



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**Programa de Maestría y Doctorado en
Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud**

Hospital General de México

Dr. Eduardo Liceaga

**“Correlación clínico-patológica de las lesiones túbulo-intersticiales,
podocitarias y vasculares en pacientes con nefritis lúpica”**

MODALIDAD TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA

RUTH IXEL RIVAS BUCIO

TUTOR

DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA
UIICSE FES-IZTACALA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. DICIEMBRE 2016



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.

INDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
Introducción.....	5
Definición.....	5
Manifestaciones clínicas.....	5
Diagnóstico.....	7
Criterios de clasificación.....	9
Criterios SLICC.....	9
Criterios ACR.....	10
NEFROPATIA LUPICA.....	14
Patogénesis.....	14
Bases genéticas.....	17
Epidemiología.....	17
BIOPSIA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA.....	18
Clasificación y presentación clínica.....	19
Otras lesiones.....	20
Uso racional de la biopsia.....	21
Indicaciones para biopsia renal.....	22
Indicaciones para repetir biopsia renal.....	22
NEFROPATIA LUPICA Y LESION PODOCITARIA.....	23
NEFROPATIA LUPICA Y LESION TUBULOINTERSTICIAL.....	24
NEFROPATIA LUPICA Y LESION VASCULAR.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	25
HIPOTESIS.....	25

HIPOTESIS.....	26
JUTIFICACION.....	27
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	27
DISEÑO.....	27
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	28
DEFINICION VARIABLES.....	28
Variables basales.....	28
Variables clínicas.....	29
Variables histopatológicas.....	30
Consideraciones éticas.....	31
Flujograma.....	32
RESULTADOS.....	34
DISCUSION.....	49
CONCLUSIONES.....	53
ANEXOS.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	55

MARCO TEORICO

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN

EL lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, que puede afectar prácticamente cualquier órgano. Las anomalías inmunológicas, particularmente la producción de anticuerpos antinucleares, son algunas de las principales características de la enfermedad. Las mujeres son más frecuentemente afectadas, que los hombres.⁽¹⁾

DEFINICIÓN

El LES tiene un cuadro clínico en el cual se pueden afectar prácticamente todos los órganos y varía dramáticamente de paciente en paciente. El patrón más común es una mezcla de alteraciones constitucionales como piel, sistema músculo esquelético, hematológico e involucro serológico.⁽²⁾ Sin embargo algunos pacientes pueden tener síntomas primordialmente hematológicos, renales o en sistema nerviosos central. El patrón que domina durante el primer o primeros años de la enfermedad tiende a ser el patrón que permanecerá en el curso.⁽³⁾ El curso clínico del LES es altamente variable, entre los paciente y puede estar caracterizado por periodos de remisión y recaídas crónica o agudas.⁽⁴⁾

Manifestaciones clínicas

El LES como enfermedad heterogénea autoinmune tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas y serológicas las cuales pueden afectar a cualquier órgano. El curso de la enfermedad está marcado por periodos de remisión y recaídas que pueden variar de leve a severas.⁽⁵⁾

La mayoría de estas manifestaciones han sido incluidas como parte de los criterios para clasificación de LES, con el objetivo de categorizar a los pacientes. Los criterios pueden ser usados para ayudar a los clínicos a reconocer y documentar algunas de las manifestaciones clave de LES.

Síntomas constitutivos: los síntomas constitutivos como fatiga, fiebre y pérdida de peso están presenta en la mayoría de los pacientes con lupus, o pueden presentarse en un punto durante el curso de la enfermedad.

La fatiga es el síntoma más comúnmente referido, ocurre en un 80 al 100% de los pacientes y puede en ocasiones causar incapacidad. Su presencia no está claramente correlacionada con otras mediciones de la actividad de la enfermedad, y es más frecuentemente asociada con la depresión, alteraciones en el sueño y fibromialgia concomitante. ⁽⁶⁾

La fiebre puede ser una manifestación de actividad de la enfermedad, y se encuentra presente en más del 50% de los pacientes con LES. Sin embargo, en la práctica clínica esta se asocia con otras causas como infección, reacciones medicamentosas o malignidad. Es difícil distinguir de la fiebre originada de LES de la originada por otras entidades. ⁽⁷⁾

Mialgias son otras de las características clínicas del LES, pueden ser comunes, y pueden estar relacionadas con la enfermedad o con el tratamiento. La pérdida de peso frecuentemente ocurre antes del diagnóstico de LES. En caso de ganancia de peso esta puede deberse a retención hídrica asociada con hipoalbuminemia (en ocasiones debida síndrome nefrótico). ⁽⁸⁾

Artritis y artralgiás pueden ocurrir hasta en un 90% de los pacientes con LES, y frecuentemente con una de las manifestaciones más tempranas. La artritis con inflamación, ocurre en 65 a 70% de los pacientes y tiende a ser migratoria, poliarticular y simétrica. La artritis se encuentra caracterizada por dolor moderado, usualmente no causa erosiones y raramente es deformante. Sin embargo ocasionalmente los pacientes con LES pueden desarrollar artritis erosiva deformante, la cual es similar a la artritis reumatoide. ⁽⁹⁾

En cuanto al involucro de piel y mucosas, la mayoría de los pacientes desarrollan lesiones muco-membranosas en algún punto de la enfermedad. Existe una amplia variabilidad del tipo del involucro en piel. Las lesiones más comunes son la erupción facial caracterizada como eritema cutáneo lúpico (eritema malar), el cual se presenta como un eritema de distribución malar sobre mejillas y nariz, el cual parece posterior a la exposición solar. Algunos pacientes pueden desarrollar lesiones discoideas las cuales son más inflamatorias, y tienden a dejar cicatriz. La foto sensibilidad también es común. ⁽¹⁰⁾

Se estima que la prevalencia de vasculitis entre los pacientes con LES va en un rango del 11 al 36%. El espectro clínico de vasculitis en pacientes con LES es amplio debido al involucro inflamatorio de vasos de pequeño calibre. Sin embargo la afección de vasos de median calibre también puede presentarse. Otros tipos específicos de vasculitis en LES incluyen vasculitis mesentérica, hepática, pancreática, coronaria, pulmonar, retiniana así como también vasculitis de sistema nervioso periférico. ⁽¹¹⁾

El tipo de vasculitis más frecuente en pacientes con LES es en vasos pequeños cutáneos la cual puede manifestarse como púrpura palpable, petequias, lesiones pápulo-nodulares, lívido reticulares, paniculitis y ulceraciones superficiales. ⁽¹²⁾

El involucro renal (nefropatía lúpica), es clínicamente identificable en aproximadamente en el 50 por ciento de los pacientes con LES, y es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Se requiere de un tamizaje periódico para la búsqueda de la nefropatía lúpica

(NL) con uroanálisis, cuantificación de proteinuria y la estimación de la tasa de filtrado glomerular como un componente importante del manejo de los pacientes con LES. ⁽¹³⁾ Existe muchas formas de glomerulonefritis, y la biopsia renal es de utilidad para definir el tipo y la extensión del daño renal. La presentación de la nefritis lupica es altamente variable desde hematuria asintomática y/o proteinuria asintomática en rangos nefróticos hasta un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. ⁽¹⁴⁾

Diagnóstico

El diagnóstico inicial del lupus eritematoso sistémico (LES) depende de la presentación inicial y de la exclusión de diagnósticos alternos. Dada la heterogeneidad de las presentaciones clínicas, hay algunos pacientes en quienes se presenta el cuadro clínico florido y los hallazgos del laboratorio hacen el diagnóstico de LES relativamente sencillo, sin embargo existen otros pacientes quienes tienen síntomas aislados o infrecuentes de la enfermedad y representan un reto diagnóstico. ⁽¹⁵⁾

Manifestaciones clínicas

Dado el amplio espectro de manifestaciones clínicas de LES, es de ayuda considerar las características de acuerdo con la frecuencia, el inicio de la enfermedad, haciéndose énfasis en

- Síntomas constitucionales: fiebre, fatiga, linfadenopatía, pérdida de peso
- Fotosensibilidad, o lesiones cutáneas como eritema malar
- Úlceras nasales u orales indoloras
- Pérdida de cabello en parches frontal o periférica
- Fenómeno de Raynaud
- Dolor articular o edema el cual es migratorio o simétrico
- Disnea o dolor pleurítico sugestivo de serositis
- Dolor torácico sugestivo de pericarditis
- Edema en extremidades inferiores
- Síntomas neurológicos como convulsiones o psicosis
- Abortos recurrentes ⁽¹⁶⁾

Pruebas de laboratorio

Se den obtener pruebas de laboratorio de rutina los cuales proveen información diagnóstica importante:

- Cuenta completa celular con diferencia el búsqueda de leucopenia, anemia leve y/o trombocitopenia
- Elevación de la creatinina sérica
- Análisis urinario con sedimento activo (hematuria, proteinuria, cilindros celulares o granulados)

En adición a los laboratorios de rutina se deben realizar pruebas de laboratorio que soporten el diagnóstico de LES

- Anticuerpos antinucleares (ANAs)
- Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico (LA) IgG e IgM, anticuerpos anti cardiolipinas, anticuerpos anti beta-2 glicoproteínas.
- Niveles de complemento C3 y C4 o anti CH50
- Sedimentación eritrocitaria
- Proteína C reactiva
- Velocidad de sedimentación glomerular
- Cociente proteinuria/creatinuria ⁽¹⁷⁾

La prueba de ANAs positivos es virtualmente positiva en todos los pacientes con LES en algún punto de la enfermedad. Si los ANAs son positivos se deben realizar otras pruebas más específicas como búsqueda de anticuerpos anti DNA ds, Anti Sm, Anti Ro, Anti La/SSB y anti ribonucleoproteína U1 (RNP).

Los anticuerpos anti DNAs y antiSM son altamente específicos para LES, pero los anticuerpos anti-Sm tienen menor sensibilidad. Los anti DNA-ds y anti –Sm se encuentran positivos en aproximadamente 70 al 30 por ciento de los pacientes con LES respectivamente⁽¹⁸⁾

Los anticuerpos Anti Ro/SSA y anti-La/SSB están presentes en aproximadamente 30 al 20 por ciento de los pacientes con LES respectivamente, sin embargo ambos anticuerpos están más comúnmente asociados con síndrome de Sjögren.

Anticuerpos anti U1 RNP se encuentran en aproximadamente 25 por ciento de los pacientes con LES , pero también pueden presentarse en pacientes con otras condiciones, los niveles altos casi siempre están presentes en pacientes con alteraciones en el tejido conectivo. ⁽¹⁹⁾

Los anticuerpos antiproteínas ribosomales tienen una alta especificidad por LES, pero tienen una baja sensibilidad, además de una baja sensibilidad para el involucro de manifestaciones sistémicas.

Si la prueba para ANAs es inicialmente negativa, pero la sospecha clínica es alta, entonces las pruebas para anticuerpos adicionales deben de ser realizadas. Esto se debe parcialmente a las diferencias en la sensibilidad y especificidad entre los distintos métodos usados para la detección de anticuerpos antinucleares. ⁽²⁰⁾

Diagnóstico por imagen

El diagnóstico por imagen es valioso, pero no es rutinariamente realizado, a menos que se tengan indicaciones claras, la presencia de síntomas, los hallazgos clínicos y las anomalías de laboratorio. Los estudios de imagen incluyen_ radiografías de articulaciones, ultrasonido renal, radiografía de tórax ecocardiografía ante la sospecha de

involucro pericárdico, tomografía abdominal, en caso de sospecha de pericarditis o miocardiopatía isquémica.⁽²¹⁾

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación han sido desarrollados para el LES como una medida para categorizar a los pacientes con propósitos de estudio. Estos criterios pueden ser útiles para los clínicos, sin embargo son imperfectamente sensibles y sus límites en especificidad limitan su uso para propósitos de diagnóstico.⁽²²⁾

En 2012 La liga de colaboración clínica para lupus eritematoso sistémico (SLICC) revisó los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1997. Encontrando como limitaciones mayores a los pacientes con una biopsia confirmada para NL pueden seguir sin cumplir criterios diagnósticos. Otras de las preocupaciones de estos criterios recaen en que se incluye una posible duplicación de síntomas altamente correlacionados (eritema malar y foto sensibilidad), la falta de inclusión de otras manifestaciones cutáneas (eritema maculopapular o eritema policíclico) y la omisión de otras manifestaciones neurológicas de LES (como mielitis). Los criterios de ACR tampoco incluyen información inmunológica relevante como los niveles bajos de complemento.⁽²³⁾

Criterios SLICC 2012

Un grupo de expertos en LES (SLICC) ha propuesto revisar los criterios para SLE. Esta clasificación requiere que el paciente cumpla al menos 4 de los 17 criterios, incluyendo al menos 1 de 11 criterios clínicos y 1 de los 6 criterios inmunológicos, o bien que el paciente tenga una biopsia compatible con NL acompañada de la presencia de anticuerpos antinucleares o DNA-ds⁽²⁴⁾

Los criterios SLICC fueron validados por un análisis de 690 pacientes con LES y/o otras enfermedades reumatológicas. En la validación inicial los criterios SLICC tuvieron una gran sensibilidad pero una baja especificidad con respecto a los criterios ACR (sensibilidad de 97% vs 83% y especificidad de 85% vs 96% respectivamente).⁽²⁵⁾

Sin embargo a pesar de mejorar la sensibilidad comprado con los criterios de ACR, los criterios SLICC pueden retrasar el diagnóstico de LES en un significativo número de pacientes, y en algunos pacientes pudieran no poder ser clasificados.

Estas situaciones se demostraron en un estudio en el cual los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tiempo en que se realizó el diagnóstico con los criterios SLICC con respecto a los criterios ACR, obteniéndose de los 622 pacientes, 319 (50%) fueron clasificados al mismo tiempo que usando los criterios ACR, 78 (12%) tempranamente con respecto a ACR y 225 (35%) más tardíamente que con respecto a utilizar los criterios ACR como diagnóstico. De los pacientes que fueron diagnosticados más tardíamente, en la mayoría de los casos la causa de retraso fue la combinación de eritema malar y fotosensibilidad en los criterios de SLICC.⁽²⁶⁾

Criterios ACR 1997

Previamente la mayoría de los médicos se basaban en la clasificación de ACR para el diagnóstico de LES. Estos criterios fueron establecidos por análisis aislados, en centros primariamente académicos y primariamente en pacientes Caucásicos.

Los pacientes son clasificados con LES si cumplen 4 o más de los criterios de **ACR**.⁽²⁷⁾

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias males que tiende a esparcirse por los pliegues nasogenianos
Eritema discoide	Eritema en racimos con capa queratolítica y bordes foliculares, cicatrices atróficas en lesiones antiguas
Úlceras orales	Ulceraciones orales o nasofaringeas, usualmente indoloras
Artritis	Artritis no erosiva que involucra dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por edema, aumento de volumen o derrame.
Serositis	Pleuritis: historia de dolor tipo pleurítico o frote pleural
	Pericarditis: documentada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pleural
Alteraciones renales	Proteinuria persistente mayor a 0.5 gramos por día o mas de +++ de proteinuria en EGO
Alteraciones neurológicas	Convulsiones o psicosis en ausencia de uso de drogas o alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis o alteraciones electrolíticas)
Desórdenes hematológicos	Anemia hemolítica
	Leucopenia (menor a 4000/mm ³ totales en 2 más ocasiones)
	Linfopenia: Menos de 1500mm ³ en dos o más ocasiones
Anticuerpos Antinucleares	Trombocitopenia (menor a 1000,000 mm ³) en ausencia de otra causa.
	Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o el ensayo equivalen en cualquier punto de la enfermedad en ausencia de drogas conocidas como “drogas inductoras de lupus like”

El diagnóstico de LES está basado en el juicio y la experiencia del clínico quien reconoce la constelación de características de los síntomas y signos en apoyo de estudios serológicos, posterior a excluir otros diagnósticos. Esto frecuentemente es un reto debido a la gran variabilidad en la expresión y la severidad de LES. Aunque los criterios de clasificación fueron designados con propósitos de investigación, muchos de los clínicos se refieren a los criterios cuando realizan el diagnóstico.

En la ausencia de la existencia de “criterios diagnósticos” ⁽²⁸⁾

Criterios ACR para la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico		Criterios SLICC para la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico	
4 de 11 criterios		4 de 17 criterios incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico	
Criterios	Definición	Criterios	Definición
Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares que tiende a esparcirse en los pliegues nasogenianos	Lupus Cutáneo Agudo	Eritema malar lúpico (sin contar si es malar o discoide, lupus buloso, variante necrolisis epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema por fotosensibilidad (en ausencia de dermatomiositis), lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriariformes no induradas y/o lesiones policiclicas anulares que se resuelven sin dejar cicatriz)
Fotosensibilidad	Eritema como resultado de una reacción al sol		
Eritema discoide	Eritema en parches con escama adherente queratolítica y puntos foliculares, cicatrices atróficas en lesiones antiguas	Lupus cutáneo Crónico	Eritema discoide clásico, localizado por arriba del cuello, generalizado (debajo del cuello), hipertrófico (verrugoso) paniculitis, lupus mucosa, o lupus discoide sobrepuesto con liquen plano
		Alopecia no cicatrizante	Adelgazamiento difuso del cabello,

			fragilidad con cabellos rotos visibles
Úlceras orales	Úlceración nasofaríngea, usualmente no dolorosa	Úlceras orales o nasales	Úlceras en palada boca o lengua (en ausencia de otras causas)
Artritis	Artritis no erosiva que involucra dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por edema, dolor o derrame	Enfermedad articular	Sinovitis que involucra dos o más articulaciones, caracterizada por edema o derrame. Dolor en dos o más articulaciones que dura más de 30 minutos matutinos.
Serositis	Pleuritis: historia convinciente de dolor pleurítico o frote, o evidencia de derrame	Serositis	Pleuresía típica por más de un día, derrame pleural o frote pleural
	Pericarditis: documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico		Dolor pericárdico tipo por más de un día, derrame pleural, frote pericárdico o pericarditis por EKG en ausencia de otra causa
Alteraciones Renales	Proteinuria persistente mayor a 500mg/24 horas o 3+ en examen general de orina	Renal	Cociente proteínuria/creatinuria (o proteinuria de 24 horas) que represente más de 500mg /24 horas

Desórdenes Hematológicos	<p>Anemia hemolítica con reticulocitosos o leucopenia menor a 4000/mm endos o mas ocasiones.</p> <p>Linfopenia menor a 1500/mm³ en dos o más ocasiones</p> <p>Trombocitopenia: menor a 1000,000 mm³ (en ausencia de causas farmacológicas)</p>	<p>Anemia hemolítica</p> <p>Leucopenia o linfopenia</p>	<p>Anemia hemolitica</p> <p>Leucopenia (<4000/mm³ al menos en una ocasión en ausencia de otras causas conocidas o</p> <p>Linfopenia (<1000/mm³ al enos una vez) en ausencia de otras causas conocidas como glucocorticoides, drogas o infecciones)</p>			
	Trombocitopenia	Trombocitopenia (<100,000/mmm ³) Al menos en una ocasión	Desórdenes inmunologicos			
ANA	Títulos anormales de Ana por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto de la enfermedad en ausencia de drogas conocidas causantes de "síndrome Lupus Like"	ANA	ANA con niveles por arriba del rango de referencia.			
Desórdenes inmunológicos	<p>Anti DNA: anticuerpos antiDNA nativo en titulos anormales</p> <p>Anti-Sm: Presencia de anticuerpos anti Sm o hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipidos basados en niveles anormales de IgG o IgM, anticuerpos anticardiolipinas, o</p>	<p>Anti- DNA ds</p> <p>Anti-Sm</p>	<p>Anticuerpos anti DNAds en niveles por arriba del rango del laboratorio (dos veces el rabgo de referencia en prueba de ELISA)</p> <p>Presencia de anticuerpos anti Sm contra antígenos nucleares</p> <p>Anticuerpos</p>			

	como resultado de una prueba positiva a anticoagulante lupico por método estándar, o pruebas resológicas falso positivos para sífilis.	Antifosfolípidos	antifosfolipidos determinado por cualquiera de las siguientes pruebas: anticoagulante lupico positivo, anti-beta-2.glicoproteína positivo.
		Niveles de complemento bajo	C3 bajo, C4 bajo o CH50 bajo
		Prueba de Coombs positiva	Prueba de coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Lupus ANA negativo

El LES Ana negativo ha sido reconocido desde 1970, pero este se vio influenciado por los métodos para la detección de Ana. En ese momento se estimaban cerca del 5% de los pacientes con LES con Ana negativo por inmunofluorescencia indirecta. Sin embargo un hallazgo negativo ocurrió debido a que las pruebas serológicas fueron realizadas utilizando roedores y no tejidos humanos como sustrato para la inmunofluorescencia⁽²⁸⁾

La subsecuente sustitución de células Hep2 (una línea celular humana) en lugar de secciones de tejido de roedores para la inmunofluorescencia indirecta ha resultado en menos pacientes con LES con ANAs negativos con inmunofluorescencia indirecta. Sin embargo en raras ocasiones, la presencia de anticuerpos anti-Ro puede sugerir una enfermedad sistémica autoinmune, a pesar de la presencia de ANAS negativos en inmunofluorescencia indirecta.⁽²⁹⁾

Otros factores que pueden influenciar la negatividad e los ANAs en pacientes con LES incluyen la duración de la enfermedad y la exposición al tratamiento.⁽³⁰⁾

NEFROPATIA LUPICA

El involucro renal es común en LES. Alteraciones en el uroanálisis con o sin elevación de la creatinina plasmática esta presente en una grande proporción de pacientes en el momento del diagnostico. La alteración más frecuentemente observada es la proteinuria.

Los hallazgos clínicos subestiman la verdadera frecuencia del involucro renal, como puede ocurrir en algunos pacientes que tienen anormales patológicas importantes sin síntomas clínicos de involucro renal.⁽³¹⁾

Existen diferentes tipos de enfermedad renal en el LES (mas comúnmente, enfermedades glomerulares mediadas por inmunocomplejos), las cuales habitualmente son diferenciadas con biopsia renal, en adición la enfermedad renal no relacionada con lupus puede estar en coexistencia.⁽³²⁾

Patogénesis

El patrón de daño glomerular visto en LES esta primariamente relacionado con la formación de inmunodepositos, los cuales son debidos principalmente a anticuerpos DNA-doble cadena (anti DNA ds o Anti DNA). Estos anticuerpos se unen al DNA en varias formas, como en puede ser en forma de nucleosomas.⁽³³⁾

Estos complejos inmunes están primariamente compuestos de DNA y anti DNA. Sin embargo los complejos inmunes pueden también contener cromatina c1q, laminina, SM, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitna y ribosomas. En adición con la formación de complejos inmunes con DNA, algunas anticuerpos anti-DN puede unirse directamente con componentes de la membrana basal glomerular y el mesangio. Los depósitos en la nefritis lupica pueden ocurrir en el mesangio, subendotelio y/ subepitelio.⁽³⁴⁾

Los depósitos en el mesangio y en el subendotelio se encuentran proximales a la membrana basal glomerular y por tanto en comunicación con el espacio vascular. Como resultado existe activación del complemento (típicamente de la vía clásica) con la generación de quimioatrayentes, C3a y C5a, lo cual resulta en un flujo de neutrófilos y células mononucleares. Estos cambios se manifiestan histológicamente por glomerulonefritis proliferativa difusa y clínicamente por un sedimento activo (eritrocitos, leucocitos y cilindros celulares y granulados), proteinuria y frecuentemente un deterioro agudo de la función renal.⁽³⁵⁾

Aunque los depósitos en el espacio subepitelial pueden activar al complemento, no existe flujo de células inflamatoria, debido a que los quimioatrayentes están separados de la circulación por la membrana basal glomerular. Por lo tanto la lesión se limita a las células glomerulares epiteliales, y las manifestaciones clínicas primarias son proteinuria, la cual frecuente se presenta en rango nefróticos. Histológicamente, los pacientes tienen nefropatía membranosa.⁽³⁶⁾

El sitio de la formación de complejos inmunes está relacionado con la característica tanto de antígeno como de anticuerpo.

Los complejos inmunes intactos o antígenos aniónicos (los cuales no pueden cruzar la carga de la barrera de los capilares glomerulares) son depositados en el mesangio y en el espacio subendotelial. El grado de depósitos inmunes son los que determinarán si el paciente presenta una enfermedad leve y limitada al mesangio o una glomerulonefritis proliferativa mas severa focal o difusa.⁽³⁷⁾

Estudios experimentales sugieren que hay dos mecanismos primarios por lo cuales los depósitos subepiteliales pueden formarse: un antígeno catiónico puede cruzar la membrana basal glomerular y un autoanticuerpo es dirigido contra las células epiteliales como antígeno.

Otro importante factor determinante es el sitio de formación de complejos inmunes, el cual puede estar relacionado tanto con la carga del anticuerpo como con la región a la que se une el antígeno. El anticuerpo puede unirse al antígeno en diferentes sitios de la pared del capilar glomerular, por tanto puede ocasionar distintos daños histológicos y manifestaciones clínicas. Algunos datos sugieren que los nucleosomas asociados a la membrana intraglomerular son el objetivo de los anticuerpos anti-DNA ds.⁽³⁸⁾

No todos los anticuerpos anti-DNA circulantes son nefritogénicos. En un estudio, por ejemplo se comparó 14 pacientes con anticuerpos anti-DNA y nefritis activa con otros 14 pacientes con anticuerpos anti-DNA pero no nefritis. Los anticuerpos anti-DNA plasmáticos de estos grupos clínicamente diferentes fueron indistinguibles basados en el isotipo, carga o reactividad cruzada con histonas.⁽³⁹⁾

Algunos otros estudios han mostrado que los anticuerpos anti-DNA capaces de fijar complemento son más nefritogénicos.

En adición a la nefrotoxicidad los anticuerpos anti-DNA pueden no requerir formación de complejos inmunes. Los anticuerpos anti-DNA capaces de unirse a las células mesangiales in vitro pueden inducir la producción de sustancias proinflamatorias.⁽⁴⁰⁾

En un sistema in vitro por ejemplo, el aislamiento de anti-DNA durante la nefritis lúpica activa induce producción de interleucina de las células mesangiales, lo cual incrementa la síntesis de hialuronato. Las células plasmáticas pueden secretar estos autoanticuerpos que no solo han sido localizados en el bazo y la médula ósea, sino también en riñón. Por lo que el riñón puede ser el mayor sitio de células plasmáticas autorreactivas en la nefritis lúpica.⁽⁴¹⁾

Algunos datos sugieren que los autoanticuerpos contra C1q, pueden correlacionarse con la nefritis lúpica⁽⁴²⁾. El mecanismo de acción de estos anticuerpos puede ser iniciado por el depósito generalizado de complejos inmunes en la membrana basal glomerular, con C1q fijado a estos complejos inmunes⁽⁴³⁾ consecuentemente se fijan anticuerpos C1q a C1q activado, resultando en un flujo de células inflamatorias.

También se ha sugerido que algunas subclases de IgG pueden determinar la respuesta inflamatoria que induce el depósito de complejos inmunes. IgG1 e IgG3 fijan complemento, mientras IgG2 es menos ávido a fijar complemento e IgG4 no fija.⁽⁴⁴⁾

Estas dos últimas subclases producen menos inflamación. Consistente con esta hipótesis hay observaciones que los anticuerpos anti-DNA asociados con glomerulonefritis difusa proliferativa tienden a ser IgG1 e IgG3, mientras que los depósitos inmunes en la nefropatía membranosa está más ligada a ser IgG2 e IgG4⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, la separación

de los depósitos de complejos inmunes de las células inflamatorias de la circulación por la membrana basal glomerular es la razón más importante de los cambios en la nefropatía membranosa.

La regulación a la baja de la adhesión de molecular en el endotelio puede resultar en un reclutamiento de leucocitos proinflamatorios y en la iniciación de la lesión autoinmune⁽⁴⁶⁾

Las células glomerulares activadas, los macrófagos infiltrativos, y las células T productoras de citosinas, incluyendo al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento tumoral-beta, interferón gamma, quimiocinas y factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Todos estos mediadores inflamatorios tienen el potencial de extender la lesión renal⁽⁴⁷⁾ Las plaquetas activadas pueden también contribuir a la proliferación de células mesangiales⁽⁴⁸⁾

Bases genéticas

El incremento en la frecuencia y la severidad de la nefritis lúpica entre los Afroamericanos ha sido para el estudio de factores genéticos que pudieran predisponer a la nefritis lúpica.⁽⁴⁹⁾

Polimorfismos en los receptores de las inmunoglobulinas en los alelos Fc-gamma-RIIa-H131, presente en los macrófagos, han sido asociados con la susceptibilidad para nefritis lúpica en algunos estudios⁽⁵⁰⁾ Otros estudios han mostrado una asociación entre polimorfismos de Fc-gamma-RIIa-F158 y Fc-gamma-RIIb y la nefritis lúpica⁽⁵¹⁾

Estos polimorfismos resultan en alteraciones de afección de unión de los receptores con las subclases específicas de IgG.

Dos variantes del gen APOL1 fueron encontradas casi exclusivamente en Afro Americanos y han sido asociadas con glomeruloesclerosis y progresión de la enfermedad en un número de desórdenes incluyendo la nefritis lúpica.⁽⁵²⁾

Epidemiología

La mayoría de los pacientes con LES tendrán evidencia de enfermedad renal, usualmente con anomalías en el uro análisis, en algún punto del curso de la enfermedad. La enfermedad renal clínicamente evidente eventualmente ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con LES.⁽⁵³⁾ Variaciones de estudio a estudio en la prevalencia de la enfermedad y/o el riesgo de nefropatía, ha sido también una variante para definir la enfermedad.⁽⁵⁴⁾

De los 1000 pacientes consecutivos de 12 centros clínicos en Europa, el 16 por ciento tuvo nefropatía (definida como una excreción de proteínas mayor a 0.5g/día o 3+ de tira reactiva, cilindros celulares o una elevación de la creatinina sérica no explicada por arriba de 0.8 mg/dL al momento del diagnóstico del LES. Durante 10 años de seguimiento prospectivo, la nefropatía se desarrolló en un 28 por ciento, aunque es poco claro si estos representan sólo casos nuevos o también incluyen enfermedad recurrente⁽⁵⁵⁾

En otro reporte de 1378 pacientes con LES en los Estado Unidos, la enfermedad renal estuvo presente en 32 por ciento de los pacientes dentro de un año del diagnóstico⁽⁵⁶⁾ En la media de duración de la enfermedad de 9 años, el 47 por ciento de excreción de proteínas fue mayor a 0.5g/día, y en 6 y 4 por ciento tuvo un decremento en la tasa de filtración glomerular y enfermedad renal terminal respectivamente.

La alta incidencia de la NL en los pacientes con LES en los pacientes en Estado Unidos comparados con Europa pudiera ser reflejo de una diferencia asociada a la etnia o a la raza.

La incidencia de NL es más alta en negros (34 a 51 por ciento), Hispanos (31 a 43 por ciento) y Asiáticos (33 a 55 por ciento) que en blancos (14 a 23 por ciento)⁽⁵⁸⁾

Negros e hispanos también tienden a presentar características histopatológicas más severas, creatinina sérica más alta y mayores rangos de proteinuria con respecto a los blancos⁽⁵⁹⁾ En adición blancos e hispanos son los que viven en condiciones de pobreza y tienen peor pronóstico que los blancos quienes tienen un estado socioeconómico mejor.

La mayoría de las alteraciones renal surgen poco después del diagnóstico (comúnmente, dentro de los primeros 4 a 36 meses ⁽⁶⁰⁾ Aunque una creatinina plasmática elevada eventualmente se desarrollará en el 30% de todos los pacientes con Les, la evidencia de disminución de la función renal es una manifestación poco común dentro de los primeros años del diagnóstico.⁽⁶¹⁾

BIOPSIA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA

El involucro renal ocurre aproximadamente en 60% de los pacientes con LES, y es la mayor causa de morbilidad. Existen múltiples subtipos histológicos de nefritis lúpica (NL), y el tratamiento óptimo varía con el subtipo.⁽⁶²⁾ Aunque la presentación clínica, el uroanálisis y la estimación de la función renal pueden sugerir un subtipo específico, la biopsia renal es necesaria para la correcta clasificación de la clase.

Las lesiones morfológicas por microscopia de luz, actualmente son evaluadas de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Neuropatología/ Sociedad de patología renal (ISN/RPS) del 2003.⁽⁶³⁾

Se han reportado dos patrones histológicos inflamatorios distintivos característicos en la nefritis lúpica severa: 1) el que presenta una distribución segmentaria glomerular y 2) Inflamación global que involucra el penacho capilar glomerular de manera completa.⁽³⁻⁶⁾ La lesión inflamatoria de la Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa está caracterizada por el depósito de complejos inmunes en los capilares periféricos, mientras que la lesión segmentaria está más frecuentemente asociada solo con depósitos de complejos inmunes mesangiales.⁽⁶⁴⁾

La NL proliferativa difusa es la variante histológica más común, teniendo además el peor pronóstico, con un reporte del 17% de supervivencia renal a 5 años sin tratamiento.⁽⁶⁵⁾

Clasificación y presentación clínica

La sociedad internacional de Nefrología (ISN), cuenta con una clasificación para la nefritis lúpica, la cual divide las alteraciones glomerulares secundarias a lupus en 6 diferentes patrones principales o clases, con subcategorizaciones basadas en la actividad y cronicidad de las lesiones por microscopia de luz⁽⁶⁶⁾ Aunque estos desordenes tienden un patrón histológico distinto, características clínicas distintas y un pronóstico distinto, además existe sobreposición entre las distintas clases, además de las variaciones en la toma de las muestras. En adición un porcentaje importante de pacientes evoluciona de una forma a otra, tanto espontánea como posterior a la terapia.⁽⁶⁷⁾

Clase I Mesangial mínima: Es la forma de daño glomerular más temprana y leve. Le glomérulo es normal a la microscopia de luz, pero en la inmunofluorescencia y microscopía electrónica revelan depósitos inmunes mesangiales. Afecta a pacientes típicamente que presentan exámenes de orina normales y concentraciones de creatinina normales. Por tanto la biopsia generalmente no es realizada, y el diagnóstico frecuentemente no es establecido.

Clase II Mesangial proliferativa: en la microscopia de luz se presenta hiper celularidad mesangial (de cualquier grado) y/o expansión de la matriz mesangial. Depósitos electrónicos densos son detectados en el mesangio por microscopia electrónica. La presencia de depósitos subendoteliales con microscopia de luz o cicatrices globales o segmentarias son inconsistentes con el diagnóstico y son indicativos de clase II o IV. Estos pacientes presentan típicamente hematuria microscópica y/o proteinuria subnefrótica, la hipertensión es poco común, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal prácticamente nunca son vistas en estos pacientes.

Clase III proliferativa focal: en esta clase menos del 50% de los glomérulos tienen glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva en la microscopía de luz, la glomerulonefritis puede ser segmentaria o global (menos o más del 50% del penacho glomerular respectivamente). Estas lesiones son usualmente asociadas con depósitos focales subendoteliales y mesangiales en la microscopia electrónica, y los cambios mesangiales proliferativos también pueden estar presentes.

Hematuria y proteinuria son presentes en todos los pacientes con clase III, algunos de los cuales pueden presentar síndrome nefrótico, hipertensión y elevación en la concentración de creatinina. La presentación clínica es variable, en parte debido a la inhabilidad de determinar precisamente el porcentaje de glomérulos afectados) secundario a in error en el muestreo, ya que habitualmente son pocos los glomérulos obtenidos en las biopsias percutáneas.

Clase IV proliferativa difusa: en la clase IV, más del 50% de los glomérulos en la microscopia de luz tienen glomerulonefritis segmentaria o global endocapilar o extrapilar, incluyendo las lesiones necrotizantes y el involucro mesangial. Segmentaria (IV-S) y global (IV-G) están definidas por más del 50% de glomérulos afectados. Con la enfermedad activa, las lesiones proliferativas y necrotizantes con formaciones en medias lunas pueden encontrarse presentes.

Al menos durante la fase activa, la microscopia con inmunofluorescencia muestra depósitos de inmunoglobulinas y complemento de manera difusa, en la microscopia electrónica se muestran depósitos subendoteliales y mesangiales.

La hematuria y proteinuria se presenta en casi todos los pacientes con clase IV activa, y el síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal son comunes. Estos pacientes típicamente tienen hipocplementemia significativa títulos de DNA elevados, especialmente en pacientes con enfermedad activa.

Clase V nefropatía lupica membranosa: Esta clase está caracterizada clínicamente y patológicamente por muchas manifestaciones similares a la nefropatía membranosa idiopática: engrosamiento difuso de la pared glomerular en la microscopia de luz; depósitos inmunes subepiteliales (tanto globales como segmentario) en la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica. Sin embargo en la la nefropatía lupica, el involucro mesangial está típicamente presente e incluye proliferación mesangial observada en al microscopia de luz y/o depósitos mesangiales observados por inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Los pacientes con nefropatía membranosa pura típicamente presentan signos de síndrome nefrótico, similares a la nefropatía membranosa. La hematuria microscópica y la hipertensión pueden también estar presentes al momento de la presentación, y la concentración de la creatinina es usualmente normal o discretamente elevada.

Puede ocurrir la presencia concomitante de las clases proliferativas III o IV con clase V designándose estas como clases combinadas. Pacientes con este tipo de clases superpuestas pueden tener sedimento urinario más activo que aquellos pacientes con clase V pura y pueden tener también elevación de la creatinina sérica.

Clase VI: En la clase VI más del 90% de los glomérulos están globalmente esclerosados. Las cicatrices presentan la curación de la lesión inflamatoria previa, como también un estadio avanzado de manera crónica de las clases III, IV o V.

Los pacientes con glomerulonefritis esclerosante usualmente muestran un deterioro renal progresivo asociado con proteinuria y típicamente hematuria. La identificación de la clase VI es importante ya que la terapia inmunosupresora no será benéfica.

En su caso el tratamiento esta centrado en otras terapias para enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

Otras lesiones

Una variedad de otras lesiones renales pueden ser vistas en pacientes con LES, en adición con glomerulonefritis por complejos inmunes. Estas incluyen nefritis aguda tubulointersticial (casi siempre observada con enfermedad glomerular), enfermedad vascular (microangiopatía trombótica, nefropatía por antifosfolípidos o vasculitis) lupus inducido por drogas, podocitopatía lupica y enfermedades que provocan daño renal presentadas de manera concomitante como diabetes mellitus.⁽⁶⁸⁾

Nefropatía Lupica Silenciosa

Los pacientes con lupus que no presentan evidencia clínica de enfermedad renal, pueden tener nefropatía lupica en la biopsia, incluyendo enfermedades difusas proliferativas. Esta entidad es llamada nefropatía silenciosa. Estos pacientes no son identificados en la práctica clínica rutinaria, si la biopsia renal no es realizada no se encontrara evidencia de daño renal. Los datos actuales disponibles sugieren que estos pacientes tienen un pronóstico bueno a largo plazo o tendrán una resolución en los hallazgos histológicos si se repite⁽⁶⁹⁾

Uso racional de la biopsia

Mientras no exista contraindicación para la realización de biopsia renal, esta debe realizarse en casi todos los pacientes quienes tienen datos clínicos o de laboratorio con evidencia de involucro renal (proteinuria anormal, sedimento urinario activo, creatinina sérica elevada y/disminución en la tasa de filtrado glomerular), con la intención de determinar el subtipo histológico de la nefritis lupica. Pacientes que se encuentran en tratamiento para NL no requieren se repita la biopsia a menos que los hallazgos puedan cambiar el manejo, como en algunos casos de empeoramiento del cuadro clínico.⁽⁷⁰⁾

La biopsia renal es importante en pacientes con LES y evidencia de enfermedad renal, debido a que la presentación clínica puede no representar de manera precisa los hallazgos histológicos.

Los pacientes con síndrome nefrótico y sedimento urinario blando son afines a tener un nefropatía lúpica membranosa pero la biopsia puede demostrar una glomerulonefritis proliferativa.

Los pacientes con sedimento urinario activo, sin o con grados bajos de proteinuria y creatinina sérica normal, así como presión arterial normal son candidatos a tener cambios mínimos mesangiales o cambios proliferativos focales, pero en la biopsia pueden tener cambios proliferativos difusos. ⁽⁷¹⁾

Los pacientes con creatinina sérica elevada, y un sedimento urinario activo, así como proteinuria en rangos nefróticos casi con certeza tienen una NL proliferativa difusa, pero en la biopsia pueden mostrar formaciones en medias lunas.

Indicaciones de biopsia renal

En general la biopsia renal es realizada en pacientes quienes tiene uno o más de las siguientes manifestaciones clínicas: Proteínas en orina de 24 horas mayores a 500mg, sedimento urinario activo con hematuria (5 o más eritrocitos por campo de alto poder, la mayoría dismórficos) y cilindros celulares. La orina puede estar contaminada con sangrado vaginal en mujeres menstruantes. Los eritrocitos provenientes de esta fuente, no son dismórficos. Un aumento en la creatinina que no esté claramente atribuido a otro mecanismo. ⁽⁷²⁾

Los pacientes con LES quienes tiene un sedimento urinario inactivo con proteinuria menor a 500mg al día pudieran tener cambios mesangiales mínimos o enfermedad proliferativa, ninguna de estas requiere tratamiento inmunosupresor.

Aquellos pacientes que muestren evidencia de progresión de la enfermedad, como incremento en la proteinuria, aparición de sedimento activo y/o incremento en la creatinina sérica. Estas manifestaciones sugieren una transformación a una lesión más severa y la necesidad de biopsia renal

En pacientes con sedimento urinario inactivo y con proteinuria menor de 500mg /día se sugiere se realiza análisis urinario cada 3 a 6 meses por al menos 3 años ⁽⁷³⁾

Tiempo para la biopsia inicial

La biopsia renal debe de realizarse lo más pronto posible en los pacientes quienes tienen la indicación. El pronóstico adecuado después del inicio de NL y un subsecuente inicio de una terapia apropiada están asociados con mejores pronósticos, independientemente del pronóstico de acuerdo a la clase histológica ⁽⁷⁴⁾

El potencial incremento en riesgo al retrasar la biopsia renal, tienen un peor pronóstico a los 6 meses, con respecto a los que se realiza una biopsia temprana⁽⁷⁵⁾

Repetición de nueva biopsia

Las indicaciones para repetir la biopsia incluyen la aparición de un sedimento urinario activo, en un paciente con enfermedad previamente quiescente, elevación nueva de la creatinina sérica y/o empeoramiento de la proteinuria a pesar del tratamiento.

La utilidad de repetir la biopsia depende en parte del diagnóstico histológico obtenido en la biopsia inicial. En los pacientes con diagnóstico previo de nefropatía membranosa lúpica y que presentan posterior a esto sedimento urinario activo el repetir la biopsia garantiza que no hayan presentado una clase proliferativa.⁽⁷⁶⁾

La utilidad de repetir una biopsia depende en parte del diagnóstico histológico obtenido en la biopsia inicial. En los pacientes con nefropatía membranosa, una biopsia de repetición garantiza que aquellos que presenten sedimento urinario activo este pueda sugerir una transformación a una clase proliferativa, la cual usualmente requiere de un tratamiento diferente.⁽⁷⁷⁾

Puede ser que en algunos pacientes no sea necesario repetir la biopsia, es el caso de los pacientes con un tratamiento exitoso de enfermedad proliferativa, y que posterior a esto presentan nuevamente un sedimento urinario activo ya que se tiene la certeza de que es la reaparición de la lesión proliferativa previa.⁽⁷⁸⁾

Un aspecto independiente de la NL activa es la progresión crónica de la enfermedad renal que puede representar una lesión no inmunológica inducida por pérdida de nefronas secundario a una enfermedad inflamatoria previa, con subsecuente hipertensión intraglomerular e hiperfiltración.⁽⁷⁹⁾ Estos pacientes presentan un incremento gradual en la proteinuria, un sedimento urinario blando sin hematuria, y un incremento gradual en la creatinina sérica.⁽⁸⁰⁾

NEFROPATIA LUPICA Y LESIÓN PODOCITARIA

La clasificación propuesta por el ISN RPS en 2003 fue basada en lesiones glomerulares y ha sido ampliamente usada. Pocas descripciones de lesiones podocitarias fueron mencionadas en este sistema, aunque los podocitos juegan un papel importante en varias enfermedades glomerulares. La mayoría de los estudios previos acerca de las lesiones en la NL fueron primariamente centradas en la NL mesangial, la cual fue llamada podocitopatía lúpica. Sin embargo aún se necesita una investigación extensa acerca de las características clinico-patológicas de la lesión podocitaria en la NL.⁽⁸¹⁾

El síndrome nefrótico en pacientes con LES está usualmente asociado con depósito de inmunocomplejos, frecuentemente acompañado de proliferación endocapilar o necrosis (82,83)

Existen reportes de pacientes quienes tienen LES que desarrollan síndrome nefrótico en ausencia de depósitos significativos de complejos inmunes en la pared capilar o proliferación celular; en la mayoría de los casos, las biopsias renales demostraron borramiento diseminado de los procesos podocitarios similar al visto en la glomerulopatía por cambios mínimos. (84).

Kraft (85) y colaboradores encontraron una asociación entre la proteinuria nefrótica y el borramiento de los procesos podocitarios.

Encontrando en dichos estudios la importancia del daño podocitario no sólo como factor contribuyente en el síndrome nefrótico, sino como factor etiológico. Repercutiendo en las decisiones terapéuticas. Iwazu y col (86) describieron en el 2012 el caso de una paciente que presentó síndrome nefrótico con diagnóstico de LES, encontrándose en la biopsia renal borramiento difuso de los procesos podocitarios, catalogándose como “podocitopatía lúpica” tratada con plasmaféresis abriendo la posibilidad que la falla renal aguda en la podocitopatía lúpica puede ser un factor en la toma de decisiones para el uso de otras alternativas terapéuticas.

NEFROPATIA LUPICA Y LESIONES VASCULARES

Las lesiones vasculares renales en la NL han sido encontradas en algunos estudios, sin embargo no han sido incluidas en la clasificación ISN/RPS, aunque la presencia de estas ha sido asociada al NL, no existen definiciones claras del significado en el pronóstico. (87) Barber y cols (88) describieron que las lesiones vasculares son comunes en la NL y estas pueden estar asociadas con eventos arteriales vasculares

NEFROPATIA LUPICA Y LESIONES TUBULO-INTERSTICIALES

La clasificación para la NL del 2003 ISN/RPS se centra exclusivamente en cambios histológicos en el glomérulo. Similarmente los índices de actividad cuantifican la severidad de la nefritis lúpica primariamente basada en cambios glomerulares. (89) Sin embargo, numerosos estudios indican que los índices de actividad no identifica precisamente a los pacientes con alto riesgo de una falla renal subsecuente ni tampoco se correlaciona con los resultados renales adversos (90, 91). Hsieh y cols (92) encontraron que la inflamación tubular encontrada en la NL tiene un gran riesgo en la progresión de la enfermedad. Los mecanismos inmunes subyacentes pueden proveer objetivos terapéuticos nuevos en esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento la clasificación mundialmente utilizada en la nefritis lúpica (ISN/RPS) no considera las lesiones podocitarias, vasculares ni túbulo intersticiales de los pacientes, las cuales contribuyen o son causa del deterioro de la función renal. Algunos estudios han demostrado que dichas alteraciones son factores pronóstico tanto de los niveles de creatinina, estado hipertensivo y finalmente inicio de la sustitución renal. Las recomendaciones actuales indican que la nefritis lúpica se debe clasificar según los datos de la biopsia renal, por tanto los datos clínicos y analíticos habituales no predicen los hallazgos histopatológicos. Se necesitan nuevas clasificaciones, así como mejorar las actuales para aumentar la precisión de la clasificación de las lesiones renales, que se traducen en el pronóstico y por tanto en el tratamiento establecido en el paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación fue la siguiente: ¿En la nefritis lúpica, cuál es la relación de las lesiones histopatológicas: podocitarias, vasculares y túbulo intersticiales con las cifras de creatinina sérica, los subrogados de la misma (tasa de filtrado glomerular, BUN), proteinuria urinaria, complemento serico (C3, C4), estado hipertensivo, edema, y alteraciones en el sedimento urinario (dismorfismo eritocitario, leucocituria, cilindruria) en los pacientes con nefritis lúpica Clases III, IV y V de la ISN/RPS?

HIPOTESIS

La hipótesis del estudio fue Si existe afectación por inmunocomplejos en el túbulo intersticio, podocitopenia expresada por pérdida mayor del 50% de los procesos podocitarios y daño vascular en el endotelio (vasculitis) en los sujetos con nefritis lupica entonces la presencia de dichas lesiones se correlacionará con una tasa de filtrado glomerular menor a 90 ml/min/ 1.73 m² SCT, estado hipertensivo definido por cifras de tensión arterial mayores a 140/90 mmHg, edema periférico, sedimento urinario activo (al menos 30% de dismorfismo eritocitario y/o un cilindro eritocitario, leucocituria) e hipocomplementemia sérica de las fracciones C3 C4.

JUSTIFICACIÓN

La nefropatía lúpica condiciona incapacidad temporal o permanente, Repercute directamente en la calidad y esperanza de vida de los pacientes que la presentan por tanto el entendimiento histopatológico impacta directamente en las decisiones terapéuticas además que los costos en salud se incrementan por cada paciente en diálisis, por lo que el entendimiento de las lesiones histopatológicas mejora la clasificación de la misma, lo que impacta en el tratamiento y finalmente en el pronóstico de los pacientes que la presentan.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la relación clínico-patológica de las lesiones histológicas en Clases III, IV y V de la clasificación de la ISN/RPS. En cuanto a las lesiones agregadas en el caso de la podocitopatía determinar la frecuencia de dichas lesiones, la presencia y grado de proteinuria en los pacientes que la presentan así como la función renal determinada por tasa de filtrado glomerular por CKDEPi (anexo 1), en los sujetos que presentaron daño vascular determinar su relación con cifras de tensión arterial, para los sujetos que presentaron daño tubular, la presencia de proteinuria y estado de la función renal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Evaluar la prevalencia de las lesiones túbulo-intersticiales, podocitarias y vasculares en pacientes con nefritis lúpica Clase IV de la ISN/RPS del HGM.

DISEÑO:

El estudio realizado fue de tipo descriptivo (participación del investigador), temporalidad: transversal, lectura de los datos: ambilectivo y análisis de los datos: analítico

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos
- Mayores de 16 años
- Deben cumplir criterios según el ACR para lupus eritematoso sistémico(4/11)
- Cumplir criterios según ACR para nefritis lúpica
- Biopsia óptima (al menos 10 glomérulos)
- Sin tratamiento previo para LES

Criterios de exclusión:

- No cumplan 4 o más criterios del ACR para LES/ nefritis lúpica
- Biopsia no optima/ material en condiciones no optimas para su análisis
- Pacientes con tratamiento previo con inmunomoduladores
- Comorbilidades asociadas a daño renal/vascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial ,enfermedades hipertensivas del embarazo enfermedades sistémicas.
- Presencia de otras glomerulopatias u otras enfermedades renales
- Presencia de otras enfermedades reumatológicas con afectacion renal o vascular (SAF)

Definición de Variables:**Características basales.**

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidades de medición
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del estudio	años
Sexo	Cualitativa nominal	Referente al género humano. Hombre o mujer	Masculino/ femenino
Edema	Cualitativa dicotomica	Presencia o ausencia de edema en extremidades pélvicas con fóvea	
Presión arterial	Cuantitativa continua	Presión arterial diastólica y sistólica	Milímetros de mercurio

Características clínicas

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidades de medición
Creatinina sérica	Cuantitativa continua	Producto final de la degradación de la creatina.	Mg/dL
Tasa de filtrado glomerular por CKDEPI	Cuantitativa continua	Estimación de la tasa de filtrado glomerular estimada con la formula CKDEPI	MI/min/ 1.73m2SC
Nitrógeno ureico	Cuantitativa continua	Producto de la degradación de la creatinina	Mg/dL
Niveles de proteinuria	Cuantitativa continua	Proteínas en orina de 24 horas	Gramos en orina 24 horas
Niveles de complemento	Cuantitativa continua	Niveles séricos de las proteínas del complemento C3 y C4	mg/dL
Dismorfismo eritrocitario	Cualitativa dicotómica	≥30% de eritrocitos dismorficos al microscopio	Presencia/ausencia
Cilindros Granulares	Cualitativa dicotómica	≥1 cilincros granulares al microscopio	Presencia/ausencia

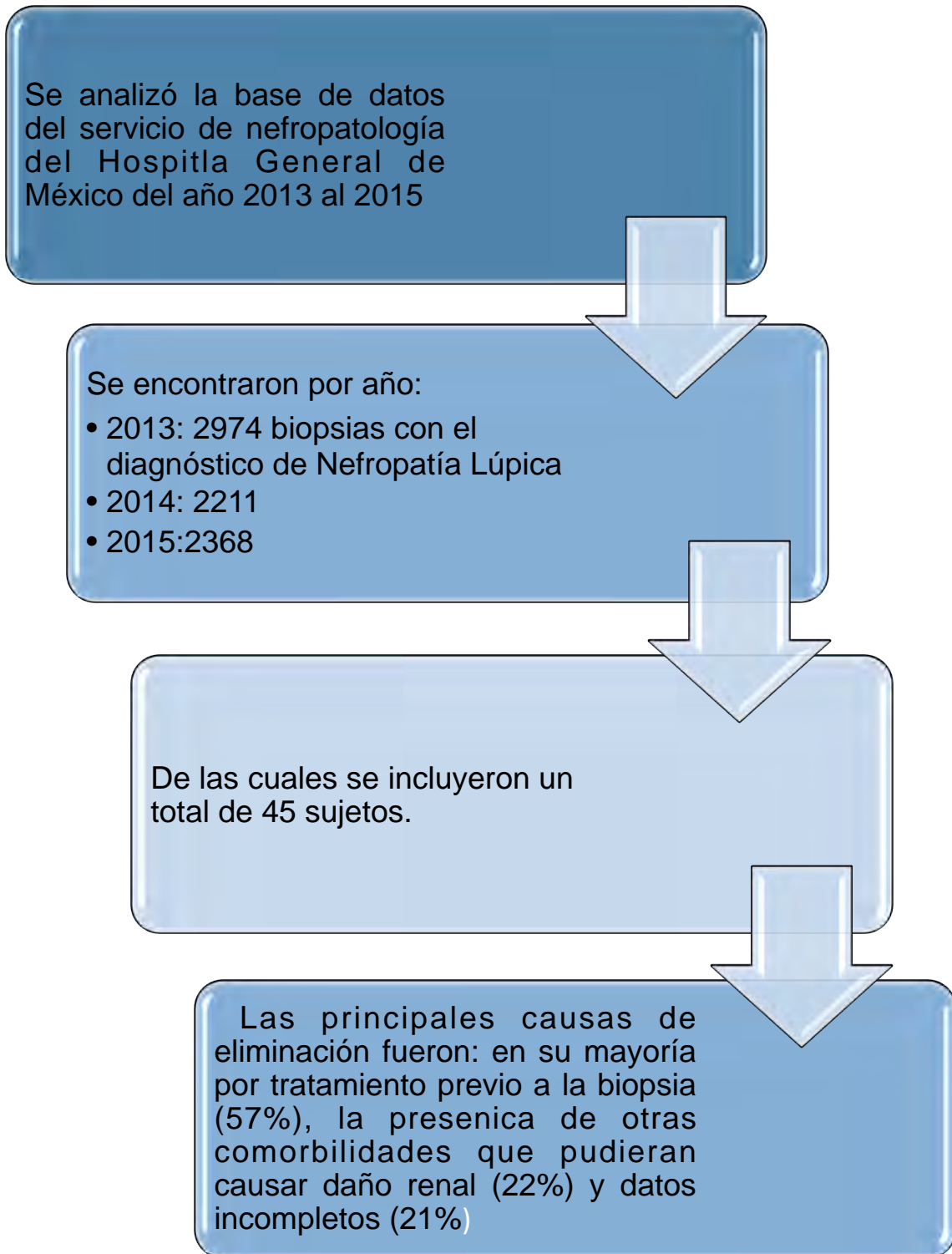
Variables histopatológicas

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidades de medición
Fibrosis intersticial	Cualitativa ordinal	Grado de fibrosis presentado en el intersticio según la clasificación ISN/RPS	I-III
Clase Histopatológica	Cualitativa nominal	Clase según ISN RPS	III, IV y V
Índice de actividad	Cuantitativa discontinua	Según clasificación ISN RPS	Minimo 0 maximo 24
Índice de cronicidad	Cuantitativa discontinua	Según clasificación ISN RPS	Minimo 0 máximo 12
Daño podocitario	Cualitativa dicotomica	Borramiento de los procesos podocitarios mayor al 50% visto por microscopia electronica	Presencia/ausencia
Daño túbulo intersticial por inmunocomplejos	Cualitativa dicotomica	Presencia de inmunocomplejos por inmunofluorescencia directa	Presencia/ausencia
Daño vascular	Cualitativa dicotomica	Presencia de daño vascular endotelial/intramural	Presencia/ausencia

CONSIDERACIONES ETICAS:

De acuerdo al tipo de estudio es nivel de riesgo, fue menor al mínimo y se garantiza que los datos de los pacientes que serán incluidos en el estudio no serán identificados por nombre en las presentaciones o publicaciones que pudieran derivarse de este estudio. Los datos relacionados y la privacidad de los pacientes serán manejados con absoluta confidencialidad, para lograr lo anterior, los datos utilizados para la creación de la base de datos, serán identificadas con números de folio para identificarlos y conservar el anonimato. Se acatarán las normas éticas vigentes

PROCESO:FLUJOGRAMA



Las muestras fueron clasificadas de acuerdo a la clasificación ISN/RPS por un nefropatólogo experto

Se añadió a la clasificación ISN/RPS las lesiones podocitarias, vasculares y túbulo intersticiales (según clasificación antes descrita)

Se realizó el análisis de la muestra, mediante tablas de contingencia con prueba de Ji-cuadrada, se realizó un estudio multivariado

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes clínicos de las biopsias realizadas en el **período del 01 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2015** de los pacientes con el diagnóstico de Nefropatía Lupica, **encontrándose 177** con dicho diagnóstico. De los cuales **45 (25.4%) cumplieron los criterios de inclusión**. La causa más frecuente de eliminación fue el tratamiento previo a la biopsia para Nefritis Lúpica (57%) seguida de la presencia de otras comorbilidades (22%).

(tabla 1)

Tabla 1. Causas de eliminación de los sujetos

Causa	Frecuencia
Tratamiento	57%
Otras comorbilidades	22%
Datos incompletos	21%

Características basales de los sujetos según la clase histopatológica ISN/RPS

De los **45 sujetos**, la mayoría fueron **mujeres (73.3%)**, en una **relación 2.7:1 con el sexo masculino**, manteniéndose dicha mayoría en casi todas la clases histológicas, excepto para la clase V en la que el sexo masculino fue mayoría. (Tabla 2). La distribución de la edad, no mostro un comportamiento normal, por lo que se categorizo por rangos. (Fig 1.0, Fig 1.1).

El rango de edad entre los **18 a 30 años fue el que predominó**, se realizó un prueba de Ji-cuadrada con una tabla de contingencia, en donde **no se observo diferencia entre las distintas clases histológicas para el sexo, así como tampoco para los distintos rangos de edad**. Se estableció un valor de $P < 0.05$ como significativo para la comparación entre las distintas clases histológicas.

Tabla 2.0 Características basales de los sujetos según clase histopatológica ISN/RPS[†]

Variable	Clase III N=5 (%)	Clase IV N=20(%)	Clase V N=3 (%)	Clase III + V N=4 (%)	Clase IV+V N=13 (%)	Valor de p*
Sexo						0.384
Femenino	4(80)	15 (75)	1 (33.3)	4 (100)	9 (69.2)	
Hombre	1 (20)	5 (25)	2 (66.7)	0	4 (30.8)	
Edad						0.263
18 a 30 años	5 (100)	15 (75)	1 (33)	3 (75)	9 (69.2)	
31 a 40 años	0	1 (5)	2 (66.7)	0	2 (15.4)	
41 a 50 años	0	2 (10)	0	0	2 (15.4)	
51 a 60 años	0	1 (5)	0	1 (25)	0	
Mayor de 60 años	0	1 (5)	0	0	0	

[†] Se estableció un valor de $P < 0.05$ como significativo para la comparación entre todos los grupos.

*Establecido mediante prueba de Ji-cuadrada

Figura 1.0 Distribución de la edad en todas las clases

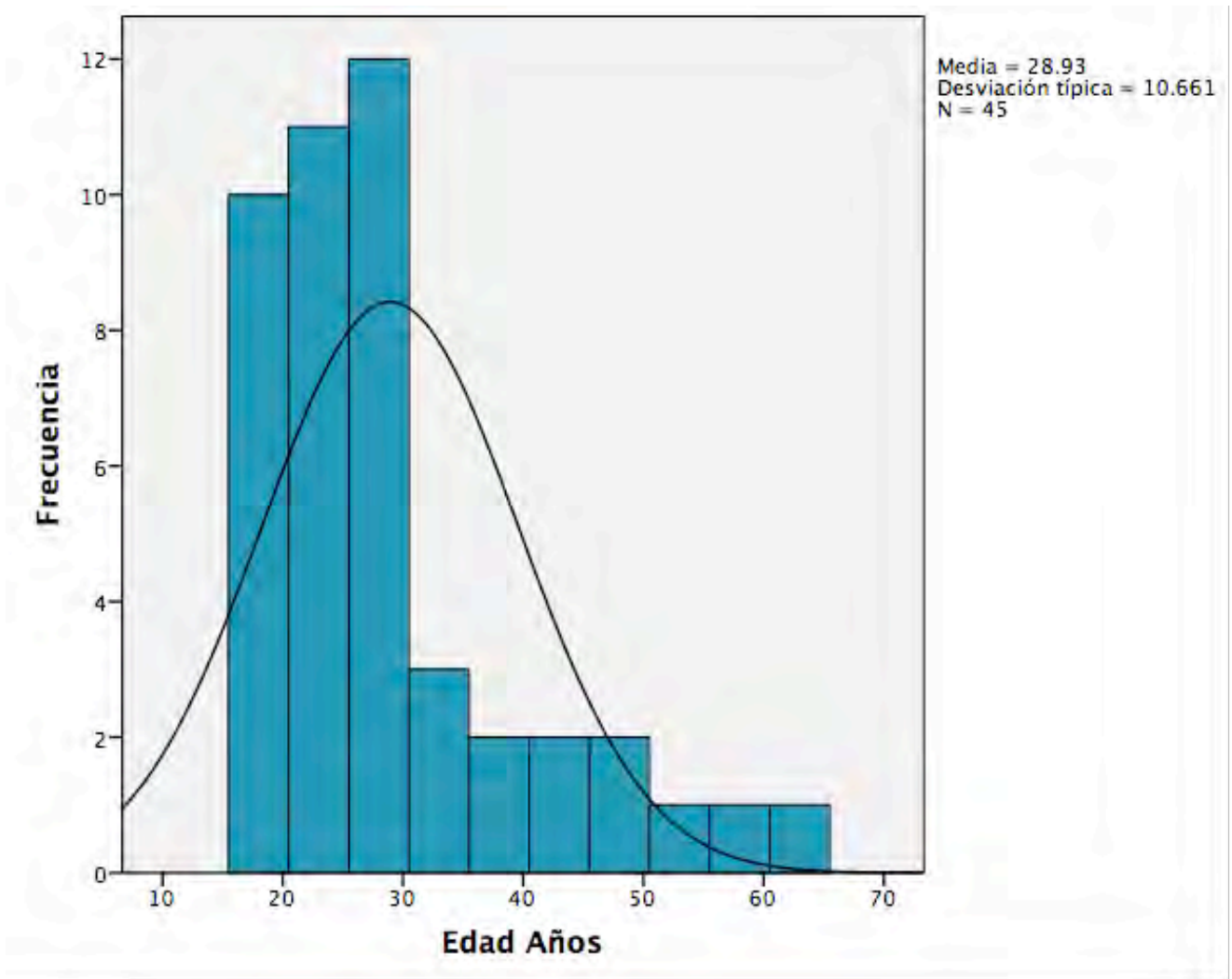
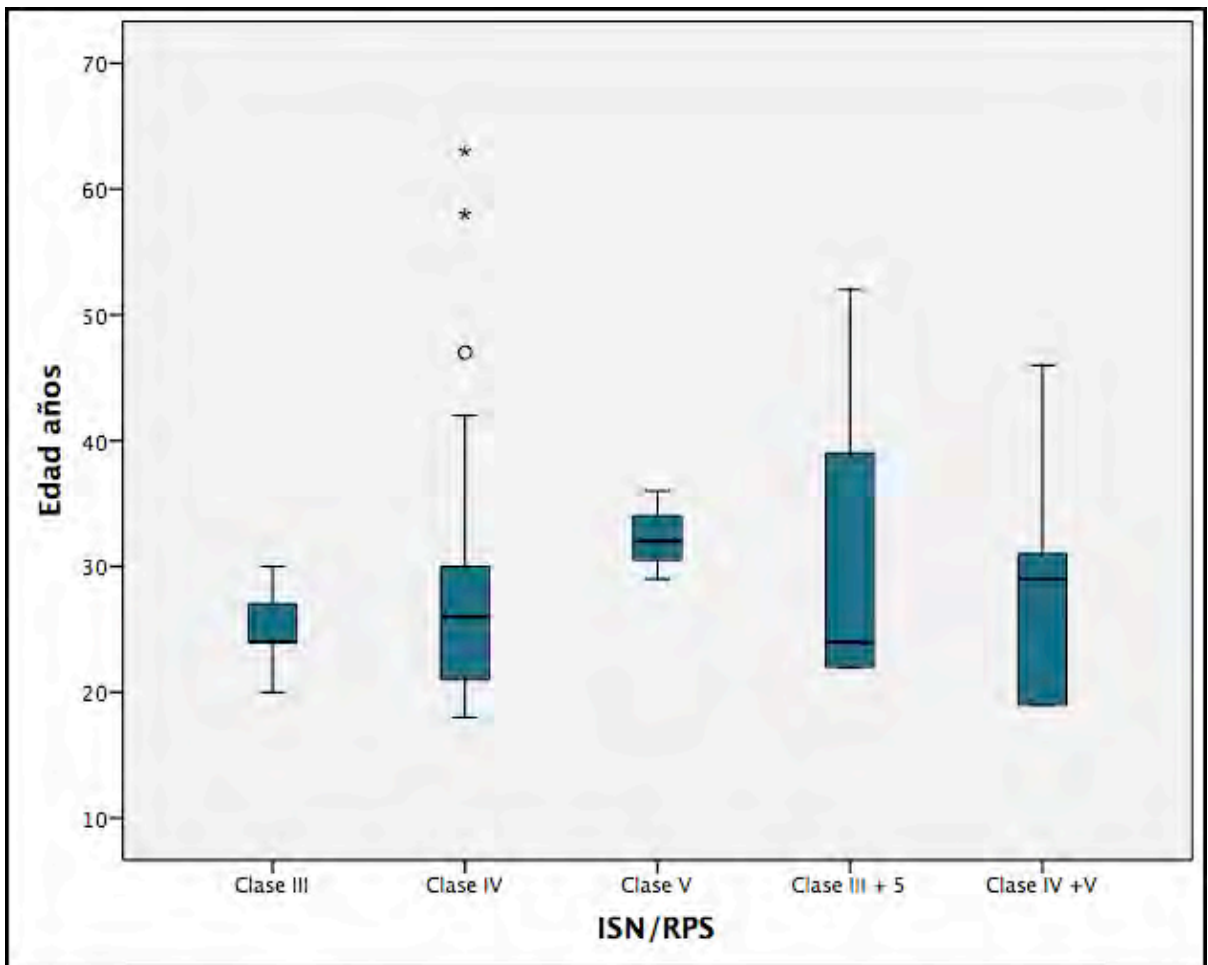


Figura 1.1 Distribución de edad según la clase histológica



Características basales de los sujetos según lesión histológica agregada

Se evaluaron las lesiones agregadas de acuerdo a la inmunofluorescencia marcándose como ausente o presente. Encontrándose **23 sujetos con alguna de estas lesiones (podocitaria, vascular o intersticial) (51.1%)**. Las mujeres fueron el sexo predominante en todos los grupos de las lesiones agregadas, y **el rango de edad de la mayoría de los pacientes se encontró entre los 18 a 30 años**. (Tabla 2.1)

Tabla 2.1 Características basales de los sujetos según lesión patológica agregada

Variable	Podocitaria N= 3 (%)	Vascular N=12 (%)	Tubulo- intersticial N=8 (%)	
Sexo	Mujer	3 (100)	9 (75)	7 (87.5)
	Hombre	0	3 (25)	1 (12.5)
Edad	18 a 30 años	2 (66.7)	8 (66.7)	3 (37.5)
	31 a 40 años	0	1 (8.3)	2 (25)
	41 a 50 años	1 (33.3)	3 (25)	3 (37.5)
	51 a 60 años	0	0	0
	Mayor de 60 años	0	0	0

Síntomas pivote para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) por clase histológica ISN/RP

Clasificado de acuerdo a las distintas clases histológicas (ISN/RPS) el síntoma **pivote para el LES fue el edema para las clases IV, III+V y IV+V** y el **dolor articular para las clases III y V** (Tabla 3.0). Se realizó mediante prueba de Ji cuadrada la comparación entre los síntomas pivote de las distintas clases encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre todas las clases histológicas por ISN/RPS. Se estableció como valor significativo una $P < 0.05$.

Tabla 3.0 Distribución de síntomas pivote por clase histológica ISN/RPS

Variable	Clase III N=5 (%)	Clase IV N=20(%)	Clase V N=3 (%)	Clase III + V N=4 (%)	Clase IV+V N=13 (%)	Valor de p*
Edema	0	12 (60)	0	2 (50)	8 (61.5)	0.040
Articular	3 (60)	2 (10)	2 (66.7)	1 (25)	3 (23.1)	
Eritema malar	0	2 (10)	0	0	0	
Hematológico	1	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	
Otros	1	4 (20)	0	0	1 (7.7)	
No especificado	0	0	0	1 (25)	0	

† Se estableció un valor de $P < 0.05$ como significativo para la comparación entre todos los grupos.

*Establecido mediante prueba de Ji-cuadrada

Síntomas pivote para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) según la lesión histológica agregada.

El síntoma inicial para los sujetos con lesión podocitaria, vascular y túbulo intersticial en todos los casos fue el edema (tabla 3.1), seguido por el dolor articular. No se realizaron ninguna comparación entre los distintos grupos ya que no se cumplieron requisitos para realizar una tabla de contingencia.

Tabla 3.1

Distribución de síntomas pivote de acuerdo al tipo de lesión patológica agregada

Variable	Podocitaria N=3 (%)	Vascular N=12 (%)	Túbulo-intersticial N=8 (%)
Edema	3(100)	7 (58.3)	5 (62.5)
Articular	0	3 (25.1)	2 (25)
Eritema malar	0	1 (8.3)	0
Hematológico	0	0	0
Otros	0	0	1 (12.5)
No especificado	0	1 (8.3)	0

Estado de la función renal, niveles de inmunológicos y aparición de hipertensión de acuerdo a la clasificación ISN/RPS

En cuanto a la comparación entre los distintos grupos divididos por clase histológica, se estableció una tasa de filtrado glomerular anormal, en aquellos sujetos en quienes mediante la fórmula de CKDEPI obtuvieron una TFG menor a 70mL/min/1.73m² encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (P<0.05) mediante prueba de Ji-cuadrada, **presentándose una función anormal en los pacientes con Clase IV, clase V y clase IV+V.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los niveles de complemento, se estableció un valor normal para la fracción C3 entre 83-177 mg/dL, la mayoría de los sujetos en todas las clases histológicas, presentaron niveles de complemento (C3) bajo, en cuanto a la fracción C4 no se encontró diferencias estadísticamente significativa mediante prueba de Ji-cuadrada, la mayoría de los sujetos tuvieron valores dentro del rango normal (16-47 mg/dL).

No se incluyó en el estudio los niveles de anticuerpos anti DNA doble cadena, debido a que la determinación de dichos títulos fueron establecidos mediante diversas técnicas, en algunos de los sujetos mediante inmunofluorescencia y en otros sujetos mediante PCR, por lo que no se logró estandarizar la muestra.

Para la **presencia de hipertensión** (establecida como aquella mayor o igual a 140/90 mmHg⁽⁹³⁾ entre los distintos grupos (tabla 4.0), no existió diferencia significativa establecida mediante prueba de Ji-cuadrada, se estableció una P<0.05 significativa para la presencia de hipertensión, encontrándose únicamente **presente en el 35% de los sujetos con clase IV, y en el 30.8% de los sujetos con clase IV+V.**

Tabla 4.0 Estado de la función renal, niveles de inmunológicos y aparición de hipertensión de acuerdo a la clasificación ISN/RPS[¶]

Variable	Clase III N=5 (%)	Clase IV N=20(%)	Clase V N=3 (%)	Clase III + V N=4 (%)	Clase IV+V N=13 (%)	Valor de p*
Tasa de filtrado glomerular anormal (CKDEPI) ⁺	1 (20)	14 (70)	2 (66.7)	1 (25)	12 (92.3)	0.014
C3 (bajo)	4 (80)	19 (95)	3 (100)	2 (59)	13 (100)	0.186
C4 (bajo)	0	1(5)	0	0	0	0.665
Presencia de Hipertensión	1 (20)	7(35)	0	0	4 (30.8)	0.481

[¶] Se estableció un valor de $P < 0.05$ como significativo para la comparación entre todos los grupos.

*Establecido mediante prueba de Ji-cuadrada

⁺ Se estableció una TFG < 70 ml/min/1.73 m²

Estado de la función renal, niveles de inmunológicos y aparición de hipertensión según la lesión histológica agregada

En cuanto a la comparación entre los distintos grupos divididos según la lesión histológica agregada, se estableció una función renal anormal en aquellos sujetos en quienes mediante la fórmula de CKDEPI obtuvieron una TFG menor a 70ml/min/1.73m² se **presentó una función anormal en porcentajes altos para todos los tipos de lesiones agregadas** (tabla 4.1). En cuanto a los niveles de complemento, se estableció un valor normal para la fracción C3 entre 83-177 mg/d, **la mayoría de los sujetos en todas las clases histológicas, presentaron niveles de complemento (C3) bajo**, en cuanto a la fracción C4 **todos los sujetos presentaron niveles dentro del rango normal** (16-47 mg/dL).

No se incluyó en el estudio los niveles de anticuerpos anti DNA doble cadena, debido a que la determinación de dichos títulos fueron establecidos mediante diversas técnicas, en algunos de los sujetos mediante inmunofluorescencia y en otros sujetos mediante PCR, por lo que no se logró estandarizar la muestra

Tabla 4.1

Estado de la función renal, niveles de inmunológicos y aparición de hipertensión de acuerdo a las lesiones agregadas

Variable	Podocitaria N=3 (%)	Vascular N=12 (%)	Túbulo intersticial N=8 (%)
Tasa de filtrado glomerular anormal (CKDEPI)*	3(100)	8 (66.7)	7 (87.5)
C3 (bajo)	3 (100)	10 (83.3)	8 (100)
C4 (bajo)	0	0	0
DNA ds (alto)			
Presencia de Hipertensión	1 (33.3)	7 (21.2)	7 (87.5)

* Se estableció una TFG <70 ml/min/1.73 m²

Niveles de proteinuria de acuerdo a la clasificación ISN/ RPS

Se establecieron rangos de proteinuria: menor a 300mg en 24 horas, de 301 a 3.5 gramos en 24 horas y mayor a 3.5 gramos en 24 horas. Se encontró que la **mayoría de los sujetos presentaba un rango entre 301 a 3.5 gramos.** (tabla 5.0). Se realizó una tabla de contingencia y mediante prueba de Ji-cuadrada se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes niveles de proteinuria, para las distintas clases histológicas.

Tabla 5.0 Niveles de proteinuria de acuerdo a la clasificación ISN/RPS[¶]

Proteinuria⁺	Clase III N=5 (%)	Clase IV N=20(%)	Clase V N=3 (%)	Clase III + V N=4 (%)	Clase IV+V N=13 (%)	Valor de p*
Menor a 300 mg	0	4 (19)	0	0	1 (7.7)	0.042
301 mg a 3.5 g	4 (80)	13 (61.9)	3 (100)	4 (100)	4 (30.8)	
Mayor a 3.5 g	1 (20)	4 (19)	0	0	8 (61.5)	

[¶] Se estableció un valor de $P < 0.05$ como significativo para la comparación entre todos los grupos.

*Establecido mediante prueba de Ji-cuadrada

+ Expresada en miligramos hasta gramos en orina de 24 horas.

Niveles de proteinuria de acuerdo a la lesión histológica agregada.

De acuerdo a la clasificación establecida para proteinuria, en los sujetos con lesiones podocitarias, el 100% tuvo rangos mayores a 3.5g en orina de 24 horas, para los sujetos con lesiones vasculares la mayoría de los presentó proteinurias entre 301mg a 3.5 g y en el caso de los sujetos con lesiones túbulo intersticiales la mayoría de los sujetos se situó en rangos de 301mg a 3.5 gramos de proteína en orina de 24 horas. (Tabla 5.1)

Tabla 5.1

Niveles de proteinuria de acuerdo a las lesiones agregadas

Proteinuria⁺	Podocitaria N=3 (%)	Vascular N=12 (%)	Túbulo intersticial N=8(%)
Menor a 300 mg	0	1 (8.3)	1(12.5)
301 mg a 3.5 g	0	6(50)	4(50)
Mayor a 3.5 g	3 (100)	5 (41.7)	3 (37.5)

⁺ Expresada en miligramos hasta gramos en orina de 24 horas.

Análisis multivariado

Modelo 1

En el modelo 1, se utilizó la variable Clase III como referencia de OR de 1.0, se estableció como un valor de p estadísticamente significativo <0.05 (tabla 5) las demás variables fueron el resto de clases histológicas (ISN/RPS). La prueba para bondad del ajuste se realizó mediante Hosmer y Lemeshow.

Tabla 6. Análisis multivariado

Variables	OR	IC	Valor de p
Clase III	1.0		
Clase IV	0.5	0.64-3.90	0.509
Clase III + V	0.5	0.28-8.95	0.638
Clase IIV+ V	0.66	0.78-5.67	0.711

Modelo 2

Para el modelo 2 se ajustaron por edad y sexo las mismas clases histológicas (ISN/RPS), se estableció como un valor de p estadísticamente significativo <0.05. (tabla 5.1). No se incluyeron a los sujetos mayores de 55 años debido a inestabilidad de los datos por encontrarse casos insuficientes por casilla.

Tabla 6.0 Análisis multivariado ajustado por edad y sexo

Variables	OR	IC	Valor de p
Clase III	1.0		
Clase IV	0.38	0.64-3.90	0.590
Clase III + V	0.81	0.04-3.32	0.383
Clase IV + V	0.37	0.03-3.82	0.404
Mujeres	1.0		
Hombres	1.48	0.25-8.79	0.660
18 a 30 años	1.0		
31 a 40 años	1.65	0.10-25.2	0.717
41 a 50 años	12.97	1.01-166.5	0.049

Modelo 3

En el modelo 3 se ajustaron las variables por edad, sexo, función renal, niveles de proteinuria y niveles de complemento. La bondad del ajuste se realizó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Tabla 7.0 Análisis multivariado ajustado por edad, sexo función renal, niveles de complemento, cifras de presión arterial y niveles de proteinuria.

Variabes	OR	IC	Valor de p
Clase III	1.0		
Clase IV	0.4	0.21-7.79	0.546
Clase III + V	1.02	0.03-26.66	0.988
Clase IV + V	0.32	0.01-8.01	0.491
Mujeres	1.0		
Hombres	1.62	0.19-13.54	0.654
18 a 30 años	1.0		
31 a 40 años	3.12	0.15-61.63	0.453
41 a 50 años	17.02	0.46-626.94	0.123
Creatinina	1.0		
Menor a 1 g/dL			
Mayor a 1 g/dL	0.56	0.56-5.76	0.632
Niveles de complemento C3 Bajo	0.73	0.005-124.01	0.962
Niveles de Complemento C4 Bajo	0.73	0.005-124-01	0.962
Complemento C4 Normal	1.0		
Normotensión	1.0		
Hipertensión	4.04	0.49-32.88	0.191
Proteinuria	1.0		
Menor a 300 mg			
301-3500 mg	0.58	0.01-24-93	0.77
Mayor a 3500 mg	1.19	0.01-88.88	0.96

DISCUSION DE RESULTADOS

La muestra de pacientes fue homogénea, no existió diferencias estadísticamente significativas para edad ni sexo entre los diferentes grupos de variables. Se decidió categorizar la edad ya que la muestra mostro una distribución anormal.

La causa más frecuente de eliminación fue el tratamiento previo a la toma de la biopsia, esto se debe a que el Hospital General de México es un hospital de referencia para el estudio de biopsias renales. Por lo que en la mayoría de los casos se da tratamiento al paciente de manera empírica y posterior a esto se realiza la toma de biopsia, además que debido a la necesidad de tratamiento urgente se le da prioridad a este con respecto a la toma de biopsia.

Características basales de los sujetos según la clase histopatológica ISN/RPS

De acuerdo a la clasificación de ISN/RPS el rango de edad predominante fue entre los 18 a 30 años, esto se corresponde con la literatura internacional . La relación mujer:hombre que se obtuvo en este grupo de pacientes fue 2.75 la cual es una relación mucho menor a la reportada en la literatura internacional ⁽⁴⁾

Características basales de los sujetos según lesión histológica agregada

En cuanto a las lesiones agregadas a la clasificación de ISN/RPS, el sexo predominante fue femenino, lo cual pudiera relacionarse con un daño histológico mayor. El rango de edad para estos sujetos fue entre los 18 a 30 años, no se encontraron sujetos para las distintos tipos de lesiones mayores a los 51 años.

Síntomas pivote para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) por clase histológica ISN/RPS

El edema fue síntoma pivote con mayor frecuencia para las clases IV III+IV y IV + IV según ISN/ RPS, este se pudiera relacionar con el nivel de proteinuria, el cual se encontró entre 301 mg a 3.5 g en orina de 24 horas en la mayoría de los casos para las clases III+V

y mayor a 3.5 gramos para la clase IV+V. Para la clase III el dolor articular fue el síntoma pivote lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura, Llama la atención que para la clase V el edema no fue síntoma principal, sino el articular, sin embargo dado la cantidad de casos (3) esto no puede considerarse generalizable para nuestra población.

Síntomas pivote para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) según la lesión histológica agregada.

En cuanto a los sujetos que presentaron lesiones no contempladas en la clasificación de ISN/ RPS el síntoma predominante fue el edema, esto se encuentra en relación con los niveles de proteinuria, ya que para todos los casos se encontraron niveles mayores a 300 mg en orina de 24 horas, predominando la proteinuria en rangos nefróticos. Se encuentra bien establecido⁽⁸⁾ el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica de acuerdo a los niveles de proteinuria, lo que en estos casos podría traducirse en un mayor riesgo de pérdida de la función renal. Sin embargo se requiere un mayor número de casos para establecer una correlación.

Estado de la función renal, niveles de inmunológicos y aparición de hipertensión

Se encontró una **función renal anormal** (una TFG mediante CKDEPI TFG <70 ml/min/1.73 m²) **en los pacientes con clase IV, clase V y clase IV+V**, esto se corresponde con estudios previos⁽⁸⁾ siendo un peor pronóstico para los pacientes con clase IV+V. Se encontró en dicha comparación una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) mediante prueba de Ji-cuadrada con respecto a los pacientes con clase III y clase III +V en quienes la tasa de filtrado glomerular fue normal. En cuanto a los niveles de complemento en las fracciones C3 y C4, para todos los grupos según las clases histológicas (ISN/RPS) se presentaron niveles bajos de C3 predominantemente y niveles de C4 normales.

Para la presencia de hipertensión definida según JNC-8⁽⁹³⁾ se encontró que las clase V y III+ V presentaron cifras tensionales normales, sin embargo en un porcentaje menor al 30% se encontró con cifras correspondientes a hipertensión arterial.

Contrastando esto con la presencia de hipertensión en los pacientes con las lesiones histopatológicas agregadas la presencia de hipertensión resultó en un 100% en los pacientes con lesión podocitaria, en un 66.7% en pacientes con daño vascular y en 87.5% en pacientes con daño túbulo intersticial. La serie reporta mayores cifras de tensión arterial en aquellos pacientes con daño vascular, lo cual se corresponde con nuestro estudio, esto además de tener un relevancia clínica, tiene un impacto en el pronóstico de

estos pacientes, ya que la hipertensión se agrega como factor de mal pronóstico en la progresión del daño renal. No se pudo realizar pruebas de contingencia para Ji cuadrada, ya que el número de casos no fue el suficiente. Se requiere un mayor número de casos para establecer que exista una diferencia con respecto a los pacientes que no presentaron lesiones patológicas agregadas, ya que por el número de casos, los porcentajes altos de hipertensión pudiera estar sesgados ya que se trata de pacientes más graves y no una muestra representativa de la realidad clínica.

Niveles de proteinuria

Tomando en consideración que los niveles de proteinuria en orina de 24 horas mayores a 300mg representan un riesgo importante para la progresión de la enfermedad ⁽⁸⁾ los pacientes presentaron niveles mayores a estos en todas las clases (según ISN/RPS.)

En cuanto a los pacientes con lesiones histológicas agregadas, los pacientes con daño podocitario como fisiopatológicamente es de esperarse presentaron mayores niveles de proteinuria, lo que impacta directamente en el pronóstico de estos. En los sujetos con daño vascular los niveles de proteinuria sobrepasaron los 300 mg sin llegar a proteinurias mayores a los 3.5 gramos, al igual que los sujetos con daño túbulo intersticial en la que la proteinuria tampoco sobrepasó los 3.5 gramos.

Análisis multivariado

Para el modelo 1, utilizó la variable Clase III como referencia de OR de 1.0, se estableció como un valor de p estadísticamente significativo <0.05 las demás variables fueron el resto de clases histológicas (ISN/RPS). La prueba para bondad del ajuste se realizó mediante Hosmer y Lemeshow

No se encontraron OR que tuvieran significancia estadística, se encontró sobreposición de los intervalos de confianza. Se realizó un ajuste en el modelo 2, en el que incluyó para el análisis la edad, sexo, en el cual tampoco se encontraron OR significativos. Para el modelo 3 se utilizaron el resto de variables que pudieran influir en el desenlace se incluyeron los niveles de creatinina, los niveles de complemento y los rangos de hipertensión arterial. No se encontraron OR estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES

- La causa más frecuente de eliminación fue el tratamiento previo
- El rango de edad predominante fue de 18 a 30 años
- La relación hombre mujer fue 1:2.75
- En cuanto a las lesiones histológicas agregadas el sexo predominante fue el femenino
- El síntoma pivote para las clases IV, III+I y IV+V fue el edema
- El síntoma pivote para la clase III fue el dolor articular
- Se encontró una función anormal (TFG <70 ml/min/1.73 m²) en los pacientes con clase IV, V y IV+V
- Se encontró hipertensión arterial sistémica en la mayoría de los sujetos con clases V y III y V
- Los sujetos con lesiones patológicas agregadas presentaron hipertensión en el 100% de los casos.
- Todos los sujetos dentro de las distintas clases según ISN/RPS tuvieron niveles de proteinuria mayores a 300mg/en orina de 24 horas
- Todos los pacientes con daño podocitario tuvieron niveles de proteína en orina de 24 horas mayores a 3.5 grmos
- Los pacientes con daño vascular y daño tubulointersticial aislado presentaron proteinuria en orina de 24 horas entre 300 mg a 3.5 gramos en orina de 24 horas

Anexos:

Anexo 1. Clasificación Nefritis Lupica ISN/RPS⁽²⁰⁾

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en ≥50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

Lesiones activas^a

- **Glomerulares**
 1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares
 2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide
 3. Semilunas celulares
 4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopia óptica)
 5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular
- **Túbulo-intersticiales**
 1. Infiltración células mononucleares

Lesiones crónicas^b

- **Glomerulares**
 1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global)
 2. Semilunas celulares
- **Túbulo-intersticiales**
 1. Fibrosis intersticial
 2. Atrofia tubular

^a Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.

^b Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

Anexo 2. ⁽²¹⁾

Fórmulas:

□

Ecuación CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$\text{TFG} = 141 * \min(\text{Scr}/k, 1) \wedge a * \max(\text{Scr}/k, 1) \wedge -1.209 * 0.993 \wedge \text{edad} * 1.018 \text{ (si es mujer)} + 1.159 \text{ (en raza negra)}$$

Scr: creatinina sérica (mg/dL)

k: 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres

a: -0.329 para mujeres y 0-411 para hombres

min: mínimo de creatinina sérica

max: máximo de creatinina sérica

□

Ecuación MDRD:

$$\text{TFG} = 175 \times \text{Scr}^{-1.154} * \text{edad}^{-0.203} * 1.212 \text{ (en pacientes de raza negra)} * 0.742 \text{ (si es mujer)}$$

Bibliografia

1. Clinical features of SLE. In: Textbook of Rheumatology, Kelley WN, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2000.
2. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83:877.
3. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, et al. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001; 32:1125.
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, 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)* 1993; 72:113.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.
6. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005; 32:1699.
7. Rovin BH, Tang Y, Sun J, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int* 2005; 68:747
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299.
9. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* 2003; 4:39.
10. Gallais S  r  zal I, Bouillet L, Dh  te R, et al. Hereditary angioedema and lupus: A French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev* 2015; 14:564

11. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:95.
12. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:440.
13. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:542.
14. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19:557.
15. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:217
16. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:1.
17. Riemakasten G and Hiepe F. Autoantibodies. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8, Wallace DJ and Hahn BH. (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2013. p.282.
18. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* 2004; 51:1030.
19. Akashi Y, Yoshizawa N. Participation of histones and ubiquitin in lupus nephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37:462.
20. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol* 2011; 49:75.
21. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45:928.
22. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71:491.
23. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:220.
24. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241.
25. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis-a UK-wide study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1030.
26. Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66:2382.
27. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.

28. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.
29. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:960.
30. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274.
31. Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11:95.
32. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11:152.
33. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum* 2013; 65:753.
34. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69:1846.
35. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33:970.
36. Lee LC, Lam KK, Lee CT, et al. "Full house" proliferative glomerulonephritis: an unreported presentation of subacute infective endocarditis. *J Nephrol* 2007; 20:745.
37. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67:1381.
38. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2801.
39. Smet AD, Kuypers D, Evenepoel P, et al. 'Full house' positive immunohistochemical membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with portosystemic shunt. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2258.
40. Rich SA. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon. *J Clin Invest* 1995; 95:219.
41. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521.
42. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241.
43. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—a UK-wide study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1030.
44. Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66:2382.

45. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71:491.
46. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:220.
47. Huong DL, Papo T, Beaufile H, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:148.
48. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57:371.
49. Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77:612.
50. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59:2156.
51. Lu J, Tam LS, Lai FM, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common. *Am J Nephrol* 2011; 34:220.
52. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1858.
53. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:960.
54. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274.
55. Schwartz MM, Lan SP, Bonsib SM, et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:273.
56. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:208.
57. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1298.
58. Akashi Y, Oshima S, Takeuchi A, et al. [Identification and analysis of immune cells infiltrating into the glomerulus and interstitium in lupus nephritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18:545.
59. Davis JC, Tassioulas IO, Boumpas DT. Lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:415.
60. Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:527.
61. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377.
62. Descombes E, Droz D, Drouet L, et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:355.

63. Shearn MA, Hopper J Jr, Biava CG. Membranous lupus nephropathy initially seen as idiopathic membranous nephropathy. Possible diagnostic value of tubular reticular structures. *Arch Intern Med* 1980; 140:1521.
64. Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, et al. Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1975; 7:342.
65. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron* 1986; 44:309.
66. Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS. Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990; 37:100.
67. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77:820.
68. Tron F, Ganeval D, Droz D. Immunologically-mediated acute renal failure of nonglomerular origin in the course of systemic lupus erythematosus [SLE]. Report of two cases. *Am J Med* 1979; 67:529.
69. Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:273.
70. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34:332.
71. Clinical features of SLE. In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley WN, (Ed), WB Saunders, Philadelphia 2000
72. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10, 413-2
73. Schwartz, MM, Roberts, JL, Lewis, EJ. Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1983; 14: 158–167.
74. Schwartz, MM, Bernstein, J, Hill, GS, Holley, K, Phillips, EA. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 891–896.
75. Najafi, CC, Korbet, SM, Lewis, EJ, Schwartz, MM, Reichlin, M, Evans, J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156–2163.
76. Korbet, SM, Schwartz, MM, Evans, J, Lewis, EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244–254
77. Schwartz MM, Korbet SM, Katz R, Lewis EJ. Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis. *Lupus* 2009; 18: 149-15
78. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RCTreatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD002922

79. Wang Y, Yu F, Song D, et al. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre. *Rheumatology* 2014; 53: 1235-1244.
80. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 537–550
81. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR: Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12–30,
82. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Gru nfeld J, Rieu P: SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1179 –1184
83. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular Podocytopathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 175-179
84. Iwazu Y, Akimoto T, Izawa S, Inoue M, et al. Accelerated recovery from nephrotic syndrome with acute renal failure by double filtration plasmapheresis in a patient with lupus podocytopathy. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 485-489
85. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, et al. Evaluation of Clinical Outcomes and Renal Vascular Pathology among Patients with Lupus. *J Am Soc Nephrol* 2012; 7(5): 757-764
86. Austin, Hr; Muenz, LR.; Joyce, KM.; Antonovych, TA.; Kullick, ME.; Klippel, JH.; Decker, JL.; Balow, JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983; 75(3):382–91.
87. Appel G, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med.* 1987; 83(5):877–85.
88. Parichatikanond P, Francis ND, Malasit P, Laohapand T, Nimmannit S, Singchoovong L, Nilwarangkur S, Chrirawong P, Vanichakarn S. Lupus nephritis: clinicopathological study of 162 cases in Thailand. *J Clin Pathol.* 1986; 39(2):160–6.
89. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin. Immunol.* 2016; in PRESS
90. Ruíz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica . *Nefrología (SEN)* 2012; 32: 1-35
91. Levey et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612
92. Hsieh C, Chang A, Brandt D. Tubulointerstitial Inflammation and scarring Predict Outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(6) 865-874
93. Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). Resetting the Hypertension Sails. Lenfant C, Chobanian AV, Jones D, Roccella E. *Circulation* 2003;107:2993-2994. Disponible en URL (acceso agosto 2013)