



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

T E S I S

“PRONOSTICO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON NEFRITIS
LUPICA CON ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFILOS
(ANCA) POSITIVOS COMPARADO CON PACIENTES CON NEFRITIS
LUPICA CON ANCA NEGATIVOS EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE
EL PERIODO 2009 – 2013”

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. ALEJANDRO RIVERA IBARRA

ASESOR:

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTINEZ

MEXICO, DF. 2015



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D. F.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DR. ALEJANDRO RIVERA IBARRA
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo de protocolo: R-2014-3501-79

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXOS	20

RESUMEN

TITULO: Pronóstico de la función renal en pacientes con Nefritis Lúpica con Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) positivos comparado con pacientes con Nefritis Lúpica con ANCA negativos.

OBJETIVO: Determinar el pronóstico de la función renal a los 12 meses en pacientes con nefritis lúpica con ANCA positivos comparado con nefritis lúpica con ANCA negativos.

MATERIAL Y METODOS: Cohorte retrospectiva comparativa por revisión de expedientes clínicos de pacientes con nefritis lúpica con determinación de ANCA, durante el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2013 en el HECMNR. Se comparó el pronóstico de la función renal, recaídas, respuesta al tratamiento, e histopatología. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, prueba de anova .

RESULTADOS.

Se incluyeron 44 pacientes con ANCA positivo, y 8 pacientes con ANCA negativo. La función renal media inicial en el grupo ANCA negativo determinada por creatinina fue de 0.72 mg/dl Vs 0.85 mg/dl; no se reportó diferencia significativa. A los 12 meses, no hubo diferencia en la función renal en ambos grupos; el grupo ANCA positivo, presento mayor concentración de proteinuria en 24 horas, 2.89 g/día Vs 1.37 g/día. La proteinuria durante el seguimiento del grupo ANCA positivo se reportó con diferencia significativa ($P < 0.00$).

CONCLUSIONES. Existe una alta prevalencia de los ANCA en los pacientes con NL, su positividad está relacionada con glomerulonefritis proliferativa. Los pacientes con ANCA presentan durante el seguimiento mayores concentraciones de proteinuria, y mayor grado de fibrosis intersticial.

PALABRAS CLAVES. Nefritis lúpica, Anticuerpos Anticitoplasma de neutrófilos, función renal.

ABSTRACT

TITLE: Prognostic of renal function in patients with Lupus Nephritis with positive Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) compared to patients with Lupus Nephritis with negative ANCA.

OBJETIVE: To determine the prognosis of renal function at 12 months in patients with lupus nephritis with positive ANCA compared to lupus nephritis with negative ANCA.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective comparative cohort using medical records of patients diagnosed with lupus nephritis with determination of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies between January 2009 and December 2013 in HECMNR. Prognosis of renal function at 12 months, relapse, treatment response, and histopathological findings were compared. Anova test was performed to identify differences between groups, initial and final measurements.

RESULTS: Forty four 44 patients with positive ANCA were included and 8 patients with negative ANCA. The initial renal function in the negative ANCA group, measured by mean creatinine was 0.72 mg/dl vs. 0.85 mg/dl; no significant difference was reported. At 12 months, there was no difference in both groups in renal function; however on the positive ANCA group, had higher concentration of proteinuria in 24 hours, 2.89 g/day Vs 1.37 g/day in the negative ANCA group. The proteinuria during follow, the positive ANCA group reported a significant difference (P <0.00).

CONCLUSIONS: There is a high prevalence of ANCA in patients with NL, positivity is associated with a proliferative glomerulonephritis. Patients with ANCA presented during follow higher concentrations of proteinuria, and higher degree of interstitial fibrosis, which is reported as poor prognostic factor for kidney function.

KEYWORDS. Lupus nephritis, neutrophil cytoplasmic antibodies, renal function.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune, caracterizada por inflamación y daño de tejidos mediado por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo. La incidencia reportada es de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes por año, con un pico entre los 15 y 45 años de edad. La prevalencia reportada es de 40 a 200 casos por 100 000 habitantes. ^{1, 2, 3-5}.

Dentro de los sistemas afectados por LES está el renal, clasificándose como nefritis lúpica (NL), siendo una complicación frecuente, que influye en la morbilidad y mortalidad. La NL se define según los criterios de la ACR (*american college of rheumatology*) como proteinuria persistente mayor de 500 mg al día o proteinuria 3+ en tira reactiva, o cilindros celulares de cualquier tipo. ^{2 - 8}. La incidencia de la NL está en relación a la población estudiada y los criterios utilizados para enfermedad renal. De los pacientes con LES, el 30 – 50% tendrá evidencia clínica de enfermedad renal a la presentación; en el 15 - 20% la nefritis puede ser la primera manifestación, sin embargo, en la mayoría el diagnóstico de LES ya está establecido. ^{9 - 13}. Durante el seguimiento, la afección renal ocurrirá en el 60% de los pacientes. ^{2 - 5, 7, 8, 14, 15}. La relación entre géneros es igual, pero la afección es más severa en niños y hombres. ^{3, 5, 8, 14}. La presentación clínica de la NL es muy variable, desde proteinuria leve asintomática hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva. La NL se manifestará por proteinuria, teóricamente presente en el 100% de los casos durante el curso de la enfermedad; sedimento urinario activo con hematuria microscópica (hasta en el 80% de los casos en algún momento), eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios, la hematuria macroscópica es rara; la hipertensión no es común, pero es más frecuentemente en nefritis severa; el 50% presentan reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) y ocasionalmente se presentan con lesión renal aguda. ¹⁶. Del 5% al 60% de los pacientes desarrollan falla renal progresiva. ^{4, 7}. La enfermedad renal terminal, afecta el 8 – 15% de los pacientes con NL. ²⁶.

La histopatología de la NL es muy pleomórfica.^{3, 13, 15} La clasificación más empleada para la NL es la desarrollada por la sociedad internacional de nefrología (International society of nephrology, ISN)/ sociedad de patología renal (renal pathology society, RPS), que clasifica a la NL en 6 clases según sus hallazgos histopatológicos.

En ocasiones los pacientes con NL se presentan con marcada glomerulonefritis (GMN) necrotizante, y presencia de semilunas con ausencia de proliferación endocapilar significativa y escasez de inmunocomplejos, comportándose como una glomerulonefritis pauciinmune. La GMN pauciinmune difiere de la NL porque se presenta como GMN necrotizante con formación de semilunas en ausencia de proliferación endocapilar significativa y escasez de inmunocomplejos; los Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) son directamente implicados en la patogénesis de esta forma de daño glomerular, encontrando seronegatividad solo en el 10% de los casos; se manifiesta por daño endotelial con subsecuente ruptura de la MBG, GMN necrotizante y formación de semilunas.^{27, 28}

Los ANCA son un grupo de anticuerpos dirigidos contra los componentes de los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos y son principalmente asociados con vasculitis de pequeños vasos.^{6, 29} Estos anticuerpos presentan dos patrones de tinción por IFI (inmunofluorescencia indirecta), p-ANCA y c-ANCA, la combinación de ambos patrones es rara. Un inconveniente de la IFI es que es una prueba la cual no es específica de antígenos; sin embargo la especificidad de los antígenos para ANCA se puede determinar por ELISA.¹⁶ El antígeno para c-ANCA es usualmente la proteinasa 3 (PR3) y el antígeno para p-ANCA es más comúnmente la mieloperoxidasa (MPO); otros antígenos diferentes son la catepsina G (CG), lactoferrina (LF), elastasa (HLE).^{28, 30}

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por presentar pocos depósitos de inmunocomplejos; esta característica distingue las lesiones debidas a vasculitis asociadas a ANCA de otras patologías asociadas a depósitos de complejos inmunes. Dentro de la fisiopatología los ANCA inducen a los neutrófilos a degranularse y provocar liberación de especies reactivas de oxígeno, alteran la

tasa apoptótica de los neutrófilos, acelerándola. Las interacciones entre ANCA y neutrófilos contribuyen al desarrollo de lesiones tempranas de daño vascular, incremento de la adhesión endotelial de los neutrófilos, provocando retención intravascular e incrementando los neutrófilos activados. Estudios in vitro han mostrado que la activación de neutrófilos con citocinas como TNF- α , TGF- β , o IL8 lleva a la translocación de MPO o PR3 a la superficie de neutrófilos, donde están disponibles para la unión con los ANCA. Los ANCA se unen al antígeno expresado en la superficie, provocando activación de los neutrófilos, esta unión resulta además en una cascada de señalización, provocando la liberación de especies reactivas de oxígeno y leucotrienos, degranulación de gránulos azurofílicos, y secreción de citocinas proinflamatorias. Las especies reactivas de oxígeno, citocinas, enzimas proteolíticas, mieloperoxidasa, óxido nítrico, y secundariamente la necrosis de los neutrófilos, todos pueden contribuir al daño directo de la célula endotelial.^{31, 32}

Los ANCA están presentes en el 3 – 69% de los casos de LES (con predominio p-ANCA).^{16, 27, 29, 30} La positividad para ANCA en NL es muy variable, con un rango del 29.1 al 48.8% (predominio de p-ANCA, del cual hasta el 37.4 - 55% presentan anticuerpos Anti-MPO); la presencia de ANCA en NL está asociada con GMN proliferativa; comparado con pacientes con LES sin NL donde existe una menor presencia de ANCA (11.1%), por lo que la prevalencia de ANCA es mayor en pacientes con afección renal. La seropositividad para ANCA por ELISA es menos frecuente, con rangos de prevalencia muy amplios; sin embargo persiste el predominio para MPO-ANCA.²⁷ La principal causa de la diferencia en la prevalencia de ANCA en pacientes con LES, puede ser secundario a los títulos altos de ANA, ya que estos pueden interferir las lecturas de la IFI para ANCA por lo que hay mayor dificultad para distinguir p-ANCA de los ANA.^{16, 27 - 29}

La asociación de ANCA y NL con actividad de la enfermedad no es totalmente comprendida. En la NL el grado de depósitos subendoteliales se correlaciona con el grado de proliferación endocapilar; los hallazgos de necrosis fibrinoide y/o formación de semilunas es más frecuente encontrado en pacientes con proliferación endocapilar. Hay casos reportados de NL proliferativa en el cual

las lesiones tipo GMN necrotizante, focal o difusa y la formación de semilunas ocurre sin presencia significativa de proliferación endocapilar y depósitos subendoteliales con un peor pronóstico a nivel renal, estos casos recuerdan a pacientes con GMN pauciinmune. ^{22, 33, 28}. Este mecanismo de pauciinmuneidad con un grado desproporcionado de GMN necrotizante y formación de semilunas en la NL sugiere un potencial mecanismo de los ANCA en la patogénesis, manifestándose con daño vascular y glomerular, clínicamente con una afección renal más severa. ^{16, 17, 22 27, 33, 28}. Sin embargo en otros estudios no se ha encontrado un asociación significativa entre ANCA con afección a órganos, indicando que dichos anticuerpos en la NL no tiene el peso como en otras vasculitis. ³⁰.

La presencia de ANCA se ha relacionado con la formación de semilunas, presentándose proliferación extracapilar en más del 50% de los pacientes con NL; Feng y colaboradores ⁶, estudiaron las características de los pacientes con NL y semilunas. Los pacientes con NL y semilunas correspondían al 21% (33 de 152 casos con NL), de los cuales el 30.3% tenían ANCA positivos (10/33 casos), 9 casos presentaron p-ANCA, y un caso c-ANCA, la distribución por ELISA fue de 7 pacientes con anticuerpos Anti-MPO (27.2%); solo 3 pacientes de los 119 con NL sin semilunas (2.5%) tuvieron ANCA positivos por IFI (dos con p-ANCA y uno con c-ANCA), y un paciente presento Anti-MPO; la diferencia de la positividad para ANCA fue significativa ($P < 0.001$). ⁶. Los casos con NL con semilunas presentaron un menor promedio de intensidad para IgG, IgA, IgM, C3, C1q en la IF comparado con pacientes sin semilunas, parecido más a una GMN proliferativa pauciinmune; otros de los hallazgos es que los pacientes con ANCA no presentaron de forma significativa depósitos subendoteliales. En la evolución, la tasa de remisión completa fue menor, la falla al tratamiento fue mayor, y las recaídas ocurrieron de forma más significativa en pacientes con proliferación extracapilar; a la remisión, presentaron mayores concentraciones de proteinuria, mayores niveles de creatinina sérica, y más baja TFG. Durante el seguimiento no se presentó diferencia significativa en la supervivencia entre el grupo con NL con semilunas Vs NL sin semilunas (promedio de casi 4 años); sin embargo la supervivencia renal a

largo plazo en el grupo con semilunas tuvo una significativa menor supervivencia; nueve pacientes (27.3%) incrementaron la creatinina al doble, y siete (21.2%) terminaron en enfermedad renal terminal, comparado con pacientes sin semilunas la distribución fue de 9 pacientes (7.6%) y cuatro (3.4%) respectivamente. ⁶.

Yu y colaboradores ³⁴, estudiaron pacientes con ANCA positivos y NL, 53 casos, los cuales tuvieron mayor incidencia de forma significativa de LRA (64.2%) comparado con pacientes con NL sin ANCA (208 pacientes). Los pacientes con ANCA tenían NL clase IV (67.9%), mayor proliferación extracapilar, atrofia tubular, trombos hialinos, y tasa de mortalidad. ³⁴. En el estudio realizado por Nas y colaboradores ²⁸, incluía 10 pacientes con NL, todos presentaron ANCA positivos, con un patrón P-ANCA; por ELISA, 5 pacientes, todos presentaron positividad contra MPO. Todos tenían hematuria, daño renal y proteinuria. A pesar de que todos los casos presentaron GMN necrotizante con semilunas, por la presencia de ANCA positivos no todos se clasificaron como NL proliferativas ya que la presencia de las semilunas fue asociada en algunos como GMN asociada a ANCA. ²⁸.

Por la correlación reportada entre seropositividad para ANCA y una GMN necrotizante con formación de semilunas y pauciinmunidad en los pacientes con NL, comportándose como una sobreposición de NL y vasculitis ANCA positivo, manifestándose clínicamente con mayor deterioro de la función renal, se debe de establecer la prevalencia y el posible mecanismo patogénico de los ANCA así como sus implicaciones clínicas y en el pronóstico de la función renal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva comparativa mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica de la base de datos del servicio de nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo del 1 de Enero del 2009 al 30 de Junio del 2013.

Se incluyeron los pacientes mayores de 16 años, que cumplieron criterios para LES de la ARC, con diagnóstico de nefritis lúpica, que se les realizó biopsia renal, con determinación de ANCA previo al inicio del tratamiento inmunosupresor; se excluyeron pacientes embarazadas, trasplantados; y se eliminaron los pacientes que no cumplieron seguimiento por lo menos 12 meses.

Se captaron las características basales como edad, género, creatinina basal, a los cuatro, ocho y 12 meses, así como determinación de proteinuria en 24 horas en los mismos intervalos de tiempo; tratamiento empleado; clase de nefritis lúpica por biopsia renal, hallazgos histopatológicos (presencia de semilunas, proliferación endocapilar, inmunofluorescencia, grado de fibrosis intersticial) y las comorbilidades. También se determinó la presencia de recaídas durante el seguimiento definiéndose como incremento de la proteinuria mayor de 2 gramos en la recolección de 24 horas luego de una respuesta al tratamiento; tipo de respuesta al tratamiento, ya sea remisión parcial definida como disminución de >50% de la proteinuria, persistiendo >0.5 gramos/24 horas; remisión completa, disminución de la proteinuria < 0.5 gramos/24 horas; o falta de respuesta al tratamiento.

Se realizó estadística descriptiva con frecuencias simples y relativas para variables nominales, variables ordinales y escalares con distribución distinta de la normal; mediana e intervalos intercuartílicos. Se realizó prueba de anova no paramétrica para identificar diferencia entre grupos y prueba de anova de medidas repetidas para mediciones iniciales y finales en proteinuria, creatinina sérica y TFG.

Se emplearon los paquetes estadísticos: IBM SPSS versión 22.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2013, se capturaron de la base de datos del servicio de nefrología 146 pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica (NL), se incluyeron para el análisis 52 pacientes según los criterios. Se identificaron 44 pacientes con determinación de ANCA positivo, y 8 pacientes con ANCA negativo, el método realizado para la determinación fue IFI. Las características basales de los pacientes fueron similares en edad, género, tipo de tratamiento y comorbilidades (Tabla 1). Dentro de los hallazgos histopatológicos, en el grupo ANCA negativo predominó la NL clase V (50%), pocos casos con proliferación endocapilar (25%) y proliferación extracapilar (12.5%); de los datos de cronicidad, se reportó predominio de fibrosis grado I (75%), y esclerosis focal (71.4%). En el grupo ANCA positivo, predominó la NL clase IV (50%); la proliferación endocapilar se reportó en el 37.1%, y la proliferación extracapilar en el 31.5%; la fibrosis grado I se reportó en el 53.1%, grado II en el 25%; la esclerosis predominante fue focal (57.8%), (Tabla 2).

La función renal inicial en el grupo ANCA negativo fue, eGFR de 108.5 ml/min/m²SC (63.5 – 120.7), creatinina sérica de 0.72 mg/dl (0.65 – 1.24); en el grupo ANCA positivo, la función renal inicial fue ligeramente más reducida, eGFR de 85 ml/min/m²SC (40.2 – 117.5), creatinina sérica de 0.85 mg/dl (0.68 – 1.8); sin embargo no se reportó diferencia significativa (Tabla 3). La proteinuria inicial fue mayor en el grupo ANCA negativo, 5.54 g/día (2.59 – 11.65), Vs el grupo ANCA positivo de 3.39 g/día (1.78 – 5.94), sin diferencia significativa. Durante el seguimiento se presentaron más recaídas en el grupo con ANCA negativo Vs ANCA positivo, 37.5% y 22.7%, respectivamente; la falta de respuesta al tratamiento fue más evidente en el grupo ANCA positivo, remisión parcial en el 52.2%, sin respuesta en el 29.54%, Vs el grupo ANCA negativo, 87.5% y 12.5%, respectivamente; no se reportó diferencia significativa. A los 12 meses, no hubo diferencia en ambos grupos en la función renal ya sea por eGFR o creatinina sérica; sin embargo en el grupo ANCA positivo, presento mayor concentración de proteinuria en 24 horas, 2.89 g/día (1.16 – 4.4) Vs 1.37 g/día (0.87 – 3.31) en el grupo ANCA negativo. La proteinuria durante el seguimiento en el grupo ANCA positivo se reportó con diferencia significativa (P <0.00) (Figura 3 y 4).

DISCUSION

Dentro de los sistemas afectados por LES está el renal, clasificándose como nefritis lúpica (NL), siendo una complicación frecuente, que influye en la morbilidad y mortalidad. La NL se define según los criterios de la ACR (*american college of rheumatology*) como proteinuria persistente mayor de 500 mg al día, proteinuria 3+ en tira reactiva, o cilindros de células de cualquier tipo.^{2 - 8}. Durante el seguimiento, la afección renal ocurrirá en el 60% de los pacientes con LES.^{2 - 5, 7, 8, 14, 15}. La presentación clínica de la NL es muy variable, desde proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Del 5% al 60% de los pacientes desarrollan falla renal progresiva, y la enfermedad renal terminal, afecta el 8 – 15% de los pacientes,^{4, 7, 26}. La histopatología de la NL es muy pleomórfica, según la clasificación desarrollada por la sociedad internacional de nefrología (International society of nephrology, ISN)/ sociedad de patología renal (renal pathology society, RPS), que la clasifica en 6 clases.^{3, 13, 15}

En ocasiones los pacientes con NL se presentan con marcada glomerulonefritis (GMN) necrotizante, presencia de semilunas en ausencia de proliferación endocapilar significativa y escasos inmunocomplejos, comportándose como una glomerulonefritis pauciinmune. La GMN pauciinmune difiere de la NL porque se presenta como GMN necrotizante con formación de semilunas en ausencia de proliferación endocapilar significativa y escasos inmunocomplejos; los Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) son directamente implicados en la patogénesis de esta forma de daño glomerular, encontrando seronegatividad solo en el 10% de los casos.^{27, 28}. Este mecanismo de pauciinmuneidad con predominio de GMN necrotizante y semilunas, sugiere un potencial mecanismo de los ANCA, clínicamente con una afección renal más severa.^{16, 17, 22 27, 33, 28}.

Los ANCA están presentes en el 3 – 69% de los casos con LES. La positividad para ANCA en NL es muy variable, con un rango del 29 - 48% (predominio de p-ANCA,); la presencia de ANCA en NL está asociada con GMN proliferativa; comparado con pacientes con LES sin NL donde existe una menor prevalencia de ANCA (11.1%), por lo que los ANCA están asociados con afección renal.^{16, 27, 29, 30}

El estudio realizado por Feng y colaboradores ⁶, describieron a pacientes con NL y semilunas, que correspondían al 21% de 152 casos con NL, el 30.3% tenían ANCA (predominio de p-ANCA); solo el 2.5% de los pacientes con NL sin semilunas tuvieron ANCA (diferencia de la positividad significativa, $P < 0.001$). ⁶. Los casos con NL con semilunas presentaron un menor promedio de intensidad para la inmunofluorescencia, escasos depósitos subendoteliales, parecido más a una GMN paucimune. En el grupo con semilunas, la tasa de remisión completa fue menor, la falla al tratamiento fue mayor, las recaídas ocurrieron de forma más significativa; a la remisión, presentaron mayores concentraciones de proteinuria, mayores niveles de creatinina sérica, y más baja TFG; la supervivencia renal a largo plazo fue menor de forma significativa. ⁶.

En el estudio realizado por nosotros, se encontró una mayor prevalencia de seropositividad para ANCA en pacientes con NL, la cual fue del 81%, con predominio de p-ANCA (97% de los casos). Esta mayor prevalencia de ANCA en los pacientes con NL puede estar asociado a la técnica utilizada para determinar dichos anticuerpos, la cual fue inmunofluorescencia indirecta; se reporta que en caso de títulos elevados de ANA puede interferir con las lecturas de los ANCA, por lo que se propone que en los pacientes con ANCA positivo, se determine la especificidad de antígenos mediante técnica de ELISA, el antígeno para c-ANCA es usualmente la proteinasa 3 (PR3) y el antígeno para p-ANCA es más comúnmente la mieloperoxidasa (MPO).

La presencia de ANCA fue asociada con una NL proliferativa, siendo la clase IV y IV + V las más frecuentemente reportadas; comparado con pacientes sin ANCA, donde predominó la clase V. En los pacientes con ANCA, los casos con proliferación extracapilar se reportaron en menor frecuencia comparado con los casos con proliferación endocapilar, 31.5% y 37.1% respectivamente. En las biopsias renales en las que se realizó inmunofluorescencia, 3 en el grupo ANCA negativo y 13 en el grupo ANCA positivo, se reportó como positiva en el 100% y 77% respectivamente. En los pacientes que se reportó como negativa, en ningún caso se trataba de una clase proliferativa, diferente a lo que se menciona en la literatura, en el que los casos que se reporta como negativa o con escasos

depósitos (pauciinmune) puede predominar la proliferación extracapilar. Como factor de mal pronóstico histológico para la función renal, en el grupo ANCA positivo se reportó un mayor grado de fibrosis VS ANCA negativo, sobre todo los grados más avanzados, reportándose grado I, II, y III en el 53.1%, 25% y 12.5% respectivamente, comparado con un predominio del grado I, 75%, en el grupo ANCA negativo, y grado II en el 12.5%.

La literatura reporta que en los pacientes con NL con ANCA presentan un peor pronóstico de la función renal, clínicamente con mayor deterioro de la función renal; nosotros encontramos durante el seguimiento, la mediana de la función renal inicial fue mayor en el grupo ANCA positivo, con creatinina sérica reportada de 0.85 mg/dl, Vs 0.72 mg/dl, sin embargo sin diferencia significativa; y a los 12 meses, en el grupo ANCA positivo, 0.82 mg/dl, Vs 0.80 mg/dl, sin diferencia significativa; por lo que se requiere un seguimiento a más largo para establecer la asociación en el pronóstico de la función renal entre NL y los ANCA. Otro parámetro pronóstico a evaluar en el seguimiento en pacientes con NL es la proteinuria, reportándose en el grupo con ANCA una proteinuria media inicial de 3.39 g/24 horas Vs 5.54 g/24 horas; a los 12 meses, una proteinuria media de 2.89 g/24 horas Vs 1.37 g/24 horas; por lo que el grupo con ANCA persistió con mayor concentración de proteinuria al final del seguimiento. La proteinuria durante el seguimiento en el grupo ANCA positivo se reportó con diferencia significativa ($P < 0.05$).

La presencia de recaídas, durante el seguimiento fue más frecuente en el grupo ANCA negativo, 37.5% Vs 22.7%; no se reportaron casos de exacerbación nefrítica, relacionados con incremento de las concentraciones de creatinina. Los pacientes del grupo ANCA positivo presentaron una respuesta menos favorable al tratamiento, los casos con remisión parcial fueron más frecuente en el grupo ANCA negativo, 87.5% Vs 52.2%; la remisión completa fue más frecuente en el grupo ANCA positivo reportándose en el 18% Vs ningún caso del grupo ANCA negativo; como factor de mal pronóstico, la ausencia de respuesta al tratamiento, fue más frecuente en el grupo ANCA positivo 29.54% Vs 12.5%. La necesidad de tratamiento de sustitución de la función renal en algún momento del seguimiento,

se reportó en 11 pacientes del grupo ANCA positivo (25%) y en ningún paciente del grupo ANCA negativo, en todos los casos la modalidad fue hemodiálisis. Solo un caso continuó con hemodiálisis al final del seguimiento.

Existe una alta prevalencia de ANCA en pacientes con NL, por lo que la positividad de estos anticuerpos puede estar asociado a expresión renal en pacientes con LES. Los ANCA están asociados a una NL proliferativa, con datos de mal pronóstico a nivel renal histológico como mayor grado de fibrosis, sin embargo no se demostró la presentación de pauciinmunidad con predominio de proliferación extracapilar en los pacientes con ANCA. Los ANCA están asociados a un peor pronóstico de la función renal, en este grupo reportando mayores concentraciones de proteinuria, sin embargo no se reportó deterioro diferencia significativa de la función renal durante el seguimiento a 12 meses.

CONCLUSIONES

Existe una alta prevalencia de los ANCA en los pacientes con NL, su positividad está relacionada con una glomerulonefritis proliferativa. No se encontró una diferencia significativa de la función renal a los 12 meses en pacientes con NL con ANCA positivo comparado con ANCA negativo. Los pacientes con NL con ANCA positivos presentan durante su evolución mayores concentraciones de proteinuria, lo cual está reportado como factor de mal pronóstico para la función renal. La presentación de NL con comportamiento pauciinmune no se estableció en ninguno de los casos, por lo que se puede tratar de una presentación poco frecuente en NL, sin embargo se requiere una mayor muestra para establecer su incidencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Rus V, Maury EE, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 34-45.
2. Appel GB, Jayne D. Lupus nephritis. In: Johnson R, Floege J, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. St. Louis: Elsevier; 2010.
3. Appel GB, D'Agati V. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. In: Massary S, Glasscock R, eds. Text of Kidney Disease. St. Louis: Williams & Wilkins; 2000:787-797.
4. Tutuncu ZN, Kalunian KC: The definition and classification of SLE. In Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:16-21.
5. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2008;358:929-939.
6. Feng Y, Ying T, Gang I, Su-xia W, Wan-zhong Z. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. Kidney Int. 2009;76:307-317.
7. Bomback AS, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21:2028-2033.
8. Appel GB, D'Agati VD: Lupus nephritis—pathology and pathogenesis. In Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1094-1112.
9. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. Arthritis Res Ther. 2011;13:240
10. Appel GB, Waldman M. Update on the treatment of lupus nephritis. Kidney Int. 2006;70:1403-1412.
11. Contreras G, Roth D, Pardo V, et al. Lupus nephritis: A clinical review for the practicing nephrologist. Clin Nephrol. 2002;57:95-107.

12. D'Agati V, Appel GB. Lupus nephritis: Pathology and pathogenesis. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, Chapter 55.
13. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular diseases. In: Brenner B, ed. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008:1067-1147.
14. Rus V, Maury EE, Hochberg MC: The epidemiology of SLE. In Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:34-43.
15. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006;70:1403-1412.
16. Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Clinical Associations and Correlation with Other Autoantibodies. *J Assoc Physician In*. 2004;52:533-537
17. Sprangers B, Appel GB. Renal vascular involvement in SLE. In: Lewis EJ, Schwartz M, Korbet SM, eds. *Lupus Nephritis*. Oxford: Oxford Press; 2010.
18. Abdellatif AA, Waris J, Lakhani A, et al. True vasculitis in lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 2010;74:106-112.
19. Weening JJ, D'Agati VD, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis systemic lupus nephritis revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521-530.
20. Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1179-1184. 29 (55) . Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al. Minimal change disease in SLE. *Clin Nephrol*. 2002;57:120-126.
21. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern*

22. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:682-690.
23. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741-745.
24. Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: role of socioeconomic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2039-2046.
25. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcome in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006;69:1846-1851.
26. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of LN treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000;57:258-264.
27. Koenig KF, Kalbermatter SA, Menter T, Mayr M, Kiss D. Rapidly Progressive Lupus Nephritis with Extremely High Levels of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014;4:5-11.
28. Nasr SH, Agati VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and Crescentic Lupus Nephritis with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:682-690.
29. Min-Hui Z, Na L, You-Kang Z, Hai-Yan W. *Nephrol Dial Transplant*. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. 1998;13:2821-2824.
30. Fauzi AR, Kong NC, Chua MK, Jeyabalan V, Idris MN, Azizah R. Antibodies in Systemic Lupus Antineutrophil Cytoplasmic Erythematosus: Prevalence, Disease Activity Correlations and Organ System Associations. *Med J Malaysia*. 2004;59,3:372-377.
31. Caroline OS. ANCA associated renal vasculitis. *Kidney Int*. 2011;60;1614-1627.
32. Cohen JW, Heeringa P. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: are ANCA really pathogenic?. *J Med*. 2003;61:12.

33. Behara VY, Whittier WL, Korbet SM, et al. Pathogenetic features of severe segmental lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:153-159.
34. Yu YW, Liu ZR, Xie D, Chen SX, Li HY. Clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with lupus nephritis. *J south Med Univ.* 2005;26:833-836

ANEXOS

Tabla 1. Características basales de los pacientes con NL ANCA positivo y ANCA negativo.

Características basales de los pacientes			
Variable	ANCA Negativo (n=8)	ANCA positivo (n=44)	
Edad (años)	33 (21 – 42)	32 (24 – 37)	
Género			
• Masculino	1 (12.5%)	6 (13.6%)	
• Femenino	7 (87.5%)	38 (86.4%)	
Tipo de Tratamiento			
• Esteroides + Ciclofosfamida	5 (62.5%)	27 (61.4%)	
• Esteroides + Meclofenolato de Mofetil	2 (25%)	10 (22.7%)	
• Otros tratamientos	1 (12.5%)	7 (15.9%)	
Comorbilidades			
• Hipertensión arterial	10 (22.7%)	2 (25%)	

Datos presentados como número de pacientes y porcentaje

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos de los pacientes con NL ANCA positivo y ANCA negativo.

Hallazgos histopatológicos		
	ANCA Negativo	ANCA Positivo
Clase de NL	n= 8	n= 44
• II	2 (25%)	1 (2.3%)
• III		4 (22%)
• IV	2 (25%)	22 (50%)
• V	4 (50%)	15 (34.1%)
• IV + V		2 (4.5%)
Proliferación endocapilar	n= 8	n= 35
• Presente	2 (25%)	13 (37.1%)
• Ausente	6 (75%)	22 (62.9%)
Proliferación extracapilar	n= 8	n= 35
• Presente	1 (12.5%)	11 (31.5%)
• Ausente	7 (87.5%)	24 (68.6%)
Grado de Fibrosis intersticial	n= 7	n= 32
• Sin fibrosis	6 (75%)	17 (53.1%)
• Grado I	1 (12.5%)	8 (25%)
• Grado II		4 (12.5%)
• Grado III		

Datos presentados como número de pacientes y porcentaje

Tabla 3. Evolución de la función renal en pacientes con NL ANCA positivo y ANCA negativo. eGR (Tasa de filtración glomerular calculada) por fórmula CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Evolución de los pacientes			
Variable	ANCA Negativo (n=8)	ANCA positivo (n=44)	
Inicial			
• eGFR, ml/min/m2SC	108.5 (63.5 – 120.7)	85 (40.2 – 114.75)	
• Creatinina sérica (mg/dl)	0.72 (0.65 – 1.24)	0.85 (0.68 – 1.8)	
• Proteinuria (g/día)	5.54 (2.59 – 11.65)	3.39 (1.78 – 5.94)	
12 meses			
• eGFR, ml/min/m2SC	91.5 (85 – 124.7)	92.5 (74 – 117)	
• Creatinina sérica (mg/dl)	0.80 (0.67 – 0.94)	0.82 (0.67 – 1.16)	
• Proteinuria (g/día)	1.37 (0.87 – 3.31)	2.89 (1.16 – 4.4)	
Recaídas			
• Si	3 (37.5%)	10 (22.7%)	
• No	5 (62.5%)	34 (77.3%)	
Respuesta al tratamiento			
• Sin respuesta	1 (12.5%)	13 (29.54%)	
• Remisión parcial	7 (87.5%)	23 (52.2%)	
• Remisión completa		8 (18.18%)	

Datos presentados como número de pacientes y porcentaje; media, mínima y máxima.

Figura 1. Distribución de ANCA positivo (p-ANCA, c-ANCA) y ANCA negativo en Nefritis lúpica.

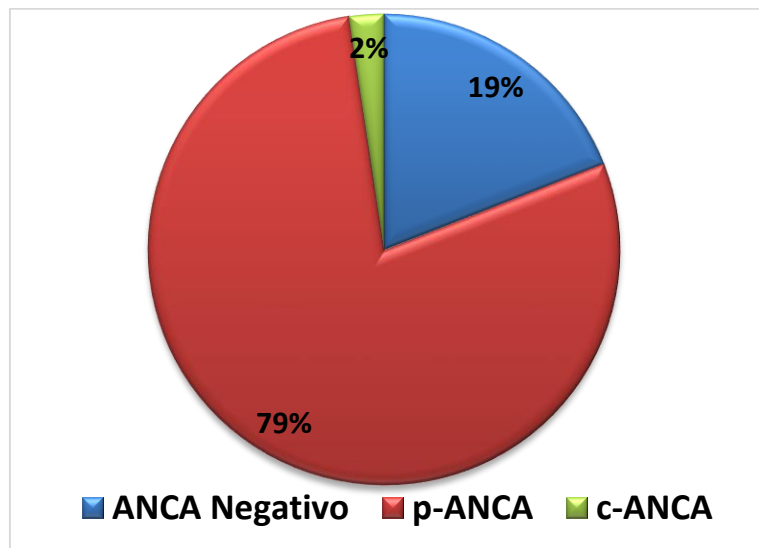


Figura 2. Distribución por clase de Nefritis Lúpica en los grupos ANCA positivo y ANCA negativo.

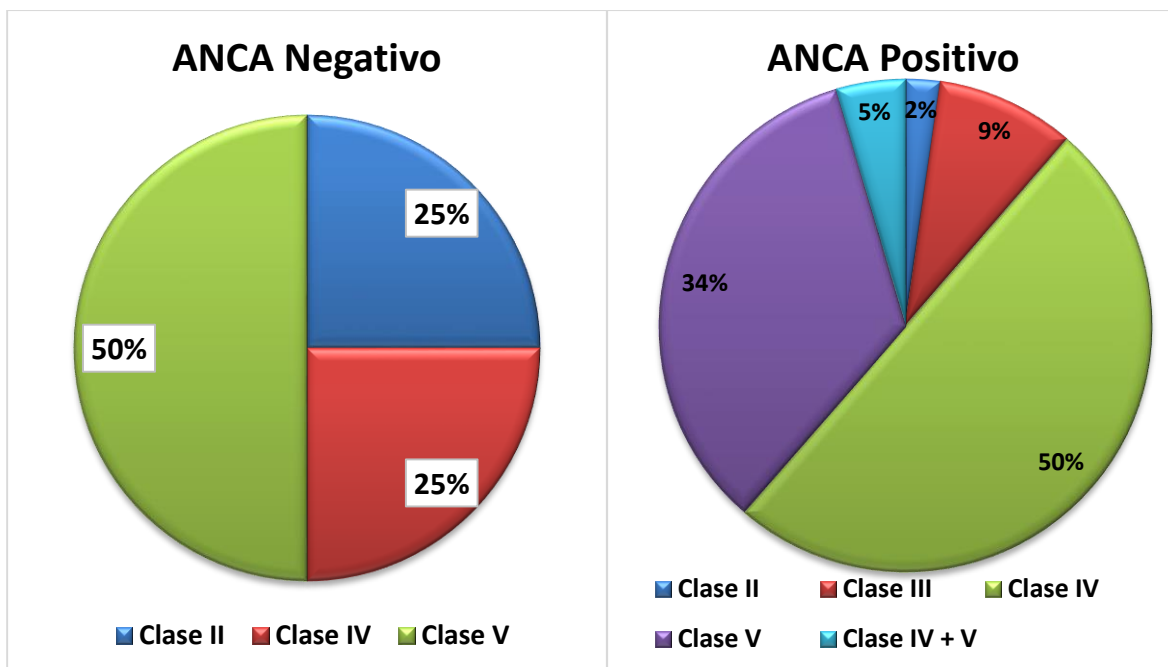


Figura 3. Proteinuria inicial, y el seguimiento a los 4, 8 y 12 meses en pacientes con Nefritis lúpica ANCA negativo.

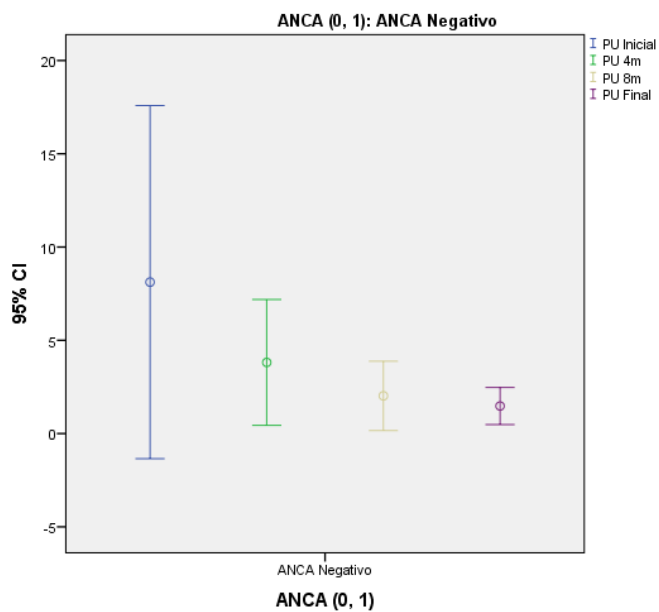


Figura 4. Proteinuria inicial, y el seguimiento a los 4, 8 y 12 meses en pacientes con Nefritis lúpica ANCA positivo.

