estáticas y que pueden presentarse transiciones a través del tiempo (6). En este contexto, la presentación clínica no siempre predice la clase histológica subyacente, lo cual es especialmente cierto en pacientes en quienes el tratamiento ha modificado los hallazgos clínicos y patológicos (7).

La clasificación de la nefritis lúpica inició en 1974 por la OMS, con subsecuentes revisiones, siendo la versión publicada en 2004 en *Kidney International* y en *Journal of the American Society of Nephrology*, la más reciente y vigente, conocida como 'Clasificación de Nefritis Lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal/ 2003, basada en la microscopía de luz y hallazgos en la inmunofluorescencia (Tabla 1) (8).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



La clasificación anatomopatológica más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación subdivide a la enfermedad renal en clases: II y IIIa presente en 35-50%, IIIb, IV y V que afectan al 45-60% (9).

Sin embargo, incluso en el sistema de evaluación más ampliamente utilizado, BILAG 2004, la biopsia renal no se considera obligatoria para el diagnóstico. Las limitaciones de no contar con una biopsia para informar al médico del diagnóstico fueron demostradas por Petri y cols. Cuando mostraron desacuerdo notable entre puntaje de BILAG 2004 de varios casos de nefritis y la opinión de actividad por un panel de reumatólogos y nefrólogos. Esto ha sido formalmente reconocido en el European Consensus Statement acerca de la terminología utilizada en el tratamiento de nefritis lúpica, en el cual claramente se considera a la biopsia renal como el “estándar de oro” para la evaluación de la actividad renal y de ahí definir la necesidad de cambio en el tratamiento (10).

Un concepto reciente es de re-biopsiar a pacientes con nefritis lúpica con proteinuria persistente, es decir, aquellos catalogados con respuesta parcial al tratamiento. Existen grupos de expertos que consideran que la re-biopsia debe realizarse como una conducta terapéutica estándar para definir remisión y no solo para identificar aquellos pacientes no-respondedores y que requieren tratamiento extra y evitar sobre-tratamiento en aquellos con respuesta histológica (11).

El objetivo del tratamiento es suprimir la inflamación y preservar la estructura y función renal, evitando la progresión a insuficiencia renal (12-14).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Generalmente comprende dos fases: la primera o de inducción, cuyo fin es remisión precoz del brote renal y evitar cronicidad. La segunda fase o de mantenimiento debe evitar el desarrollo de nuevos brotes. La terapia se basa en la administración de dosis altas de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores, principalmente ciclofosfamida y azatioprina (15-19).

El tratamiento inmunosupresor de la nefritis lúpica proliferativa consiste en un periodo intensivo o de inducción, seguido por un periodo de mantenimiento menos intenso. Actualmente y a pesar de que existe consenso en general en cuanto al manejo, existe un rango de opinión muy amplio en cuanto a los detalles de dicho tratamiento. La piedra angular del tratamiento de la nefritis lúpica es el uso de glucocorticoides. Para la inducción se utilizan dosis altas diariamente (prednisona 0.5-1 mg/kg/d) (20-24).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La evaluación y tratamiento de pacientes con nefritis lúpica se favorece de forma importante con la información obtenida de la biopsia renal. Rara vez se utiliza la biopsia para establecer el diagnóstico de la causa de nefritis en pacientes quienes cuentan con otros criterios para LES (25). En los pacientes en quienes se sospecha nefritis lúpica la biopsia renal puede usarse para:

- 1) Confirmar el diagnóstico,
- 2) Evaluar la actividad de la enfermedad,
- 3) Determinar pronóstico, y
- 4) Determinar el tratamiento más apropiado.

En general la conducta de los reumatólogos en cuanto a la realización de biopsia renal para evaluación de pacientes con nefritis lúpica se basa en la relación riesgo/beneficio. Previo a la recomendación de biopsia renal es conveniente evaluar rutinariamente el sedimento urinario como proveedor de información para las indicaciones de biopsia sin estar exento de falsos negativos, además de la evaluación de las dimensiones e integridad renal, y los exámenes para descartar infecciones en el tracto urinario, historia de diátesis hemorrágica. Los cambios histológicos renales se presentan en casi todos los pacientes, mientras que el compromiso clínico se presenta en 40 % a 70 % de los pacientes (26).

La información provista por la biopsia renal tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas importantes, y se reconoce que provee bases para realizar intervenciones terapéuticas (27,28).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y los hallazgos histopatológicos en pacientes con nefritis lúpica.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo y diseño de estudio**

Observacional descriptivo y analítico de series de casos.

- **Población de estudio.**

Tipo de muestreo no probabilística por conveniencia de casos consecutivos.

Sujetos: Expedientes de pacientes atendidos en consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General de México OD desde el 1º Enero 2005 hasta el 31 de Marzo de 2011, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y nefritis lúpica quienes se les haya realizado toma de biopsia renal y que cuenten con expediente clínico.

- 1) Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de acuerdo a criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology, pertenecientes a la clínica de LES del Hospital General de México OD, con expediente completo y que tuvieron reporte de biopsia renal.
- 2) Criterios de Exclusión: Pacientes sin reporte de biopsia renal o con biopsia renal cuyo reporte excluyó diagnóstico de LES.
- 3) Criterios de eliminación: Pacientes que cumplieron criterios de inclusión pero cuyo expediente no tuvo información necesaria y suficiente.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General de México OD y se revisaron los expedientes clínicos de aquellos que presentaron afección renal y que fueron sometidos a biopsia renal. Se recolectó la información en una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para dicho fin (XIII Anexo).

Los datos se concentraron en una hoja de cálculo, para el análisis estadístico.

La hoja de colección de datos diseñada a priori para esto, incluyó los siguientes datos:

- a) Datos demográficos: ver hoja de colección y definición operacional:
- b) Historia de Lupus.
- c) Índices de actividad y cronicidad.
- c) Co-morbilidades.
- d) Estudios de laboratorio.
- e) Resultados de la biopsia.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo de las variables a estudiar. Se utilizaron promedio y la mediana como medidas de tendencia central y la desviación estándar y los rangos mínimos y máximo como medidas de dispersión, dependiendo de la naturaleza de la variable. La frecuencia de los hallazgos será reportados con porcentajes. Se realizaron correlaciones con Rho de Spearman y correlación de Pearson para los hallazgos.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



RESULTADOS

Datos demográficos

Se registraron los datos de 63 pacientes con edad promedio de 29 años (± 9.8), el 87% fueron mujeres. El 72% son de nivel socioeconómico medio alto.

Lupus Eritematoso Sistémico

La edad de inicio fue de 26 años en promedio (SD 9.5). El tiempo promedio de diagnóstico fue de 5 años (DS 9.9), al momento del diagnóstico cumplieron en promedio 4.9 criterios de clasificación según el American College of Rheumatology. La actividad de la enfermedad evaluada con SLEDAI fue de 9.4 al inicio de la sintomatología renal, y cuando se evaluó con BILAG se encontró categoría A en la evaluación renal en 73.8 % de los casos. Los órganos o sistemas más frecuentemente afectados fueron: riñón, piel y mucosas, musculoesquelético y cardiopulmonar. La cronicidad de la enfermedad fue evaluada con SLIC y el porcentaje de enfermos con SLICC de 0 fue 30.8 %, de 1 fue 35 %, y de 2 fue de 26.2%, respectivamente.

Nefritis Lúpica

El inicio de la NL se encontró a los 4 años en promedio después del diagnóstico de lupus, siendo la manifestación clínica más frecuente fue: síndrome nefrótico en el 88.2%, y después el síndrome nefrítico en 11.8 %.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Clases de nefropatía lúpica

El cuadro X se muestra los tipos de nefropatía según la clasificación de la OMS y de ISN/RPS. La nefropatía más frecuente fue la clase IV (35.4 %), que se caracterizó por un alto porcentaje de síndrome nefrótico y con más órganos afectados y mayor puntaje en el SLEDAI 7.8. Llama la atención que la glomerulonefritis tipo III ocupó el segundo lugar en la frecuencia, y las características clínicas fueron síndrome nefrótico, en menor proporción que la clase IV. La glomerulonefritis clase II solo se encontró en 6 pacientes (9.2%), quienes no presentaron síndrome nefrótico ni nefrítico.

En seguida se describen las características clínicas y de laboratorio de cada clase: las cifras de tensión arterial media fueron 92 mmHg para la clase II, 93.3 mmHg para la clase III, 98.3 mmHg para la clase IV, y 88.5 mmHg para la clase V. Los niveles de creatinina y urea fueron más altos comparados con los otros grupos: 3.3 mg/dL, en comparación con 0.8 mg/dL en la clase II, 1.3 mg/dL en la clase III, y 1.6 mg /dL en la V. El filtrado glomerular en promedio fue de 48.05 mL/min, a diferencia de las otras en que fue mayor con promedio de 88.2 mL/min en la clase II, 71.6 mL/min en la clase III, y 74.8 mL/min en la clase V. En el examen de orina se encontraron datos de actividad con los siguientes parámetros: clase II con leucocituria de 5 cel/campo, eritrocituria de 4.8 cel/campo, y 2.25 cilindros/campo; para la clase III, 13.8 leucocitos/campo, 12.5 eritrocitos/campo y 5.5 cilindros/campo.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Para la clase IV se encontraron 13.5 leucocitos/campo, 22.3 eritrocitos/campo y 4.7 cilindros/campo, en comparación con 14.1 leucocitos/campo, 20.4 eritrocitos/campo y 0.6 cilindros/campo en la clase V.

En cuanto a las escalas para evaluar actividad de la enfermedad, la mayor puntuación de MEXSLEDAI se observó en la clase IV con 8.8 puntos en promedio.

Tratamiento

El esquema de tratamiento más utilizado fue el que incluyó prednisona más azatioprina en 18 pacientes (28.6%), seguido por el propuesto por el NIH de Estados Unidos que incluye prednisona, ciclofosfamida durante la fase de inducción a la remisión, y azatioprina en la etapa de mantenimiento, con 14 pacientes (22.2 %). La misma frecuencia se registró con el esquema que utilizó prednisona y ciclofosfamida solos (22.2%). La utilización de mofetil de micofenolato como parte de la fase de mantenimiento posterior a la aplicación de prednisona y ciclofosfamida se observó en solamente 1 paciente (1.6%), en comparación con el uso de mofetil de micofenolato con prednisona solos en 2 casos (3.2 %). También se observó la utilización de azatioprina con prednisona solos en 18 pacientes (28.6%).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Discusión

La nefropatía lúpica es una de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso generalizado frecuente y que se asocia a mal pronóstico. En los últimos años se ha propuesto una clasificación en conjunto, de la Sociedad Internacional de Nefrólogos con la Sociedad Nacional de Patología Renal (ISN/RNP), para la clasificación de la nefritis lúpica (4) con el objetivo de unificar criterios para el estudio diagnóstico y pronóstico de esta manifestación. Desde entonces existen varios estudios enfocados a identificar factores pronósticos clínicos y de laboratorio relacionados al tipo histopatológico según las clasificaciones existentes. (3,4,5).

Después del análisis de los datos de una muestra obtenida en un hospital de referencia para el diagnóstico y tratamiento de enfermos con lupus, en la zona centro del país que atiende a población abierta, que en su mayoría no cuentan con seguridad social. Encontramos diferencias importantes en los datos demográficos; la edad de inicio de la enfermedad, en promedio fue de 24.4 (\pm 9.2), y la edad de presentación de la GMN fue de 29.4 (\pm 9.8), ambas son significativamente menores comparadas con los estudios reportados en la literatura, en donde la edad promedio es de 35.4 (\pm 13.2) y de 36.4 (\pm 13.7).





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



Otro dato importante fue que el índice de cronicidad en nuestro estudio fue bajo SLICC 0.84 (\pm .95), comparado con SLICC de 1.9 (\pm 2.9) en el reporte de Hiramatsu et al (30). Por otro lado, el índice de actividad fue mayor en nuestro grupo con MESLEDAI 7.63 (3.0) comparado con un SLEDAI de 5.3 (\pm 4.1) del mismo autor. También es importante señalar que la mayoría de nuestra muestra es obtenida en pacientes con nivel socioeconómico medio bajo y bajo, en contraste en la mayoría de los estudios no se reporta en nivel socioeconómico.

En nuestro estudio encontramos que la GMN más frecuente fue la tipo IV en un 30%, si a esto agregamos la combinación de tipo IV-V(9%) nos da un 39%, sin embargo llama la atención que el porcentaje es menor comparado con Guo et al. y con Hiramatsu et al. que fue del 53% y 60% respectivamente (29, 30).

Por otro lado, llama la atención que encontramos un alto porcentaje en la GMN tipo III (25%), si a esto agregamos que se reportaron combinaciones tipo III/II (3%) y III/IV (3%) el resultado total de la tipo 3 fue del 31%, comparado con el 12 y 17 % con los autores antes citados.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



En relación al tipo IV, la GMN S se encontró en 13 casos (20.6%), 6 A, 4 AC y 3 C; la GMN G se encontró en 5 casos (7.9%), A 5 y C 1. Estos porcentajes también difieren de los encontrados con Hiramatsu, en donde el porcentaje fue del 45% en la GMN IV G (A=51% y AC=49%) (30). La valoración de la biopsias en nuestro estudio fue realizada por una patóloga especialistas en riñón cegada al los datos clínicos y de laboratorio, al igual que el estudio de Guo en donde solo un patólogo revisó los especímenes, ellos no reportan si el patólogo es especialistas en patología renal (29). Mientras en que el estudio de Hiramatsu las biopsias fueron evaluadas por tres patólogos especialistas en riñón cegados a los datos clínicos y de laboratorio, sin embargo, no se reporta la concordancia inter e intra observador.

Es posible que ante la variación de los resultados tengamos que hacer una nueva revisión de los estudios por un segundo observador, y en caso de confirmarse esta situación tendremos que buscar algún otro factor biológico que pudiera explicar la alta prevalencia de GMN tipo III.

En cuanto a los estudios bioquímicos de función renal, encontramos una diferencia muy importante entre los diferentes tipos de GMN, destacando el aumento importante de la creatinina sérica en los pacientes con GMN IV, los valores en promedio de la creatinina sérica fueron de 3.3 mg/dl y el





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



porcentaje promedio de la filtración glomerular fue del 48.8%. Los datos difieren en forma importante con lo reportado con Hiramatsu en donde se encontró el nivel promedio de 0.8 mg/dl en la GMN IV (30). Por otra parte, nos llama la atención, que los niveles de creatinina sérica en los grupos III y V fueron mayores comparados con lo reportado por Hiramatsu en cualquiera de los tipos de GMN inclusive la IV, a pesar que no tenemos un porcentaje alto de afección crónica. En nuestro estudio, los valores de la creatinina sérica en la GMN IV disminuyeron en más del 50% al final de los 2 años de tratamiento. No encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la excreción de proteínas en 24 horas entre los grupos III, IV y V. Los datos sugieren que la afección renal en nuestras pacientes es más agresiva comparada con los autores de origen oriental.

Conclusión

La GMN lúpica más frecuente son las tipo IV y III, se presenta en personas más jóvenes, con mayor actividad y con poca cronicidad de la enfermedad y con datos clínicos y de laboratorio que sugieren mayor gravedad de la GMN.



XII ANEXO: TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Clasificación de la NL. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003. Weening JJ y cols.

Clase	Definición
I	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulo normal por ML, y presencia de depósitos inmunes mesangiales por IF.
II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por ML, con depósitos inmunes mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o ME, pero no por ML.
Clase III	Nefritis lúpica focal Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III(A)	Lesiones activas: NL proliferativa focal.
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante.
Clase III (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.
Clase IV	Nefritis lúpica difusa Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta ≥ 50% de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando ≥ 50% del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando ≥ 50% del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa.
Clase IV-G (A)	Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa.
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa.
Clase IV-G (A/C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
Clase IV-G (C)	
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por ML, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV. La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
Clase VI	Nefritis lúpica esclerótica avanzada ≥ 90% de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

Tabla 2. Hoja de colección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO/ BIOPSIA RENAL			
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD			
NOMBRE: _____		NÚMERO _____	
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Expediente: _____	Clinica: A B C D	Edad: _____ años	Sexo: Femenino Masculino
Ocupación: _____	Escolaridad: _____		
Nivel Socioeconómico: Clase Baja	Clase Media Baja	Clase Media	Clase Media Alta Clase Alta
Fecha de nacimiento: _____			
Fecha de diagnóstico LES: _____		Fecha de inicio de los síntomas: _____	
LISTA DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DEL ACR PARA LES			
Criterios del ACR para la Clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico (Tan et al, 1982, y Hochberg 1997)			
Año	(✓) si está presente	Criterio	Definición
	()	1.- Eritema Malar en "Alas de Mariposa"	Eritema Fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, teniendo a respetar los pliegues nasolabiales
	()	2.- Eritema Discoide	Parches eritematosos elevados con escamas queratínicas adherentes y folículos obstruidos; cicatrización atrófica puede presentarse en lesiones antiguas
	()	3.- Fotosensibilidad	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar por historia del paciente o por observación del Médico
	()	4.- Ulceras Orales	Ulceración bucal o nasofaríngea, usualmente sin dolor
	()	5.- Artritis	Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por reblandecimiento
	()	6.- Serositis	a. Pleuritis (historia convincente o dolor pleurítico o frote pleural escuchado por un Médico o evidencia de derrame pleural), Ó b. Pericarditis (documentada por ECG, frote, o evidencia de derrame pericárdico)
	()	7.- Trastorno renal	a. Proteinuria persistente (>0.5g/día ó >3+ si no se realizó la cuantificación) Ó b. Moldes celulares (pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granular, tubular, o mezclados)
	()	8.- Trastorno neurológico	a. Convulsiones (en ausencia de medicamentos responsables o de trastornos metabólicos conocidos; por ejemplo, uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico)
	()	9.- Trastorno hematológico	a. Anemia hemolítica (con reticulocitos), Ó b. Leucopenia (<4000/ml total en dos o más ocasiones) Ó c. Linfopenia (<1500/ml en dos o más ocasiones) Ó d. Trombocitopenia (<100,000/ml en ausencia de medicamentos responsables)
	()	10.- Trastorno inmunológico	a. Anti-DNA (anticuerpo a ADN nativo en título anormal), ó b. Anti Sm (Presencia de antígeno nuclear Sm) c. Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos con base en 1) Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG ó IgM, 2) Resultado positivo en la prueba de anticoagulante lúpico ó 3) Prueba serológica falsa-positiva de sífilis que se sepa positiva durante por lo menos 6 meses y confirmada por inmovilización de treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
	()	11.- Anticuerpos Antinucleares	Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en algún momento y en ausencia de fármacos que se sabe se asocian al síndrome de "Lupus inducido por fármacos)
		Total de criterios _____	Edad de Inicio _____ años



SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA DE SALUD



TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO PRE-AFECCIÓN RENAL

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Vía de la administración	Fecha de inicio Día Mes Año	Fecha de término Día Mes Año	O marque (✓) si continúa	Dosis acumulada
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	
				- - -200	- - -200	()	

HISTORIA DE AFECCIÓN RENAL

Fecha de inicio: _____	Biopsia:	Tiempo de evolución:	Años con LES:
Edad de inicio: _____	Fecha:		
MEX-SLEDAI:	Puntuación al diagnóstico _____	Puntuación al inicio de afección renal:	
SLICC:	Puntuación al diagnóstico:	Puntuación al inicio del diagnóstico: _____	
1ª vez Si No	Recaída Si No	Fecha del 1er. episodio:	
Fecha de recaída:	Número de recaída:	Tratamiento previo Si No	
Fecha de inicio tratamiento previo:	Fecha de terminación tratamiento previo:	Fecha de remisión total	
Remisión parcial Si No	Actividad persistente Si No		

Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores; Delg. Cuauhtémoc. C.P. 06726, México
Tel.: 27892000 Ext. 1353





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA DE SALUD



Medicamento	Dosis	Frecuencia	Vía de la administración	Fecha de inicio Día Mes Año	Fecha de término Día Mes Año	O marque (✓) si continua	Dosis acumulada
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	
				- -200	- -200	()	

Exámenes de laboratorio

	BOLO 1	BOLO 6	TRIM 1	TRIM 2	TRIM 3	
Fecha						
pH urinario						
Leucocituria						
Eritrocituria						
Cilindruria						
Proteinuria						
Proteínas/ 24 h						
Vol urinario						
Cr						
Urea						
MDRD4						
Cockcroft-Gault						
Clínica Mayo						
C3/C4						
DNA						

Hallazgos histopatológicos

Fecha:	Clase ISN/RPS:	Clase OMS:
Imunofluorescencia:	Índice de actividad:	Índice de cronicidad:

Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores; Delg. Cuauhtémoc. C.P. 06726, México
Tel.: 27892000 Ext. 1353





SERVICIO DE REUMATOLOGIA



SECRETARÍA
DE SALUD

Comorbilidad

Enfermedad	Fecha de diagnóstico	Tiempo de evolución	Tratamiento		Tratamiento específico	Secuelas
			Sí	No		

AFECCIÓN A ORGANOS Y SISTEMAS.

Tipo de afección a otros órganos	Si-no	Tipo	Tiempo de evolución	Activo Si / No	Fecha/antecedente
SNC					
Riñón					
Pulmón					
Corazón					
Digestivo					
Hematológico					
Cutáneo-Articular					
Otros					

Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores; Delg. Cuauhtémoc. C.P. 06726, México
Tel.: 27892000 Ext. 1353



SLICC/ACR
Systemic Lupus International Collaborating Clinics y Del American College of Rheumatology (SLICC/ACR)

Criterio	Puntuación			Criterio	Puntuación		
	IN	6°	2°		IN	6°	2°
	IC	M	A		IC	M	A
	IO	ES	Ñ		IO	ES	Ñ
			O				O
Ocular (cualquier ojo por evaluación clínica)				Vascular periférico			
Cualquier catarata en cualquier momento	1	1	1	Claudicación durante 6 meses	1	1	1
Cambios retinianos o atrofia óptica	1	1	1	Pérdida leve de tejido (pulpejo)	1	1	1
				Pérdida significativa de tejido en			
				Alguna ocasión (p.ej. pérdida de 1 dedo o extremidad)	1	1	1
				(Puntuación 2 si es mas de un sitio)			
				Trombosis venosa con edema, ulceración o estasis venosa			
Neuropsiquiátrico				Gastrointestinal			
Trastornos cognocitivos (p.Ej. déficit de memoria, dificultad para hacer cálculos, mala concentración, trastorno al hablar o escribir. Alteración del nivel de desempeño o psicosis grave).	1	1	1	Infarto o resección intestinal por debajo del duodeno, bazo, hígado o vesícula en cualquier momento, por cualquier causa	1	1	1
Convulsiones que requieren tratamiento durante seis meses.	1	1	1	(puntuación 2 si es en mas de un sitio)	(2)	(2)	(2)
Accidente cerebrovascular en cualquier momento (puntuación 2 si es >1)	1	1	1	Insuficiencia mesentérica	1	1	1
Neuropatía de pares craneales	1	1	1	Peritonitis crónica	1	1	1
Ó periférica (axcluyendo la óptica).	1	1	1	Estenosis o cirugía gastrointestinal em cualquier momento	1	1	1
Mielitis transversa.	1	1	1				
Renal				Musculoesquelético			
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1	1	1	Atrofia o debilidad muscular	1	1	1
Proteinuria ≥3.5 g/24 h ó	1	1	1	Artritis deformante o erosiva (incluye deformación reducible y	1	1	1
Insuficiencia renal terminal	1	1	1	excluye necrosis avascular)	1	1	1

(independiente de diálisis o trasplante).				Osteoporosis con fractura o colapso de cuerpo vertebral (excluye necrosis avascular)	1	1	1
				Necrosis avascular (puntuación 2 si es en más de uno)	1	1	1
				Osteoporosis			
Pulmonar	1	1	1	Insuficiencia gonadal prematura	1	1	1
Hipertensión pulmonar (prominencia				Diabetes (independiente del tratamiento)	1	1	1
Ventricular derecha o reforzamiento P2)	1	1	1	Neoplasia maligna (excluir displasia) (puntuación 2 si es en más de 1 sitio)	(2)	(2)	(2)
Fibrosis pulmonar (exámen físico y radiológico							
Cardiovascular				Piel			
Angina de derivación coronaria	1	1	1	Alopecia cicatrizal crónica	1	1	1
Infarto miocárdico en cualquier momento (puntuación 2 si es >1)	1	1	1	Cicatrización extensa o del panículo adiposo diferente del	1	1	1
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	(2)	(2)	(2)	cuero cabelludo o los pulpejos	1	1	1
Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6)	1	1	1	Ulceración de la piel (excluye trombosis) por más de 6 meses			
Pericarditis durante 6 meses o pericardiotomía	1	1	1				
Puntuación total SLICC/ACR:							

Glandman D, Glinzer E, Goldmith C, et al. The Development of a initial validation of de Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erithematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39: 363-369.

Tabla 3. Datos demográficos al momento de la biopsia renal

Edad (años)	29 (<u>+9.8</u>)
Mujeres (%)	87%
Nivel socioeconómico	Media baja
Edad de inicio con LES (años)	25 (16-50)
Tiempo de evolución (años)	9.5 años
Número de criterios ACR	5 (1-8)
TA sistólica (mmHg)	123 (60-110)
TA diastólica (mmHg)	79 (60-110)
Creatinina sérica (mg/dL)	1.96 (0.3-21.0)
Filtrado glomerular (mL/min)	68.8 (3-182)
Proteinuria (g/dL)	2.8 (0.3-10.4)
Índice de cronicidad	3.7 (3-6)
MEXSLEDAI (puntos)	7.6 (0-18)
SELENA-SLEDAI (puntos)	9.4 (0-20)
SLICC (puntos)	1.05 (0-3)
BILAG Renal categoría A	73.8%
categoría B	23.1%

Datos expresados como medianas (min-max), medias \pm DS, o porcentaje.

Tabla 3. Frecuencia de la GMN de acuerdo con la clasificación de la ISN/PRS 2003

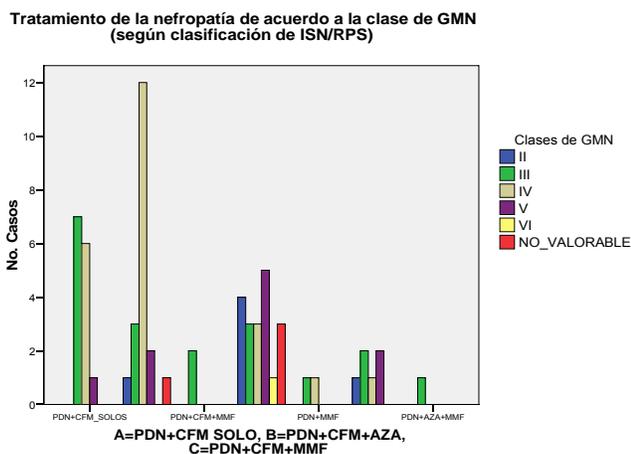
Clase	Frecuencia	n (%)
I	0	
II	6	(9.2)
III		
III A	6	(9.2)
III A-C	3	(4.6)
III C	6	(9.2)
IV		
IV A-C	6	(9.2)
IV G-A	4	(6.2)
IV S (A-C)	4	(6.2)
IV S-C	3	(4.6)
IV G-C	1	(1.5)
V	7	(10.8)

VI 1 (1.5)

Tabla 4. Características clínicas y de laboratorio de las diferentes clases de glomerulonefritis según clasificación de la ISN/RPS

Clase	TAS inicial (mmHg)	TAD inicial (mmHg)	Cr inicial (mg/dL)	FG inicial (mL/min)	Proteinuria inicial (g/24 h)	Leucocituria inicial (cel/campo)	Eritrocituria inicial (cel/campo)	Cilindruria inicial (cil/campo)
II	124	76	0.88	88.2	0.78	5.0	4.8	2.25
III A	121	81	1.33	91.2	3.32	10.0	8.6	0.25
III A-C	123	76	2.15	57.0	0.5	31.5	18.5	0.5
III C	116	81	1.12	61.7	2.72	10.6	14.2	11.8
III+II	125	77	0.9	75.0	3.55	1.0	5.0	0.0
III+IV	130	90	1.0	100.5	7.6	34.0	11.5	9.5
IV S-A	127	79	0.77	62.0	2.72	7.2	9.7	13.0
IV G-A	137	82	3.13	35.2	0.8	6.6	14.6	0.0
IV S (A-C)	140	90	6.57	43.5	5.6	16.0	49.6	2.3
IV S-C	118	81	3.05	49.0	1.8	27.5	14.0	1.0
IV G-C	120	70	1.4	47.0	2.2	30	30.0	0.0
IV+V	123	78	3.7	43.6	3.2	28.6	9.3	4.4
V	115	75	1.78	75.1	3.38	7.6	18.5	0.8
V+III	110	73	0.73	111.3	3.18	8.6	40.6	4.3
VI	120	70	0.7	73	1.3	32.0	53.0	0.0

Figura 1. Correlación entre tratamiento y clase de glomerulonefritis.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1) Kashgarian M. Lupus Nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlations, and prognosis. Duboi's Lupus Erythematosus, 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 1062-1076.
- 2) Ortega LM et al. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. Lupus 2010; 19: 557–574.
- 3) Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 252–256.
- 4) Bagavant H y Man Fu S. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2009; 21:489–494.
- 5) Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luoet P. Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. Clin Rheumatol 2010; 29:1175–1180.
- 6) Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, Vecchi ML, Messa P, Sinico RA. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2009; 68:234–237
- 7) Singh S, Saxena R. Lupus Nephritis. The American Journal of the Medical Sciences 2009; 337:451-460
- 8) Markowitz G, D'Agati V. Classification of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:220–225.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



- 9) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, et al. On behalf of the International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
- 10) Grande J, Balow J. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7:611-617.
- 11) Jakez-Ocampo J, Arreola-Zavala R, Richaud-Patin Y, Romero-Diaz J, Llorente L. Lupus Nephritis Outcome With and Without Renal Biopsy a 5 Year Comparative Study. *Clin Rheumatol* 2004; 10: 289–294.
- 12) Houssiau F. Management of Lupus Nephritis: An Update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2694–2704
- 13) Houssiau FA y Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008; 17: 425-430.
- 14) The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54:421-432.
- 15) Lee Y, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song G. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010; 19: 703-710.
- 16) Gordon C, Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera S, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 470–476.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



- 17) Petri M, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal activity/response exercise Comparison of Agreement in Rating Renal response. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1789–1795.
- 18) McCluskey RT, Sommers SC. Lupus nephritis. *Kidney Pathology Decennial 1965–1975*:435-450.
- 19) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.
- 20) Gordon C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis *Lupus* 2009;18:257–263
- 21) Appenzeller S, Clarke AE, Panopalis P, Joseph L, St Pierre V y Li T. The Relationship Between Renal Activity and Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36:947–52.
- 22) Dooley MA, C Aranow C y Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:857–860
- 23) Cross J, Jayne D. Diagnosis and treatment of kidney disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19:785-798
- 24) Sidiropoulos PI, Kritikos HD y Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005;14:49–52
- 25) Silva Fernández L, Andréu Sánchez JL y Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2008;4:140-51
- 26) Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica (NL): valor de la biopsia. *Nefrología* 2005; 25: 608-611.
- 27) Chan TM. Histological reclassification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 14: 561–566.





SERVICIO DE REUMATOLOGIA

SECRETARÍA
DE SALUD



- 28) Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, y Lewis EJ. Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 244–254.
- 29) Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luo P. Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. Clin Rheumatol 2010; 29:1175–1180.
- 30) Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. Rheumatology 2008; 47:702–707.

