



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICAS DE NEFRITIS LÚPICA
Y FACTORES ASOCIADAS AL DESARROLLO ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

MARICRUZ DOMINGUEZ QUINTANA

TUTORES DE TESIS:

**DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ
DR. ALFONSO GUILIAS HERRERO**

Ciudad de México

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Titulo de tesis

**CARACTERÍSTICAS CLINICO E HISTOPATOLOGICAS DE NEFRITIS LÚPICA
Y FACTORES ASOCIADAS AL DESARROLLO ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO.**



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

Dr Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dra. Juanita Romero Díaz
Profesora adscrita al departamento de Reumatología
Tutora de Tesis

Maricruz Domínguez Quintana
Residente de cuarto año de Medicina Interna

ANTECEDENTES

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más graves del lupus eritematoso generalizado (LEG) y puede resultar en deterioro de la función renal y enfermedad renal crónica terminal. Más del 50% de las pacientes con LEG tendrán actividad renal en los primeros 5 años.^{1,2} Un reconocimiento temprano de la NL y monitoreo estrecho posterior es parte esencial del tratamiento.

La clasificación histológica de NL se basa en las recomendaciones de ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) siendo algunos de los subtipos más frecuentes descritos: tipo IV (43%), seguida de tipo V y III con 31% y 26% respectivamente.^{1,3}

En la cohorte SLICC se observó que los pacientes con NL al ingreso del protocolo eran más jóvenes con una media de edad de 31 años, con más frecuencia eran hombres y de etnia africana, asiática e hispana. Teniendo los hispanos menor sobrevida.¹

También se ha observado que no hay diferencia en el sexo para evolucionar a ERC. Algunos estudios en Estados Unidos han reportado frecuencias mayores en pacientes africanos e hispanos con 51% y 43% respectivamente, en comparación de solo 14% en caucásicos.⁴ Asimismo, se ha observado que los pacientes hispanos tienen una presentación más temprana de la NL.^{3,5}

Un punto importante a considerar es, que en la mayoría de los estudios el 80% de los pacientes presenta NL en el primer año de evolución de la enfermedad.¹ En un estudio prospectivo de 216 pacientes de nacionalidad china con diagnóstico reciente de LEG, 31% de los pacientes tenían actividad renal como manifestación inicial y con una incidencia acumulada de 60% a 5 años posterior al diagnóstico de LEG.²

La progresión a enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes con NL varía según el estudio desde 4% hasta 13% en un seguimiento a 10 años.^{1,6,7} Otros estudios reportan hasta 20% de progresión a ERC en 15 años.⁸

Las tasas de sobrevida renal (libre de diálisis) son del 92% a 5 años y 84% a 10 años. Como ya es bien conocido el riesgo de ERCT es mayor en pacientes con glomerulonefritis proliferativa, de un 11-33% a 5 años.⁹

Una vez que el paciente ha presentado NL, tiene mayor riesgo de desarrollar ERC (HR 44.7%, IC 95% 6.1-329), con mayor riesgo de muerte a los 10 años de seguimiento (5% comparado con 3.6% de los pacientes sin NL).¹

Es importante señalar que la esperanza de vida en las pacientes con NL que desarrollan ERC se reduce de 15.1 años.¹⁰

En la mayoría de los estudios no se ha encontrado diferencia entre el inmunosupresor empleando (ciclofosfamida, mofetil micofenolato, ciclosporina y azatioprina) y el desarrollo de enfermedad renal crónica. Se ha observado que los pacientes que no responden a 1 año de tratamiento inmunosupresor desarrollan mayor ERC (44% comparado con 20%).^{11,12} Como parte importante del tratamiento se encuentra la terapia adyuvante como control estricto de la tensión arterial, el uso temprano de IECAS o ARAI, y el control de dislipidemia.⁴

Por otro lado, la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) se ha mantenido sin cambios en las últimas décadas. Esto refleja las limitantes en el tratamiento inmunosupresor actual y la necesidad continua de mejores predictores de ERC.¹³

El pronóstico de los pacientes con NL depende de múltiples factores entre ellos, demográficos, racial, genéticos, histopatológicos, inmunológicos y tiempo dependiente.¹⁵

En la mayoría de los ensayos clínicos de nefritis lúpica se han empleado medidas a corto plazo como subrogados para valorar la respuesta renal; algunos de éstos han sido valor de creatinina, proteinuria y conteo de eritrocitos, ninguno de los anteriores ha sido validado como buen predictor a largo plazo de la función renal. La biopsia renal es considerado el estándar de oro para proporcionar información de las clases histopatológicas, el grado de actividad y cronicidad, sin embargo, es un procedimiento invasivo y las biopsias seriadas podrían considerarse imprácticas en el monitoreo de la nefritis lúpica.^{16,17} También se ha encontrado en algunos estudios que la presencia de nefritis intersticial y atrofia tubular correlaciona con la elevación de creatinina al momento de la biopsia y con el riesgo subsecuente de enfermedad renal crónica.¹⁸

En algunos estudios se observó que la proteinuria a los 12 meses podría ser un predictor pero son estudios con poca muestra de pacientes que han incluido pacientes con enfermedad más grave y refractaria, sin incluir pacientes con reciente diagnóstico de LEG.⁶

En otros estudios se ha encontrado como predictores para ERC la presencia de hipertensión (HR 4.1 IC 95% 1.2-10), índice de cronicidad mayor de 4 y falla a la remisión completa en el primer año.¹¹ La presencia de hipertensión al momento de presentación se ha relacionado con menores tasas de filtrado glomerular siendo este menor a 33 ml/min (RM 3.4 IC 95% 1.3- 9.1).¹⁹

Mok C.C. en un estudio de población china evaluó una cohorte de pacientes con reciente diagnóstico de LEG, con seguimiento por 5 años. Encontrando como predictores de enfermedad renal la presencia de anemia normocítica normocromica y enfermedad renal subclínica.^{15,8,20}

Aunque son múltiples los factores que se relacionan con el pronóstico de la nefritis lúpica, como la etnia en relación a la presencia de ciertos polimorfismos genéticos y el estado socioeconómico, como se ha observado en afroamericanos e

hispanos, también sexo la presencia de anti-DNA, anti C1q, anti histona, anti RNP, en algunos estudios también se ha relacionado el anti Ro. Otras asociaciones encontradas han sido con anticoagulante lupico ^{15,21}

Otros factores pronósticos desfavorables que se han observado son edad más joven de presentación, sexo masculino, hallazgos histológicos de necrosis fibrinoide, depósitos subendoteliales, cicatrices glomerulares, atrofia tubular, fibrosis intersticial, daño renal al inicio de la enfermedad, hipertensión persistente, hipocomplementemia, nivel bajo de hematocrito.²²

La lesión renal es un factor adverso importante en la sobrevida de los pacientes con LEG, disminuyendo la expectativa de vida por 12.4 años en comparación con pacientes de la misma edad sin LEG.²³

JUSTIFICACIÓN

Durante el estudio de la nefritis lúpica se han identificado múltiples factores clínicos y demográficos asociados con el desarrollo de enfermedad renal crónica, así como las características histopatológicas de la clasificación de nefritis lúpica, la presencia de hipertensión, la respuesta a tratamiento y la raza. Sin embargo, existen pocos estudios en donde se han determinado los factores relacionados con el desarrollo de ERC. Dado que la enfermedad renal crónica (ERC) está estrechamente asociada a enfermedad cardiovascular y mortalidad, conocer los predictores para progresión a ERC es clínicamente importante.

Por lo anterior es de vital importancia conocer las características de nuestra población y observar los factores asociados, ya que en reportes de otros estudios los pacientes hispanos presentan NL más temprano en el desarrollo de la enfermedad y se asocia a mayor mortalidad.

OBJETIVOS

- Describir las características clínicas de las pacientes con nefritis lupica (NL) así como las características histopatológicas.
- Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) en las pacientes con NL.

MATERIAL Y METODOS

- Diseño de estudio:

Estudio de cohorte con obtención de la información de manera retrolectiva

- Pacientes

Criterios de inclusión:

Se incluirá a los pacientes de la cohorte de inicio de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” con evidencia de actividad renal y que cuenten con al menos una biopsia renal.

Hasta el momento de este estudio, se tienen en la Cohorte 244 pacientes que cumplen los criterios diagnóstico del ACR y con tiempo de evolución de la enfermedad de 5 meses en promedio. Las pacientes cuentan con una revisión anual por SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de donde se obtendrá la información. Se analizaran los casos de pacientes con nefritis lupica que cuenten con biopsia renal (41).

Criterios de exclusión:

Casos con información incompleta

Definición de variables:

Variable	Definición	Forma de medición
Nefritis lúpica (NL)	Evidencia de proteinuria mayor 0.5 g/d o 3 + proteínas en uroanálisis. o/y Reporte histopatológico. En cualquier momento durante el curso de la enfermedad con y sin NL.	0=Sin NL 1=Con NL
Edad	Tiempo de vida	Años
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten misma condición orgánica.	0= Femenino 1=Masculino
Etnicidad	Conjunto de personas que pertenece a una misma raza	0= Hispano 1= Caucásico 2= Asiático 3=Afroamericano
LEG diagnóstico	Años de evolución con la enfermedad, desde que se	Años

	cumplió con los 4 criterios diagnósticos.	
Tiempo de la presentación de NL	Año durante la evolución de la enfermedad cuando se presentó NL.	Años
Nivel socioeconómico	Nivel asignado al paciente por el departamento de servicio social.	Numero asignado
Diabetes mellitus (DM)	Glucosa en ayuno mayor 126 mg/dl, o hemoglobina glucosilada mayor 6.5%, o síntomas y glucosa al azar mayor 200 mg/dl.	0= Sin DM 1= Con DM
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Más de dos mediciones de tensión arterial en dos ocasiones diferentes con valor superior 130/90 mmHg.	0= Sin HAS 1=Con HAS
Hipocomplementemia	Descenso de C3 y C4 por debajo del limite inferior del laboratorio.	0= Complemento normal 1=Disminución en complemento
AntiDNA	Elevación sobre el nivel de referencia.	0= Anti DNA sin alteraciones 1=AntiDNA aumento
Biopsia renal		0=Si 1= No
Análisis microscópico	Al examen microscópico presencia de eritrocitos, leucocitos y cilindros.	1= Eritrocitos 2= Leucocitos 3= Cilindros 3.1 Celulares 3.2 Granulares 3.3 Hialinos
Total de proteínas en orina	Cuantificación realizada al momento de la visita.	Reporte en mg/dl
Total de creatinina en orina	Cuantificación en cada visita	Reporte en mg/dl
Proteínas en 24 horas	Cuantificación en cada visita	Reporte en mg/24 horas

Creatinina sérica	Valor obtenido en laboratorio en cada visita	Reporte en mg/dl
Filtrado glomerular	Con los valores obtenidos en cada visita y la ecuación matemática propuesta por Cockcroft y Gault del cálculo de filtración glomerular.	Expresado en ml/s
Clasificación histopatológica de nefritis lúpica de International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (ISN/RPS) (2003)	<p>Clase I Mínima mesangial</p> <p>Clase II Proliferativa mesangial</p> <p>Clase III Focal (< 50% de glomérulo)</p> <p>Clase IV Difusa (>50% de glomérulo)</p> <p>Clase V Membranosa</p> <p>Clase VI Esclerosante</p>	<p>1= Clase I</p> <p>2= Clase II</p> <p>3= Clase III</p> <p>4= Clase IV</p> <p>5= Clase V</p> <p>6= Clase VI</p> <p>7= Clase V + III</p> <p>8= Clase V + IV</p> <p>9= Clase II + V</p>
Depositos en inmunofluorescencia (IF)	Se obtendrá del reporte de las biopsias, el depósito de C1q, C3, IgA, IgG, IgM.	<p>1=C1q 0 =none</p> <p>2= C3</p> <p>3= IgA</p> <p>4= IgG</p> <p>5=IgM</p> <p>6= 1+2+3+4+5</p> <p>7= 1+3+4+5</p> <p>8= 2+3+4+5</p> <p>9= 1+2+4+5</p> <p>10=1+2</p> <p>11= 1+2+3+5</p> <p>12=1+2+3+4</p> <p>13= 2+3</p>

		14=1+2+3 15= 1+2+4
IF glomerular	Se obtendrá del reporte de biopsia si es de tipo mesangial, capilar o ambas.	1= Mesangial 0= Ninguno 2= Capilar 3=Ambas
IF vascular	Se obtendrá del reporte, si es de tipo focal o difusa.	1= Focal 0= Ninguno 2= Difusa
IF tubular	Se obtendrá si hay no presencia en los túbulos.	0= Ninguno 1= Si
Índice de actividad glomerular (IAG) con proliferación celular	Se obtendrá del reporte si es leve moderada o grave.	1= Leve 0 = NINGUO 2= Moderada 3=Grave
IAG necrosis fibrinoide.	Se obtendrá del reporte si es leve moderada o grave.	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
IAG- Cuerpos hematoxilínicos	Presencia o no de estos cuerpos ya que indican actividad.	0= No 1= SI
IAG- Medias lunas celulares	Presencia de medias lunas celulares repostadas en la biopsia.	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
IAG- Trombosis hialina	La presencia en la biopsia y la gravedad de la misma.	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
IAG- Infiltración leucocitaria	La presencia en la biopsia y la gravedad de la misma.	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
Índice de actividad	Infiltración por células	1= Leve

tubulointerstial	mononucleares	2= Moderada 3=Grave
Índice de cronicidad glomerular (ICG)- Esclerosis glomerular	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
ICG- Fibrosis en medias lunas	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
Índice de cronicidad tubulointerstial (ICTI)-Fibrosis intersticial	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
ICTI- atrofia intersticial	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
Índice de cronicidad con lesiones vasculares (ICLV)- Depósitos vasculares	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
ICLV- Trombosis	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
ICLV- Vasculitis	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
ICLV- Esclerosis	Reporte en biopsia	1= Leve 2= Moderada 3=Grave
Microscopia electrónica	Se realizó microscopia.	0= No

		1=Si
Microscopia tipo de deposito	Sí se realizó identificar del reporte de biopsia el lugar de deposito.	1=Mesangial 2= Subepitelial 3= Subendotelial 4=Intramembranoso
Dosis de prednisona	Pacientes con dosis de prednisona mayores 7.5 mg cada 24 horas.	0= Sin esteroides 1= PDN mayor 7.5 mg/día
Numero de bolos de metilprednisona	El número de bolos que la paciente ha recibido durante su seguimiento.	Número
Uso de antimalaricos	Pacientes con uso de hidroxicloroquina o cloroquina.	0= No 1= Si
Porcentaje de uso de antimalarico.	Porcentaje del tiempo de seguimiento con uso de anti malarico.	Porcentaje
USO inmunosupresores	Pacientes que recibieron otros inmunosupresores	0= No 1= Si
Tipo de inmunosupresor	El tipo de inmunosupresor	1= Ciclofosfamida (CFM) 2=Mofetil micofenolato (MMF) 3= Azatioprina (AZA) 4=Otro
Dosis de inmunosupresor	Se especificará dosis de inmunosupresores de variable anteriormente definida.	1= Dosis de CFM en g/m2 2=Dosis de MMF en g/d 3=Dosis mg/d
SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Es un índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que establece una correlación índice/daño. La sintomatología debe estar presente hasta un máximo de 10 días antes del examen.	Puntuación obtenida
Enfermedad renal crónica (National Kidney Foundation (NKF)		0= G1 TFG >90 ml/min 1= G2 60-89 ml/min

		2= G3a 45-59 ml/min 3= G3b 30-44 ml/min 4= G4 15-29 ml/min 5= G5 < 15 ml/min
--	--	---

RESULTADOS

Características generales de la población y hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos basales

Se reclutaron un total de 41 pacientes con nefritis lúpica y biopsia renal. Del total de nuestros casos 34 eran mujeres (82%) y 7 hombres (17%), con una media de edad de 28 ± 7.8 años al ingreso a la cohorte. Otros datos generales que obtuvimos fueron: peso al ingreso (61.1 ± 10.3), años de evolución del lupus eritematoso generalizado al momento de la nefritis lúpica en promedio fue durante el primer año (min-max 0-10), y nivel socioeconómico bajo (2.5 ± 1.1) (Tabla 1).

El uso de antimalaricos se observó en 41% de los casos con un porcentaje de uso al seguimiento de 57% (min-max 20-100). 44% de los pacientes tenían el diagnóstico establecido de hipertensión arterial sistémica al momento de la primera presentación de nefritis lúpica y ninguno tuvo el diagnóstico de diabetes mellitus al ingreso a la cohorte. Entre otros medicamentos que consumían los pacientes al momento de la NL son; IECAS 29 (71%), AINES 4 (10%), estatinas 10 (24%) y otros antihipertensivos principalmente beta bloqueadores en 19 pacientes (46%).

Todos los pacientes contaban con terapia inmunosupresora de manera basal, con uso de esteroides en 39 de los casos (95%) con una dosis promedio de 43 ± 22.5 , así como uso de bolos de metilprednisolona en 4 de los casos (10%) siendo en todos los casos de 3 bolos. Se encontraban con mofetilmicofenolato 4 (10%), con ciclofosfamida 13 (32%), azatioprina en 21 de los casos (51%) y ninguno se encontraba con rituximab (Tabla 1).

En la Tabla 2 podemos observar la actividad de la enfermedad en la valoración basal, con SLEDAI de 11.8 ± 5.3 , SLICC 0.73 ± 1.16 con daño según SLICC mayor a 1 en 16 pacientes (39%), en cuanto a los valores de laboratorios con C3 y C4 bajos en el 58% y 71% respectivamente.

El 79% de los pacientes tenían elevación de anti DNAdc y perfil de SAF en 46% de los casos. En cuanto a la función renal en la valoración basal el promedio de creatinina fue de 1.8 g/dl, en más de 42% contaban con creatinina mayor a 1.2 y una tasa de filtrado glomerular de en ml/min de 84 ± 49.5 , solo 39% tenían una TFG menor a 60 ml/min.

Según la clasificación histopatológica de nefritis lúpica de la International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (ISN/RPS) los subtipos más frecuentes fueron la clase IV o difusa (34%) seguida de la V+IV (24%). El resto de clases que se observaron en orden de frecuencia fueron; V+III (12.2%), II, III y V (todas con frecuencia de 7.3%), VI (4%) y por último I en el 2%. (Tabla 3)

Tabla 1. Características generales

Variable	
<i>Características demográficas</i>	N=41
Edad (años)	28±7.8
Hombres (%)	7(17)
Mujeres (%)	34(82)
Peso al ingreso (kg)	61.1±10.3
Tiempo duración LEG (años)	1 (0-10)
Nivel socioeconómico	2.5±1.1
<i>Comorbilidades y medicamentos</i>	
Antimalaricos (%)	17(41)
% de uso durante seguimiento - % (min-max)	57 (20-100)
Hipertensión arterial sistémica (%)	18(44)
IECA	29(71)
AINES	4(10)
Estatinas	10(24)
Uso antihipertensivos	19(46)
Uso de esteroides	39(95)
Promedio dosis (mg)	43±22.5
Uso metilprednisolona	4(10)
Uso de mofetil micofenolato	4(10)
Uso de ciclofosfamida	13(32)

Tabla 2. Actividad basal de la enfermedad y función renal

Variable	
SLEDAI	11.8±5.3
SLICC	0.73±1.16
Pacientes con daño- n(%)	16(39)
C ₃ bajo- n(%)	18(58)
C ₄ bajo- n(%)	22(71)
Anti DNA _{dc} elevado- n(%)	19(79)
Perfil SAF positivo- n(%)	13(46)
Creatinina basal	1.8 ±1.4
Tasa de filtrado glomerular – mil/min	84±49.5

Tabla 3. Clasificación histopatológica de nefritis lúpica de International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (ISN/RPS).

Clase	n(%)
I. Mínima mesangial	1(2.4)
II. Proliferativa mesangial	3(7.32)
III. Focal	3(7.32)
IV. Difusa	14(34.1)
V. Membranosa	3(7.32)
VI. Esclerosante	2(4.88)
V+III	5(12.2)
V+IV	10(24.3)

Se analizaron también las características histopatológicas como; inmunofluorescencia con la presencia de depósitos en el 50% de los pacientes de tipo C1q,C3,IgA,IgG e IgM, en la inmunofluorescencia glomerular la mayoría de los pacientes presentó mesangial y capilar (20%). En cuanto al índice de actividad glomerular; 25% con proliferación celular grave, necrosis fibrinoide en 27.5%, medias lunas celulares en 27.5% la mayoría leve (22.5%), con trombosis hialina el 37.5% e infiltrado leucocitario en 19 pacientes (47%).

Al analizar el índice de cronicidad glomerular observamos: esclerosis glomerular en 23 pacientes (57.5%) en la mayoría de ellos leve (en el 37% de los casos), fibrosis en medias lunas en el 50% de las biopsias.

En el índice de cronicidad tubulointersticial observamos la presencia de fibrosis intersticial en 32 biopsias (80%) la mayoría siendo leve a moderada. Y atrofia intersticial en 34 biopsias (85%). (Tabla 4)

En cuanto a las lesiones vasculares, depósitos en 2.5%, vasculitis en 1 paciente (2.5%) y esclerosis vascular en el 40%. Ningún paciente con microscopia electrónica. (Tabla 4)

Tabla 4. Características histopatológicas

	n(%)
<i>Inmunofluorescencia</i>	
Depósitos	20(50)
Inmunofluorescencia glomerular	19(47)
Inmunofluorescencia vascular	4(10)
Inmunofluorescencia tubular	1(2.5)
<i>Índice de actividad glomerular</i>	
Proliferación celular	22(55)
Necrosis fibrinoide	11(27.5)
Medias lunas celulares	13(32.5)
Trombosis hialina	15(37.5)
Infiltración leucocitaria	19(47.5)
<i>Índice de cronicidad</i>	
<i>Glomerular</i>	
Esclerosis	23(57)
Fibrosis en medias lunas	20(50)
<i>Tubulointersticial</i>	
Fibrosis intersticial	32(80)
Atrofia intersticial	34(85)
<i>Lesiones vasculares</i>	
Depósitos vasculares	1(2.5)
Trombos	0
Vasculitis	1(2.5)
Esclerosis	16(40)

De los laboratorios tomados de manera basal al momento de la nefritis lúpica se observó sedimento activo con la presencia de eritrocitos y leucocitos en 47% y 57% respectivamente. La presencia de cilindros se observó con menor frecuencia (cilindros eritrocitarios 10% y leucocitarios 15%). La determinación de proteínas de 24 horas fue en promedio 6.2 gramos/día, así como una relación proteinuria/creatinuria en promedio de 3.6 mg/g. También se observó hipercolesterolemia en el 50% de pacientes y una hemoglobina menor de 10 g/dl en el 50% de los casos estudiados. (Tabla 5)

Tabla 5. Características basales en el sedimento urinario y serológicas

Variable	n(%)
Presencia de eritrocitos	18(47)
Presencia de leucocitos	22(57)
Cilindros eritrocitarios	4(10)
Cilindros leucocitarios	6(15)
Proteínas urinarias de 24 horas (g) – media \pm DE	6.2 \pm 4.7
Relación proteínas/Cr urinaria 24 h (mg/dl) – media \pm DE	3.6 \pm 2.6
Colesterol (mg/dl) – media \pm DE	288 \pm 116
Hemoglobina (g/dl) – media \pm DE	10 \pm 2

Hallazgos durante el seguimiento

Se evaluó también a los pacientes con enfermedad renal crónica a los 3 años de seguimiento siendo del 48.7% (20 pacientes). No hubo diferencia significativa entre los pacientes con uso de antimalaricos (con ERC 45% vs 40% $p=0.767$), tampoco hubo diferencia en la presencia de hipertensión arterial sistémica (con ERC 53% vs 40%, $p=0.433$).

Todos los pacientes con falla renal con nivel socioeconómico menor de 4, el 60% de los pacientes con ERC con nivel 2. El subtipo más frecuente en las de la clasificación de INS en los pacientes que desarrollaran enfermedad renal crónica fue la clase IV (40%) seguida de la IV +V (30%)(Tabla 6).

Al analizar las características histopatológicas, las diferencias entre los pacientes con enfermedad renal crónica y los que no, fueron; en la inmunofluorescencia glomerular con predominio de infiltración capilar y mixta (45%), todos con inmunofluorescencia vascular focal y difusa en 15%. En el índice de proliferación celular se encontró con mayor frecuencia en el grupo de ERC 46% pero sin diferencia significativa. Tampoco hubo diferencia en índice de actividad glomerular por necrosis fibrinoide, ni medias lunas ni la presencia de rombos hialinos, así como en infiltrado leucocitario (Tabla 7).

El grupo de pacientes con ERC presentaron con mayor frecuencia esclerosis glomerular (65%) mientras que los pacientes sin ERC lo presentaron en 39%. Dentro del índice de cronicidad tubulointersticial con presencia de fibrosis intersticial en 85% de los pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica a comparación de 73% en los que no desarrollaron ERC, sin diferencia significativa. También se observó mayor atrofia intersticial (90%) en el grupo de enfermedad renal crónica.

Se observo una diferencia significativa en el índice de cronicidad con lesiones vasculares en los pacientes con enfermedad renal crónica (Tabla 7).

Tabla 6. Diferencia entre pacientes con y sin ERC de acuerdo con la clase histopatológica

	Sin ERC (n=15)	Con ERC (n=20)	P
Clase INS (%)			0.76
I	0	0	
II	2 (13.3)	1 (5)	
III	1 (6.67)	2 (10)	
IV	5 (33.3)	8 (40)	
V	2 (13.3)	1 (5)	
VI	0	0	
V+III	1 (6.67)	2 (10)	
V+IV	3 (20)	6 (30)	

Dentro de las características clínicas no encontramos diferencias en el grupo de pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica y en el que no la desarrollo, sin diferencia significativa en el puntaje de SLEDAI, SLICC, hipocomplementemia en 57% de las pacientes con ERC vs 58% de las pacientes sin ERC. Tampoco hubo diferencias en la positividad de anticuerpos anti DNA doble cadena ni en los niveles de hemoglobina (Tabla 8).

Tabla 7. Características histopatológicas entre el grupo con enfermedad renal crónica y sin ERC.

Característica histopatologica	Sin ERC n(%)	Con ERC n(%)	p
IF glomerular (%)			0.126
Mesangial	4 (26.6)	1 (5)	
Campilar	1 (6.67)	4 (20)	
Ambos	1 (6.67)	5 (25)	
IF vascular (%)			0.292
Focal	0	2 (10)	
Difuso	0	1 (5)	
IAG proliferacion			0.676
Leve	3 (20)	4 (20)	
Moderada	1 (6.67)	3(15)	
Grave	3 (20)	6 (30)	
IAG necrosis fibrinoide			0.619

Leve	3 (20)	5 (25)	
Moderada	0	1 (5)	
IAG medias lunas celulares			0.271
Leve	3 (20)	5 (25)	
Moderada	0	3 (15)	
Grave	0	1 (5)	
IAG trombos hialinos			0.46
Leve	2 (13.3)	3 (15)	
Moderada	1 (6.67)	5 (25)	
Grave	2 (13.3)	1 (5)	
IAG infiltracion leucocitaria			0.951
Leve	3 (20)	5 (25)	
Moderada	2 (13.3)	4 (20)	
Grave	1 (6.67)	1 (5)	
ICG esclerosis glomerular			0.441
Leve	6 (40)	8 (40)	
Moderada	0	2 (10)	
Grave	1 (6.67)	3 (15)	
ICG fibrosis en medias lunas			0.376
Leve	4 (26.7)	10 (50)	
Moderado	2 (13.3)	2 (10)	
ICTI fibrosis intersticial			0.189
Leve	8 (53.3)	7 (35)	
Moderado	3 (20)	10 (50)	
ICTI atrofia intersticial			0.096
Leve	8 (53.3)	7 (35)	
Moderada	3 (20)	11 (55)	
ICLV depostivos vasculares	0	0	
ICLV trombos	0	0	
ICLV vasculitis	0	0	
ICLV esclerosis			0.023
Leve	1 (6.67)	10 (5)	
Moderada	1 (6.67)	0	
Grave	0	1 (5)	

IF= inmunofluorescencia, IAG=índice de actividad glomerular, ICG=índice de cronicidad glomerular, ICTI=Índice de cronicidad tubulointersticial, ICLV=índice de cronicidad lesiones vasculares.

Tabla 8. Características clínicas en ERC y sin ERC

	Sin ERC (n=15)	Con ERC (n=20)	p
SLEDAI	11.2 ± 4.8	11.9 ± 5.3	0.719
SLICC			0.478
0	11 (73.3)	11 (55)	
1	3 (20)	4 (20)	
2	0	2 (10)	
3	1 (6.67)	1 (5)	
4	0	2 (10)	
Disminución C3			0.951
	7 (58.3)	8 (57.1)	
Disminución C4			0.794
	8 (66.7)	10 (71.4)	
Anti-DNA positivo			0.696
	8 (80)	8 (72.7)	
Hemoglobina	10.8 ± 1.1	11.0 ± 2.2	0.778

DISCUSIÓN:

La nefritis lúpica ha sido reconocida por ser una complicación grave en las pacientes con LEG. La mayoría de los estudios relacionados con NL la población predominante son mujeres con un promedio de edad cercana a 30 y se presenta con mayor frecuencia durante el primer año de evolución de la enfermedad muy similar a lo encontrado en nuestro estudio.^{24, 1}

Dentro de los datos de laboratorio basales importante a destacar es que la creatinina basal de nuestra población fue en promedio de 1.8 g/dl, lo que condiciona que el 39% presentara una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min, comparación con otros estudios donde el promedio fue de 1g/dl.^{18, 24}

Al igual que en la mayoría de los estudios internacionales encontramos con mayor frecuencia la NL clase IV, en algunos estudios hasta en el 50% de los casos.^{13, 25}

Rijnink et al.⁸, demostró que no solo la clase ISN de LN, sino la caracterización individual de las lesiones histológicas, podría proporcionar una evaluación pronóstica adecuada de los pacientes con NL.

Es relevante destacar que más del 80% de nuestros pacientes presentaron fibrosis intersticial con atrofia intersticial. Anteriormente algunos autores como Hsieh et al. han reportado que de los pacientes con nefritis intersticial grave 37% progresan a enfermedad renal crónica en comparación con 15% de pacientes con nefritis intersticial leve.¹⁸ También se ha reportado en otros estudios como factor pronóstico la presencia de infiltrado intersticial.²⁶ En otros estudios como Wei Peng no se encontró aumento del riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica.²⁴

Posterior a 3 años de seguimiento encontramos que 48% de los pacientes progresaron a ERC. En la literatura se reporta 21% de progresión en 20 años en cohorte de Rumania¹³, 11% en cohorte de Singapur con seguimiento por 9 años²⁵, cohorte china 30% a 15 años de seguimiento²⁴, en cohorte italiana de 24% a 15 años de seguimiento²⁷, en cohorte australiana a 5.6 años del 19%²⁸. La diferencia entre estas poblaciones y la nuestra es lo ya antes reportado de mayor progresión en población hispana y nivel socioeconómico bajo en la mayoría de la población estudiada.¹

Con respecto al uso de antimalaricos no hubo diferencia entre el grupo de pacientes con ERC y sin ERC, a diferencia de lo reportado en la literatura como probable protector renal.²⁹

Dentro de las características histopatológicas entre el grupo que desarrollo ERC y el que no, lo que destacó fue la presencia de fibrosis intersticial en 85% de los pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica a comparación de 73% en los que no desarrollaron ERC. También se observó mayor atrofia intersticial (90%) en el grupo de enfermedad renal crónica.

Hsieh et al, demostró factor pronóstico importante en NL es la inflamación en intersticio. En su estudio realizado en 2012, donde la nefritis intersticial activa fue el único marcador inflamatorio y potencialmente reversible de mal pronóstico.¹⁸ Hill³⁰ también encontró que la inflamación intersticial correlacionaba con los niveles de creatinina. Por lo anterior, quizá el daño glomerular sea independiente al daño tubulointersticial en la NL.

Llama la atención que no hubo diferencias entre los grupos en el puntaje de SLEDAI y SLICC, así como tampoco en los niveles de complemento, anti DNA y hemoglobina.

Las limitaciones de el estudio son a que son datos de un solo centro y que nuestra muestra de pacientes con biopsia fue solo de 41.

En conclusión en nuestro estudio se observó una progresión importante a enfermedad renal crónica en comparación con otras poblaciones esto quizá asociados a factores como ser hispanos y bajo nivel socioeconómico. También aunque no fue significativo hay una diferencia en el grado de fibrosis y atrofia tubular en los pacientes que desarrollaron ERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;55(2):252-262. doi:10.1093/rheumatology/kev311.
2. Mok CC TS. Incidence and predictors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2004;117:791-795. doi:10.1016/j.amjmed.2004.04.029.
3. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*. 2016;25(3):315-324. doi:10.1177/0961203315606985.
4. Mok CC. Understanding lupus nephritis: Diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2012;4(1):213-222. doi:10.2147/IJWH.S28034.
5. Annis DS, Mosher DF, Roberts DD. NIH Public Access. 2009;27(4):339-351. doi:10.1016/j.neuron.2009.10.017.A.
6. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1305-1313. doi:10.1002/art.39026.
7. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):357-368. doi:10.1002/art.38239.
8. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734-743. doi:10.2215/CJN.10601016.
9. McMahon T, Zijl PCM Van, Gilad AA. NIH Public Access. 2015;27(3):320-331. doi:10.1002/nbm.3066.Non-invasive.
10. Mok CC. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(4):221-234. doi:10.1038/nrrheum.2015.174.
11. Park DJ1, Kang JH1, Lee JW1, Lee KE1, Kim TJ1, Park YW1, Lee JS2, Choi YD2 LS. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. 2017:1-10. doi:10.1177/0961203317694257.
12. MOON S-J, KWOK S-K, JU JH, et al. Predictors of Chronic Kidney Disease in Korean Patients with Lupus Nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2588-2597. doi:10.3899/jrheum.110363.
13. Obri ca B, Jurubi a. R, Andronesi A, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus*. 2018:961203318776109. doi:10.1177/0961203318776109.
14. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-1112. doi:10.1681/ASN.2008101028.
15. Mok C. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):39-44. doi:10.1191/0961203305lu2057oa.
16. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: A critical appraisal. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010. doi:10.1155/2010/638413.
17. Rovin BH, Ayoub I. Lupus nephritis: MAINTAINing perspective in lupus nephritis trials. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(7):389-390. doi:10.1038/nrneph.2015.65.
18. Manuscript A, Inflammation T, Nephritis L. NIH Public Access. 2012;63(6):865-874.

- doi:10.1002/acr.20441.Tubulointerstitial.
19. Durahim H a., Ghamdi G a., Seraya a. a., Alkhiari R, Sayyari a. a. Predictors of mortality and end stage renal disease in Saudi patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20(12):1329-1335. doi:10.1177/0961203311415560.
 20. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: The quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1858-1865. doi:10.2215/CJN.03530509.
 21. Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z. Predictors of end stage renal disease in African Americans with lupus nephritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(4):251-256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162701>.
 22. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616.
 23. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-2160. doi:10.1002/art.38006.
 24. Peng W, Tang Y, Tan L, Qin W. Clinicopathological study of male and female patients with lupus nephritis: a retrospective study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(2):313-320. doi:10.1007/s11255-017-1780-y.
 25. Lim CC, Tan HZ, Hao Y, et al. No Title.
 26. 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(9):820-829. doi:10.1038/ki.2010.13.
 27. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical–histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;(January 1986):annrheumdis-2017-212732. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212732.
 28. Ghazanfari F, Jabbar Z, Nossent J. Renal histology in Indigenous Australians with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):194-199. doi:10.1111/1756-185X.13147.
 29. Pons-Estel G, Alarcón G, Mc Gwin G, et al. Protective Effect of Hydroxychloroquine on Renal Damage in Patients with Lupus Nephritis: Data from LUMINA, a Multiethnic U.S. Cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;61(6):830-839. doi:10.1002/art.24538.Protective.
 30. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2000;58(3):1160-1173. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00272.x.