



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA: CLÍNICA,  
HISTOLÓGICA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DE ENERO DEL 2010 A  
DICIEMBRE DEL 2014 EN EL HOSPITAL RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN  
GUARDIA.**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios  
de Posgrado de Anatomía Patológica para optar al grado y título de  
Especialista en Anatomía Patológica**

**CINDY MONTERO GRANADOS**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2016**

## **Dedicatoria**

**A la Doctora Tilcia López Quijada, mi tutora y maestra de la Nefropatología,  
le dedico con gran cariño este, mi trabajo final de graduación.**

## **Agradecimientos**

**A mi familia, Yeinier y Tatiana por el gran apoyo que me han dado en la etapa previa y durante mi residencia.**

**Al Posgrado de Patología y profesores en general por permitirme desarrollarme en el grandioso mundo de la Patología.**

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anatomía patológica.

**Dr. Alvaro Morales Ramírez**

**Decano**

**Sistema de Estudios de Posgrado**



**Dra. Yilcia López Quijada**

**Directora de Tesis**



**Dr. Rodolfo Guzmán Cervantes**

**Asesor**



**Dra. Rosaura Conejo Cantillón**

**Asesora**



**Dra. Yetty Vargas Sánchez**

**Directora Programa de Posgrado en Anatomía Patológica**



**Cindy Montero Granados**

**Candidata**

## **Tabla de Contenido**

Dedicatoria .....	ii
Agradecimientos .....	iii
Hoja de aprobación .....	iv
Tabla de contenido .....	v
Resumen .....	xi
Lista de Cuadros .....	xiii
Lista de Tablas .....	xv
Lista de Figuras .....	xvi
Lista de abreviaturas .....	xviii
Introducción .....	1
CAPÍTULO I .....	3
1. Marco Contextual .....	4
1.1 Justificación .....	4
1.2 Objetivos .....	4
1.2.1 Objetivo General .....	4
1.2.2 Objetivos específicos .....	4
CAPÍTULO II .....	5
2. Marco Teórico.....	6
2.1 Embriología del riñón .....	6
2.2. Anatomía del riñón .....	6
2.3 Generalidades de las enfermedades renales .....	7

2.4 Generalidades de la biopsia renal .....	9
2.5 Enfermedades Sistémicas Autoinmunes .....	12
2.6 Lupus Eritematoso Sistémico .....	13
2.6.1 Definición y prevalencia .....	13
2.6.2 Historia de la enfermedad .....	13
2.6.3 Patogénesis y etiología .....	14
2.6.4 Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico .....	17
2.6.5 Pruebas de laboratorio .....	17
2.6.5.1 Exámenes de Autoanticuerpos .....	17
2.6.6 Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico .....	18
2.6.7 Generalidades de las manifestaciones sistémicas .....	19
2.6.7.1 Manifestaciones musculoesqueléticas .....	19
2.6.7.2 Manifestaciones cutáneas .....	19
2.6.7.3 Manifestaciones renales .....	20
2.6.7.4 Manifestaciones del sistema nervioso central .....	21
2.6.7.5 Oclusiones vasculares .....	21
2.6.7.6 Manifestaciones pulmonares .....	21
2.6.7.7 Manifestaciones cardíacas .....	22
2.6.7.8 Manifestaciones hematológicas .....	22
2.6.7.9 Manifestaciones gastrointestinales .....	22
2.6.7.10 Manifestaciones oculares .....	23
2.6.8 Pronóstico y supervivencia del Lupus Eritematoso Sistémico .....	23

2.6.9 Tratamiento del Lupus Eritematosos Sistémico .....	23
2.7 Nefritis Lúpica .....	25
2.7.1 Etiología y patogenia de la Nefritis Lúpica .....	25
2.7.2 Presentación clínica de la Nefritis Lúpica .....	27
2.7.3 Rol de la biopsia renal .....	28
2.7.4 Hallazgos macroscópicos .....	29
2.7.5 Espectro de los hallazgos patológicos en la biopsia renal.....	29
2.7.6 Clasificación de la Nefritis Lúpica .....	31
2.7.6.1 Clase I Nefritis Lúpica Mínima Mesangial .....	32
2.7.6.2 Clase II Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa .....	33
2.7.6.3 Clase III Nefritis Lúpica Proliferativa Focal .....	33
2.7.6.4 Clase IV Nefritis Lúpica Proliferativa Difusa .....	35
2.7.6.5 Clase V Nefritis Lúpica Membranosa .....	36
2.7.6.6 Clase VI Nefritis Lúpica Esclerosante Avanzada .....	38
2.7.7 Índice de actividad y cronicidad de la Nefritis lúpica .....	38
2.7.8 Otros hallazgos patológicos encontrados en la biopsia renal de pacientes con LES .....	40
2.7.8.1 Lesiones tubulointersticiales .....	40
2.7.8.2 Lesiones vasculares .....	40
2.7.8.3 Aterosclerosis y arterioesclerosis .....	41
2.7.8.4 Vasculopatía lúpica .....	41
2.7.8.5 Arteritis necrotizante .....	41

2.7.8.6	Microangiopatía trombótica .....	42
2.7.8.7	Depósitos inmunes vasculares no complicados.....	42
2.7.9	Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido .....	42
2.7.9.1	Manifestaciones clínicas de la Nefropatía de Anticuerpo Antifosfolípido .....	43
2.7.9.2	Hallazgos de la biopsia en la Nefropatía de Anticuerpo Antifosfolípido .....	43
2.7.10	Tratamiento de la enfermedad renal por lupus .....	43
2.7.10.1	Manejo de la Nefritis Lúpica Proliferativa .....	44
2.7.10.2	Manejo de la Nefritis Membranosa .....	45
2.7.11	Curso clínico y pronóstico de la Nefritis Lúpica .....	46
2.7.11.1	Diálisis y Trasplante en la Nefritis Lúpica .....	46
2.7.12	Otras manifestaciones renales del Lupus Eritematoso Sistémico .....	47
2.7.12.1	Nefritis No Lúpica .....	47
2.7.12.2	Nefritis Lúpica Silente .....	48
2.7.12.3	Lupus Eritematosos Sistémico por Medicamentos .....	49
2.7.12.4	Nefritis Lúpica Asociada a Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) .....	50
2.8	Referencia Contextual .....	51
2.8.1	Aspectos Internacionales del Lupus Eritematoso Sistémico .....	51
2.8.2	Aspectos Nacionales del Lupus Eritematoso Sistémico .....	52
CAPITULO III	.....	54

3. Marco Metodológico .....	55
3.1 Tipo de estudio .....	55
3.2 Materiales y métodos .....	55
3.2.1 Características de los pacientes .....	56
3.2.2 Métodos estadísticos utilizados .....	56
3.2.3 Procesamiento de datos .....	56
3.2.4 Análisis de los datos .....	56
3.3 Alcances y Limitaciones .....	57
CAPITULO IV .....	58
4. Resultados .....	59
4.1 Presentación de Resultados .....	59
CAPITULO V .....	63
5. Análisis y Discusión .....	64
CAPITULO VI .....	71
6. Conclusiones y Recomendaciones .....	72
6.1 Conclusiones .....	72
6.2 Recomendaciones .....	74
BIBLIOGRAFIA.....	75
Anexos .....	80
Anexo 1 Cuadros .....	81
Anexo 2 Tablas .....	95
Anexo 3 Figuras .....	101

Anexo 4 Hoja de recolección de datos ..... 119

## **Resumen**

De los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico entre el 50% al 75% presentarán Nefritis lúpica. La afectación renal puede llevar a la insuficiencia renal y esto a la muerte.

El objetivo de este trabajo de investigación es caracterizar a la población con nefritis lúpica sometidos a biopsia renal de enero del 2010 a diciembre del 2014 en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Se determina la epidemiología de los pacientes, la clínica (resultados de laboratorio) histología y terapéutica. Se analiza en total 41 expedientes y reportes de patología de la biopsia renal. Se determina que el 78% son del sexo femenino y 22% de sexo masculino. El promedio general para la edad, en ambos sexos es de 29.6 años.

La Clase histológica más frecuente es la Clase IV en el 39.0% y la menos frecuente es la Clase I en un 2.4% El índice de actividad histológico más frecuente es 5 en el 14.6% y el índice de cronicidad histológico más frecuente es 2 en un 31.7%. Los anticuerpos en inmunofluorescencia que evidencian mayor frecuencia de positividad son IgM, y C1q en 73.2%, y la de menor positividad es lambda en el 24.4%.

Los cilindros hemáticos en la orina están ausentes en el 80.5%. El promedio de proteinuria es de 1702.8 mg / 24 horas, la hematuria de 344.7 eritrocitos / campo de alto poder, la creatinina de 1.2 mg/dL con un aclaramiento endógeno de creatinina medio de 101.1 ml/min. El Anti-DNA medio es de 103.2 U/mL.

El medicamento más utilizado en un 85.4% es prednisolona, y el menos utilizado es la ciclofosfamida en el 9.8%. La metilprednisolona no se indica en ningún paciente.

Este estudio pretende conocer mejor a la población con nefritis lúpica y a la vez estimular futuros estudios para beneficio de los pacientes.

## **Abstract**

From 50% to 75% of patients with Systemic Lupus Erythematosus will present Lupus Nephritis. Renal involvement may lead to renal failure and death.

The purpose of this research is to characterize the lupus nephritis population subjected to renal biopsy from January 2010 to December 2014 at the Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital. The patient's epidemiology and clinical histology and therapeutic clinical lab results are determined. A total of 41 renal biopsy pathology files and reports were analyzed. 78.0% are female and 22% are male. The general average age in both genders is 29.6 years.

The most frequent histology class is Class IV in 39.0% and the least frequent is Class I in 2.4%. The most frequent activity index is 5 in 14.6%, and the most frequent chronicity index is 2 in 31.7%. The most frequent immunofluorescence antibodies positivity are IgM, and C1q in 73.2% and lowest lambda positive in 24.4%.

Urinary erythrocyte casts are absent in 80.5%. The average proteinuria is 1702.8 mg/ 24 hours, average hematuria is 344.7 erythrocytes / high power field, average serum creatinine is 1.2 mg/dL with an average endogenous creatinine clearance mean of 101.1 ml/min. The anti-DNA mean is 103.2 U/mL.

The most commonly used medication is prednisolone with 85.4%, and the least used medication is cyclophosphamide with 9.8%. Methylprednisolone was not indicated for any patient.

This study has the intention of learning more about the population with Lupus Nephritis and to stimulate future studies that will benefit patients.

<b>Lista de Cuadros</b> .....	81
<b>Cuadro #1:</b> Índice de actividad y cronicidad en Nefritis lúpica .....	82
<b>Cuadro #2:</b> Características generales de pacientes con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	83
<b>Cuadro #3:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según histología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	84
<b>Cuadro #4:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	85
<b>Cuadro #5:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	86
<b>Cuadro #6:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según resultados de Inmunofluorescencia del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	87
<b>Cuadro #7:</b> Determinaciones Inmunofluorescencia en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010 - 2014 .....	88
<b>Cuadro #8:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según presencia de cilindros hemático en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	89
<b>Cuadro #9:</b> Determinaciones de laboratorio en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	90
<b>Cuadro #10:</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según tratamiento del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	91

**Cuadro #11:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014..... 92

**Cuadro #12:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 ..... 93

**Cuadro #13:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 ..... 94

<b>Lista de Tablas:</b> .....	95
<b>Tabla #1</b> Criterios Diagnósticos de Lupus Eritematosos Sistémico .....	96
<b>Tabla #2</b> Clasificación de la Nefritis lúpica 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RSP) .....	99

<b>Lista de figuras</b> .....	101
<b>Figura #1</b> Anatomía del riñón .....	102
<b>Figura #2</b> Hiper celularidad endocapilar con asas de alambre .....	103
<b>Figura #3</b> Depósitos inmunes en mesangio y subendoteliales en Microscopía Electrónica .....	104
<b>Figura #4</b> Depósitos subendoteliales en patrón huella digital en Microscopía Electrónica .....	105
<b>Figura #5</b> Partículas tubuloreticulares en las células endoteliales en Microscopía Electrónica .....	106
<b>Figura #6</b> Clases de Nefritis Lúpica .....	107
<b>Figura #7:</b> Distribución de pacientes según sexo con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014.....	109
<b>Figura #8:</b> Distribución de pacientes según Clase histológica de nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014.....	110
<b>Figura #9</b> Distribución de pacientes según Clase histológica combinada de nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	111
<b>Figura #10</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	112
<b>Figura #11</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	113
<b>Figura #12</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010- 2014 .....	114
<b>Figura #13</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según tratamiento del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014.....	115

<b>Figura #14</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014.....	116
<b>Figura #15</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014.....	117
<b>Figura #16</b> Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológico y presencia de cilindros del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014 .....	118

## **Lista de Abreviaturas**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ANA:** Anticuerpos antinucleares

**Anti- ds ADN:** Anticuerpos de doble cadena de ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**GN:** Glomerulonefritis

**HLA:** (inglés) Human leukocyte antigens: Antígeno leucocítico humano

**IF:** Inmunofluorescencia

**IL:** Interleucinas

**ISN/RSP:** (inglés) International Society of Nephrology / Renal Pathology Society: Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de patología renal.

**LA:** Anticoagulante lúpico

**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico

**ME:** Microscopía Electrónica

**Mg:** Miligramos

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TGF- $\beta$ :** (inglés) Transforming growth factor beta: Factor de crecimiento transformante beta

**TNFs:** (inglés) Tumor Necrosis Factor: Factor de Necrosis tumoral

**TNF- $\alpha$ :** (inglés) Tumor Necrosis Factor alpha: Factor de necrosis tumoral alfa

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**Wire loop:** (inglés): Asas de alambre

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica, que puede lesionar distintos órganos y sistemas del organismo humano. Se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares (25). La etiología es desconocida y dentro de las principales manifestaciones clínicas están: la presencia de fiebre, cansancio, malestar general, y dependiendo del órgano lesionado pueden afectarse la piel, mucosas, articulaciones, riñones, cerebro, serosas como pleura y pericardio, pulmones, corazón, el sistema hematopoyético y el tracto gastrointestinal (1).

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo debido a su patogenia, no existe una prueba única para su diagnóstico. Su diagnóstico se lleva a cabo por la clínica, según criterios ya establecidos, exámenes de laboratorio, entre ellos, la presencia de anticuerpos anti nucleares (ANA presentes en más del 95% de los pacientes) los anticuerpos anti DNA bicatenario (anti-DNAn) el cual se relaciona con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis. Otros anticuerpos son, anti-Sm, anti-Ro, y anti-La (40).

El examen rutinario de orina es fundamental para vigilar la aparición de nefritis lúpica (por la presencia de hematuria, leucocituria, cilindros hemáticos, y grados variables de proteinuria). Los exámenes de sangre de creatinina, complemento C3, C4 y Anti-DNA son fundamentales como parte del control una vez ya establecido el compromiso renal por esta enfermedad (40).

Los riñones se ven involucrados en el 50 al 75% de los pacientes que padecen la enfermedad .(1) La afectación renal puede llevar a la insuficiencia renal y esto a la muerte. Las principales causas de muerte en los primeros años de enfermedad están relacionadas con la afectación renal, cardiovascular, del sistema nervioso central e infecciones, debido a la inmunosupresión (25).

La toma de la biopsia renal por aguja en pacientes con lupus se realiza con indicaciones específicas y solo en caso en que pueda llevar a algún cambio en la terapéutica del paciente. Algunos de los medicamentos más utilizados en esta condición son: micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina y prednisolona entre otros. (25)

A pesar de la gran utilidad diagnóstica de la biopsia renal, en ocasiones no se realiza de forma protocolaria, y los pacientes están en mayor riesgo de que no se les diagnostique alteraciones renales a tiempo y presentar daño progresivo e irreversible en la función renal (2).

La Organización Mundial de la Salud en el año 1974, propuso la clasificación para la Nefritis lúpica según la histología renal. Dicha clasificación ha presentado modificaciones, la actualización más reciente fue en el año 2004, dada por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/ RPS). (63, 39)

La clasificación histológica se describe como: en Clase I Nefritis Lúpica con mínimo cambio mesangial, Clase II Nefritis Lúpica con proliferación Mesangial, Clase II Nefritis Lúpica con proliferación Focal, Clase IV Nefritis lúpica con proliferación difusa, Clase V Nefritis lúpica Membranosa y Clase VI Nefritis lúpica avanzada con esclerosis global (63).

En México en el 2014 se realizó una publicación de los predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica, utilizando parámetros como la edad, proteinuria, niveles de creatinina y complemento C3. Los niveles de C3 y C4 indican además el grado de actividad de la enfermedad, pacientes con la enfermedad activa tienden a tener niveles de complemento de C3 y C4 bajos en comparación con los pacientes con nefritis lúpica inactiva (40).

**CAPÍTULO I**  
**MARCO CONTEXTUAL**

## **CAPÍTULO I**

### **1.Marco Contextual:**

#### **1.1 Justificación**

El objetivo del estudio es caracterizar a la población con nefritis lúpica que fueron sometidos a biopsia renal durante 5 años (de enero del 2010 a diciembre del 2014) del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Determinar la epidemiología de los pacientes, la clínica, histología y terapéutica. Con esto se intentará proveer información nacional para el mejor conocimiento de los pacientes con nefritis lúpica.

#### **1.2 Objetivos**

##### **1.2.1 Objetivo general**

Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con nefritis lúpica: caracterización clínica, histológica y abordaje terapéutico.

##### **1.2.2 Objetivos específicos**

1. Caracterizar a la población de acuerdo a las principales variables sociodemográficas y condición de salud
2. Describir las características clínicas e histológicas de los pacientes.
3. Describir el abordaje terapéutico de la población en estudio.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## CAPÍTULO II

### 2. Marco teórico

#### 2.1 Embriología del riñón

El riñón es una estructura encargada de diversas funciones, como lo son la excreción de productos de desecho, la regulación de los fluidos del cuerpo y el balance de solutos, la regulación de la presión arterial, la secreción de hormonas entre otras funciones. (46)

Durante la vida intrauterina hay tres sistemas renales sobrepuestos: los pronefros, mesonefros y metanefros. El primero de los sistemas es rudimentario no funcional, el segundo es funcional, pero de un periodo corto y el tercero, el metanefro es la forma permanente de los riñones. Este aparece en la quinta semana de gestación y las unidades excretoras se desarrollan del mesodermo metanéfrico. Los riñones son funcionales a partir de la duodécima semana. (46, 58)

#### 2.2 Anatomía del riñón

Los riñones se encuentran en el retroperitoneo dentro del espacio perirrenal. Se extienden desde la doceava vertebra torácica hasta la tercera vértebra lumbar. En los adultos el peso promedio es de 115 a 170 gramos y miden 12 cm de longitud, 6cm de ancho y 2.5cm de grosor. (32, 66)

Cada riñón presenta una superficie lateral convexa y una superficie medial cóncava donde está el hilio, a través de él entran los nervios, sale el uréter y entran y salen los vasos sanguíneos y linfáticos. Ambas superficies están recubiertas por una fina cápsula fibrosa. (3, 46,66)

Dentro de hilio, la porción superior del uréter se expande en la pelvis renal y se divide en dos o tres cálices mayores, estos se ramifican y forman los cálices menores. El área alrededor de la pelvis renal y los cálices contienen tejido adiposo. El parénquima renal tiene una corteza renal exterior, y en la parte interior presenta la médula renal. La médula presenta de 8 a 15 estructuras de forma cónica llamadas

pirámides, entre ellas hay extensión de la corteza formando las columnas renales. Las bases de las pirámides están hacia la corteza (unión corticomedular) y la punta de cada pirámide se dirige hacia la médula, y se les llama papilas renales, las cuales se proyectan hacia los cálices menores. Cada pirámide con su tejido cortical, se llaman lóbulos renales. (8, 3) (Ver Anexo 3, figura #1)

Los riñones contienen entre una y cuatro millones de unidades funcionales llamadas nefronas. Las principales divisiones de las nefronas son: el corpúsculo renal, el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector. Varios túbulos de varias nefronas se conectan y emerge los conductos colectores, estos convergen a la papila renal, llevando la orina a los cálices menores. (3)

Cada riñón esta irrigado por una arteria renal originada de la aorta abdominal. En el hilio renal o antes se divide en cinco arterias segmentarias. La última ramificación de la arteria segmentaria en el seno renal es la arteria lobular, esta se divide antes de alcanzar el parénquima en arterias interlobulares, penetran en el tejido renal alrededor de las papilas y avanza por las papilas y continua hacia la periferia por las columnas renales. A la altura de las bases de las pirámides, se divide en dos arterias arciformes, de estas nacen los vasos que irrigan la corteza y la médula. Numerosas arterias interlobulillares de dirigen radialmente a lo largo de la corteza renal, dan origen a la arteriola aferente del glomérulo. Del ovillo glomerular sale la arteriola eferente, a partir de la cual se forma la red capilar peritubular. La médula se irriga a partir de las arteriolas rectas, las cuales nacen de las arterias arciformes o de las arteriolas eferentes. (20)

### **2.3 Generalidades de las Enfermedades Renales**

Las enfermedades renales se pueden categorizar por el sitio de la lesión (Glomerulopatías, enfermedades tubulointersticiales) o por los factores que han llevado a la enfermedad renal (inmunológicos, metabólicos, infecciosos, hemodinámicos, tóxicos, etc). (23)

Las enfermedades glomerulares pueden categorizarse de acuerdo a la presentación clínica, algunas se presentan con proteinuria importante mientras que otras pueden presentarse con proteinuria asociada a hematuria. (23)

Las Glomerulonefritis crónicas son una condición que resulta de un daño prolongado al glomérulo y adicionalmente otros compartimientos del riñón se van dañando. Por ejemplo, la falla renal glomerular debido a esclerosis global de los glomérulos lleva a una disminución del flujo sanguíneo del riñón, lo cual es un detonante para liberar renina, llevando a la hipertensión. La hipertensión causa aterosclerosis hialina con daño de los vasos sanguíneos resultando en un adelgazamiento de la corteza renal y en atrofia tubular. (38)

Según el consenso del 2015 para el reporte patológico de las Glomerulonefritis, (GN) de la Clínica Mayo y la Sociedad de Patología Renal, se menciona que las GN se pueden dividir según su patogénesis en cinco clases: GN mediada por complejos inmunes, GN pauci-inmune, GN por anticuerpos anti membrana basal glomerular, GN por inmunoglobulinas monoclonales y la Glomerulopatía por C3. (56)

La nefritis lúpica está incluida en el grupo de las GN mediadas por complejos inmunes, junto con la nefropatía por IgA, vasculitis por IgA, GN relacionada con procesos infecciosos y la GN fibrilar con depósitos de inmunoglobulinas policlonales. (56)

En el grupo de las GN pauci-inmune se encuentran las GN MPO-ANCA, GN proteinasa 3 - ANCA y GN ANCA negativo. En el grupo de GN por anticuerpos anti membrana basal glomerular, está integrado solo por esta entidad. (56)

Se incluyen como GN por inmunoglobulinas monoclonales: las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, GN proliferativa con depósitos de inmunoglobulinas monoclonales, la glomerulopatía inmunotactoide y la GN fibrilar con depósitos de inmunoglobulinas monoclonales. (56)

El grupo de la glomerulopatía por C3 se compone por: glomerulopatía por C3 y enfermedad de depósitos densos. (56)

## 2.4 Generalidades de la Biopsia Renal

La primera biopsia renal se realizó en 1901 en la ciudad de Nueva York, luego se realizó en otros lugares como Toronto, Liverpool y Glasgow. Posteriormente en la década de los años ochenta se inició la toma de biopsia renal por aguja guiada por ultrasonido con la utilización de un instrumento tipo pistola, fue fácilmente aceptado debido a que presentaba menor riesgo de laceración renal y menos dolor para el paciente. (61)

La toma de biopsia de riñón nativo se toma con el paciente en posición de pronación y la del riñón trasplantado el paciente se encuentra en supinación. El ultrasonido es utilizado para visualizar la zona de toma de biopsia, siendo el polo inferior del riñón nativo izquierdo, el sitio de mejor visualización y accesibilidad para la toma de biopsia. Seguido de la aplicación de anestesia local, con una lanceta u hoja de bisturí se realiza una pequeña cortadura superficial en la piel y se inserta la aguja usando en tiempo real la guía visual del ultrasonido, tratando siempre de obtener tejido de la corteza renal (61)

La cantidad de cilindros obtenidos varía, usualmente son dos o tres, para algunos el máximo es cinco. La pistola de biopsia puede tener distintos calibres de aguja, generalmente el grosor de las agujas va de aguja 14 a 18, pudiendo variar el diámetro interno desde 300 $\mu$ m a 1000 $\mu$ m. (61)

La preparación y manipulación adecuada del tejido renal es muy importante para que el patólogo pueda evaluar la biopsia renal con las distintas técnicas empleadas: microscopía de luz, inmunofluorescencia, y microscopía electrónica para así proveer un diagnóstico preciso. La separación del material de biopsia para las distintas técnicas mencionadas anteriormente se debe realizar de forma óptima. Con el tejido en fresco un observador entrenado verifica la presencia de glomérulos en la muestra por medio del microscopio y así secciona distintas partes del material para cada técnica requerida. (61, 60)

Estos mismos estudios se pueden realizar de igual forma en tejido de autopsia. La inmunofluorescencia se ha utilizado en enfermedades renales con depósitos anormales de inmunoglobulinas. El prosector debe de anticipar la necesidad de estos estudios para tomar muestras en fresco, no fijadas aún, para su posterior análisis. (44, 18)

La muestra debe ser manipulada con cuidado, utilizando palitos de madera y hojas de bisturí sin presionar o aplastar el tejido. La división de la muestra se hace en tres partes para la microscopía de luz, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica. Si se cuenta con dos cilindros la mitad de cada uno se designa para microscopía de luz, una mitad para IF y la otra mitad para ME. Si se cuenta con solo un cilindro, las partes finales son para ME y el resto se divide para microscopía de luz e IF. (12, 61, 60)

La muestra para microscopía de luz se fija en formalina buferizada al 10%, se incluye en parafina y se realizan cortes de 2-3  $\mu\text{m}$ , con múltiples niveles. Además de la hematoxilina y eosina se realizan como tinciones de rutina el ácido peryódico de Schiff, tricrómico y tinción de plata. Para IF se realiza una congelación rápida del tejido en criostato o nitrógeno líquido, los cortes se realizan a 3-4  $\mu\text{m}$  y se realizan tinciones para Inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, Kappa, lambda, C1q, C3, fibrinógeno y albúmina, además de C4d en biopsias por trasplante. Para la ME se fija en glutaraldehído al 2-3% o paraformaldehído al 1-4% se tiñe con azul de toluidina y se hacen secciones de 1  $\mu\text{m}$ . (12, 61, 60)

En el caso del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, se cuenta con un grupo interdisciplinario para la toma, traslado, procesamiento y análisis de las biopsias por aguja gruesa de riñón. Desde el momento que el médico tratante decide que algún paciente requiere la toma de biopsia, se llenan dos documentos, el consentimiento informado, el cual queda resguardado en el expediente del paciente y una hoja de biopsia renal, donde se incluyen datos de laboratorio, resumen de la historia clínica y el motivo de la biopsia. Esta hoja se mantiene en un portafolio en el Servicio de

Nefrología, el cual es llevado al servicio de Patología todas las semanas para la clínica de biopsias renales, realizada una vez por semana en Patología.

Una vez que se coordina la toma de biopsia y el paciente llega al servicio de Radiología, ahí hay dos médicos encargados de las tomas de las biopsias, se comunican con el personal que integra el grupo de biopsia renal de patología para que se dirijan a Radiología antes de iniciar el procedimiento, esto con el fin de disminuir el tiempo de espera y recibir la muestra lo más fresca posible para su adecuado procesamiento.

Por lo general el radiólogo toma dos muestras, una la coloca en un frasco y se fija en formalina buferizada al 10%, para la microscopía de luz y la otra muestra se coloca en otro frasco por aparte con suero fisiológico para realizar IF. Debido a distintas razones como el que no se cuenta con microscopía electrónica y no hay técnicos entrenados ni patólogos disponibles siempre para analizar y seccionar la biopsia en fresco, no se realizan cortes del tejido, si no que se incluye cada cilindro en su totalidad.

Se realizan las tinciones de rutina, al grosor de corte estandarizado, siempre varios niveles en cada lámina y finalmente las láminas son entregadas al patólogo especialista en nefropatología. En el caso de los pacientes con sospecha de poliomavirus, tienen la evaluación de la citología urinaria por parte del servicio de Patología.

La biopsia renal se realiza por varias razones, entre ellas está la de monitorizar el estado de los injertos o trasplantes renales, para el diagnóstico de masas renales y el diagnóstico de enfermedades renales. (32)

La biopsia renal es quizás el mejor ejemplo de un espécimen que un patólogo no puede diagnosticar sin la información clínica. La biopsia renal es una porción diminuta que se analiza de un riñón, por lo que puede no ser representativo. Las principales indicaciones para la toma de una biopsia renal son: Síndrome Nefrótico,

falla renal aguda, falla renal crónica, hematuria y proteinuria asintomática, o la combinación de estas. (2)

Algunas de las posibles complicaciones por la toma de la biopsia renal son: hematoma perirrenal y hematuria macroscópica o microscópica. La pérdida del riñón y la muerte son extremadamente infrecuentes. (13, 61)

## **2.5 Enfermedades Sistémicas Autoinmunes**

Las enfermedades Sistémicas Autoinmunes son síndromes clínicos que ocurren en la ausencia de influencias exógenas y se mantienen a lo largo de la vida del paciente. Están mediadas por reacciones inmunológicas celulares o humorales. (52)

Un cuerpo normal no reacciona contra sus propios tejidos, sin embargo, hay varios mecanismos que pueden comprometer esta tolerancia autoinmune, haciendo que el tejido endógeno actúe como patógeno. (52, 42)

Entre este grupo de enfermedades están: la esclerosis sistémica progresiva, la dermatomiositis, Síndrome de Goodpasture, Granulomatosis de Wegener, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren y quizás uno de los más frecuentes, el Lupus Eritematoso Sistémico. (52)

Las enfermedades por hipersensibilidad pueden clasificarse de acuerdo a las bases de los mecanismos inmunológicos que media la enfermedad. La patogénesis del lupus eritematoso sistémico está basada en los tipos de hipersensibilidad III o Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes. (42)

La Hipersensibilidad tipo III presenta anticuerpos IgG e IgM unidos en la circulación y complejos antígenos – anticuerpo depositados en los tejidos los cuales inducen a la inflamación. Los leucocitos (neutrófilos y monocitos) reclutados producen daño en el tejido y liberan enzimas lisosomales que generan tóxicos y radicales libres. (42)

## **2.6 Lupus Eritematosos Sistémico**

### **2.6.1 Definición y Prevalencia**

Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune en la que los órganos y células son sometidas a daño, inicialmente está mediada por autoanticuerpos y complejos inmunes. En la mayoría de los pacientes los autoanticuerpos están presentes por varios años antes de que aparezcan los síntomas. El 90% van a ser mujeres en edad reproductiva. Afecta adultos al igual que a niños entre 16 a 30 años principalmente, es poco común en menores de 10 años y muy raro en menores de 5 años. (37, 53)

La prevalencia en países como Estados Unidos es de 20 a 150 por cada 100,000 mujeres. La prevalencia aumenta en mujeres afroamericanas y afrocaribeñas, y la prevalencia es menor en hombres blancos. (37)

### **2.6.2 Historia de la enfermedad**

Las manifestaciones cutáneas fueron las primeras en ser identificadas, desde el siglo 13 (año 1230) en unos escritos de medicina por Rogerius y Paracelsus, proponían el término en latín *lupus*, que significa lobo, para describir las lesiones eritematosas ulcerativas que afectaban la piel de los pómulos. Sin embargo, en los tratados legendarios del lupus vulgar, estas lesiones fueron llamadas *herpes esthiomenos*, por Hipócrates en el siglo cuarto. (35)

Cazenave y Schedel fueron los primeros que describieron el lupus discoide eritematoso en 1838, refiriéndose a la lesión cutánea en mariposa bilateral en las mejillas y con un puente nasal. Hasta principios del siglo 20 esta manifestación es realmente valorada en pacientes con lupus. (35)

William Osler en sus publicaciones de 1895 a 1903, se le acredita en ser el primero en sintetizar las diversas manifestaciones viscerales de esta entidad, incluyendo características como “crisis gastrointestinales, endocarditis, pericarditis, nefritis aguda, y hemorragia de las superficies mucosas, en escritos posteriores, Osler

enfaticó en la presencia de artritis no deformante, manifestaciones pulmonares y del Sistema Nervioso Central. Mencionó, además, la variabilidad de los síntomas, las remisiones y recaídas. (35)

Fue Baehr quien describió las características histológicas de GN, mencionando que los hallazgos proliferativos eran acompañados de alteraciones en “wire loop”, depósitos en forma de asas de alambre en las paredes de los capilares glomerulares. Uno de los eventos históricos más importantes se debe a Coons en 1951, quien con el uso de la inmunofluorescencia detectó la presencia de anticuerpos en estos pacientes. (35) (ver Anexo 3, figura# 2)

### **2.6.3 Patogénesis y Etiología**

La interacción entre los genes susceptibles y los factores ambientales, resultan en una respuesta inmune anormal, que varía de un paciente a otro. Las respuestas incluyen la activación de la inmunidad innata (células dendríticas, monocitos y macrófagos) por los complejos inmunes, por la activación anormal o disminuida de las vías de la inmunidad adaptativa celular (linfocitos maduros T y B), por la regulación inefectiva de células T CD4 y CD8, las células B, las células supresoras de derivación mieloide y la reducción en el aclaramiento de complejos inmunes y células apoptóticas. Se han reportado defectos de señalización en las células T de los pacientes con lupus, dentro de los defectos moleculares están, el aumento de la respuesta del calcio y la deficiencia de la actividad de la fosfatasa CD45, entre otras alteraciones. (37, 15)

Los autoantígenos (proteína de ácido desoxirribonucleico, ADN nucleosomal, proteína ácido ribonucleico ARN en Sm, Ro y La, fosfolípidos) son reconocidos por el sistema inmune en la superficie de las células apoptóticas, así los autoantígenos, los autoanticuerpos y los complejos inmunes persisten por periodos prolongados de tiempo, permitiendo que se desarrolle la inflamación y la enfermedad. (37)

La activación de la inmunidad celular, se acompaña por el aumento de la secreción de interferonas proinflamatorio tipo 1 y 2 (IFNs) por el factor de necrosis

tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 17 (IL) y las citocinas estimuladoras de maduración y supervivencia de linfocitos B BLyS/BAFF (del inglés: B lymphocyte stimulator / B-cell activating factor: Citocinas estimuladoras de maduración y supervivencia de linfocitos B) y I IL-10. La autorregulación de los genes inducida por los IFNs es una firma genética en las células sanguíneas periféricas presente en 50-60% de los pacientes con LES. (37)

La producción disminuida de algunas citocinas también contribuye al LES, las células T y las células Natural Killer (células asesinas o células nulas) no producen suficiente IL-2 y transforman el factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) que induce y mantiene la regulación de las células T CD4 y CD8. Posteriormente se liberarán citocinas, quimosinas, péptidos vasoactivos, enzimas proteolíticas y oxidantes, esto resulta en una activación de células de múltiples tejidos (células endoteliales, macrófagos, células mesangiales, podocitos y células epiteliales tubulares renales) provocando inflamación crónica, se acumulan factores de crecimiento, oxidación crónica contribuyendo a un daño irreversible del tejido, incluyendo fibrosis, esclerosis en los glomérulos, arterias, pulmones y otros tejidos. (37)

El LES es una enfermedad multigenética. Se han relacionado deficiencias homocigotas en componentes tempranos del complemento (C1q, C2, C4) y una mutación en TREX1 en el cromosoma X. Se ha encontrado predisposición en pacientes que presentan el Antígeno leucocítico humano (HLA) tipo DR4. (35, 37)

La predisposición genética influye en el desarrollo del LES, pocos casos son por la deficiencia o alteración de un solo gen, generalmente es el resultado de defectos en varios genes. Algunos genes polimórficos contribuyen a varias enfermedades autoinmunes, como STAT4 y CTLA4, estos influyen en la respuesta inmune tanto en el ambiente interno como externo, si estas respuestas son muy grandes, prolongadas o inadecuadas, resultará la enfermedad autoinmune. (37, 15)

Se ha demostrado que genes como TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 y la IL 10 están asociados con un mayor riesgo para desarrollar LES. Sin embargo, de los loci

identificados hasta el momento solo el 15% pueden explicar la heredabilidad de los pacientes con lupus. (15)

El género femenino en muchas especies mamíferas tiene una respuesta de anticuerpos mayor que la de los hombres. Las mujeres expuestas a los estrógenos de los gestágenos orales o terapias de reemplazo tienen un riesgo mayor a desarrollar LES. El estradiol se liga a los receptores de linfocitos T y B, aumentando la activación y supervivencia de estas células, así se favorece a la prolongación de la respuesta inmune. Genes como el TREX-1 en el cromosoma X, que tienen influencia en el LES, pueden jugar un papel importante en la predisposición por el género, posiblemente porque algunos genes en el segundo X en las mujeres no están en silencio. Personas con el Síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) tienen un aumento significativo de riesgo a desarrollar lupus. Los estrógenos son factores precipitantes del lupus mientras que los andrógenos son protectores. (37, 10)

Varios estímulos ambientales pueden influenciar esta enfermedad. La exposición a la luz ultravioleta puede provocar cuadros exacerbados de lupus en aproximadamente 70% de los pacientes. Algunas infecciones que inducen una respuesta inmune normal, que involucran células T y B y se reconocen como autoantígenos, estas células no están reguladas apropiadamente y se da la producción de anticuerpos. (37)

La mayoría de los pacientes con lupus, tienen autoanticuerpos 3 años antes del primer síntoma de la enfermedad. El Virus de Epstein-Barr puede ser un detonante infeccioso, en individuos susceptibles. Este virus contiene una secuencia de ácido desoxirribonucleico que imita la secuencia de la proteína /antígeno ARN de los espliceosomas humanos que usualmente se reconoce por autoanticuerpos en personas con LES. También el Citomegalovirus se ha visto asociado en la patogénesis (37, 49)

El fumar tabaco aumenta el riesgo 1.5 veces, la exposición ocupacional prolongada al sílice en 4.3 veces en mujeres afroamericanas. (37)

La dieta también se ha relacionado con la etiología y patogénesis, como lo es la vitamina D. En pacientes con lupus que tienen niveles bajos en vitamina D, se ha asociado con actividad de la enfermedad. Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados como el ácido graso omega-3 se ha asociado de forma favorable, al disminuir la respuesta inflamatoria de algunas citocinas. (49)

#### **2.6.4 Diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico**

El diagnóstico de LES se basa en las características de los hallazgos clínicos y los autoanticuerpos. Los criterios diagnósticos para la clasificación de pacientes con LES fue desarrollada por el Colegio Estadounidense de Reumatología con una publicación de una revisión completa en 1982 y fue actualizada en 1997. Los criterios de clasificación se enlistan en Anexo 2, tabla #1. Cualquier combinación de cuatro o más criterios, con al menos uno clínico y uno de la categoría inmunológica bien documentados, durante cualquier momento de la historia del paciente, indica la posibilidad de que el paciente tiene lupus, a menos que tenga otro autoanticuerpo presente. En muchos pacientes los criterios se acumulan con los años. (37, 26, 30)

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos durante el transcurso de la enfermedad. Títulos altos de anticuerpos IgG de ADN doble cadena y anticuerpos de antígeno Sm son también específicos para LES. La presencia de múltiples autoanticuerpos sin manifestaciones clínicas, no deberían considerarse lupus, a menos que sean personas con riesgos aumentados. (37)

#### **2.6.5 Pruebas de Laboratorio**

Los exámenes de laboratorio sirven para confirmar o descartar el diagnóstico de lupus.

##### **2.6.5.1 Exámenes de autoanticuerpos**

El autoanticuerpo más importante a detectar es el ANA, es positivo en más del 95% de los casos. Un 5% de la población en general pueden tener ANA positivo. Los lupus ANA negativos existen, pero son muy raros en adultos usualmente se asocian

a positividad de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-ADN). Los títulos altos de IgG de doble cadena DNA (anti- ds DNA) son específicos para LES, pueden estar positivos en un 30 al 80% de los pacientes, estos varían con el tiempo y en algunos pacientes tienden a aumentar en las crisis de la enfermedad, en casos de nefritis o vasculitis especialmente si hay disminución de los niveles del complemento C3 y C4. Los anticuerpos Sm usualmente no se correlacionan con actividad ni manifestaciones clínicas de la enfermedad. (37,19)

Los anticuerpos antifosfolípidos no son específicos de lupus, pero su presencia es parte de los criterios de clasificación de la enfermedad, pueden estar positivos en un 30-50% de los pacientes, además están asociados a un mayor riesgo de formación de coágulos venosos y arteriales, trombocitopenia y pérdidas fetales. (37,13)

Otros exámenes que miden los diferentes anticuerpos son: anticardiolipina en un 40-50% de los casos, anti B2 glicoporina y el anticoagulante de lupus. (37,13)

Los exámenes que se utilizan para las crisis o exacerbaciones de la enfermedad, incluye el uroanálisis para detectar hematuria y proteinuria, niveles de hemoglobina y plaquetas, niveles séricos de creatinina y albúmina. Otros marcadores que miden la actividad de la enfermedad son el complemento C3 y C4. (37)

La presencia de cilindros celulares en orina (sean eritrocíticos, de hemoglobina, etc) se considera una prueba importante debido a que su resultado se utiliza como apoyo diagnóstico, indica daño renal y sirve como control del seguimiento para los pacientes. Los cilindros son producto de un proceso inflamatorio y destrucción epitelial. Los cilindros granulares están presentes hasta en un 30% de los pacientes con lupus y los cilindros eritrocitarios en un 10%. (30, 10, 5)

### **2.6.6 Manifestaciones clínicas de Lupus eritematoso sistémico**

Una vez el diagnóstico hecho, es importante establecer la severidad, potencial de reversibilidad de la enfermedad, y estimar las posibles consecuencias de las intervenciones terapéuticas. (37)

### **2.6.7 Generalidades de las manifestaciones Sistémicas**

En el momento de su presentación, puede involucrar uno o varios órganos. La severidad varía de leve, intermedia a severa y fulminante. La mayoría de los pacientes, 85%, tienen su enfermedad activa o presentan exacerbaciones de su enfermedad una o dos veces al año, aun estando bajo tratamiento. Las remisiones completas permanentes (ausencias de síntomas sin tratamiento) son raras. (37)

Los síntomas sistémicos, como fatiga, fiebre de bajo grado y pérdida de peso son comunes. Los síntomas sistémicos severos, como fiebre, postración, pérdida de peso y anemia con o sin afectación de algún otro órgano específico, requieren terapia con glucocorticoides. (36, 37)

#### **2.6.7.1 Manifestaciones Musculosqueléticas**

La artritis y artralgia se presentan hasta en un 95% de los pacientes con LES. Los enfermos tienen poliartritis, variando de leve a incapacitante, caracterizada por inflamación del tejido blando, sensibilidad de las articulaciones y tendones, más comúnmente en manos, muñecas y rodillas. Las deformidades en manos y pies ocurren en un 10%. Las erosiones son raras de identificar en radiografía, pero por ultrasonido se detectan en casi la mitad de los pacientes. Algunos pacientes tienen artritis tipo reumatoide (“rhus”) pudiendo ser que tengan ambas enfermedades. (36, 37)

La miositis con elevación de niveles de creatinina quinasa, necrosis e inflamación del músculo en la biopsia puede ocurrir, aunque la mayoría solo tienen mialgias sin franca miositis. Los síntomas de enfermedad inflamatoria activa se deben de distinguir de efectos secundarios adverso de glucocorticoides o terapias antimalaria que reciban estos pacientes. (37)

#### **2.6.7.2 Manifestaciones cutáneas**

Las manifestaciones cutáneas ocurren en cerca el 75% de los pacientes con LES. La dermatitis lúpica puede ser clasificada como aguda, subaguda y crónica. El

Lupus discoide es la forma crónica más común de dermatitis lúpica. Solo 5% de los pacientes con lupus discoide tienen LES, aunque la mitad tienen ANA positivos, pero de los pacientes con lupus sistémico hasta 20% van a presentar lupus discoide. (37, 41)

La forma aguda más frecuente de erupción cutánea es por una fotosensibilidad, presentan un eritema escamoso, generalmente en la cara, principalmente en mejillas y nariz (erupción cutánea de mariposa) en orejas, barbilla, la "V" del cuello, pecho, espalda superior y superficies extensoras de los brazos. La forma cutánea subaguda consiste en parches descamativos rojos similares a psoriasis, estos pacientes son extremadamente fotosensibles y la mayoría tienen anticuerpos Ro (SS-A). La mayoría de las reacciones en la piel por fotosensibilidad, ocurren una semana después de la exposición y duran por semanas o meses. (36, 37, 41)

Otros tipos de erupción cutánea en pacientes con lupus son: la urticaria recurrente, la dermatitis tipo liquen plano, bulas y paniculitis (lupus profundo). (37)

El LES se ha asociado en algunas ocasiones a cáncer de piel no melanótico, como el carcinoma epidermoide, relacionándose como posible causa, la inflamación crónica sistémica. Por lo anterior, debe prestarse cuidado a las lesiones en piel sospechosas en estos pacientes. (11)

### **2.6.7.3 Manifestaciones renales**

La nefritis es la manifestación más seria del LES. La nefritis y las infecciones son causas de mortalidad en la primera década de la enfermedad. La nefritis es asintomática en la mayoría de pacientes, algunas tendencias sugieren que todo paciente con evidencia clínica de nefritis debería tener una biopsia renal, para guiar la terapia actual o para el manejo terapéutico en un futuro cercano. La manifestación predominante es la proteinuria. (37, 10)

#### **2.6.7.4 Manifestaciones del sistema nervioso central**

Hay muchas manifestaciones del sistema nervioso central y periférico en estos pacientes, siempre se debe hacer el cuestionamiento si se trata de un síntoma primario o de otra condición asociada, como una infección en pacientes inmunosuprimidos o si es un efecto secundario de las terapias recibidas. Una vez que se establezca que los síntomas se asocian al LES se debe determinar si la causa es por un proceso difuso que requiere inmunosupresión o por enfermedad vascular oclusiva y requiera anticoagulación. (37)

La manifestación difusa más común es la disfunción cognitiva, incluyendo las dificultades para la memoria y el razonamiento. Las cefaleas son comunes y si son muy agudas pueden indicar una crisis de la enfermedad. Las convulsiones requieren tratamiento tanto anticonvulsivante como inmunosupresor. En casos de psicosis se debe descartar que no sea una psicosis inducida por glucocorticoides (generalmente ocurre en las primeras semanas de terapia de prednisona a dosis mayores de 40mg por día). La mielopatía no es rara y tiende a ser incapacitante. (37)

#### **2.6.7.5 Oclusiones vasculares**

La prevalencia de eventos isquémicos o infartos está aumentada en pacientes con lupus, más aún si presentan anticuerpos antifosfolípidos, los cuales están asociados con hipercoagulabilidad y eventos trombóticos agudos. Además, los pacientes lúpicos asocian aceleración de la aterosclerosis, lo que se relaciona con infartos al miocardio. (37) El riesgo de eventos vasculares aumenta de tres a diez veces sobre todo en mujeres menores de 49 años. Con el tiempo puede ocurrir vasculitis asociados a oclusiones vasculares, requiriendo terapia anticoagulante e inmunosupresora. (66)

#### **2.6.7.6 Manifestaciones pulmonares**

La manifestación pulmonar más común es la pleuritis con o sin efusión pleural. Las efusiones pleurales tienden a ser pequeñas, respondiendo a antiinflamatorios no

esteroideos y si es más severo requieren un curso breve de glucocorticoides. Los infiltrados pulmonares ocurren como una manifestación de exacerbación de la enfermedad, y es difícil diferenciarlo de un infiltrado de etiología infecciosa en imágenes. (36, 37)

Las manifestaciones pulmonares potencialmente mortales incluyen inflamación intersticial que conducen a la fibrosis y hemorragia pulmonar. La neumonitis lúpica es muy rara y se caracteriza por enfermedad respiratoria aguda, fiebre, tos e infiltrados pulmonares y se asocia con una alta tasa de mortalidad. (36, 37)

#### **2.6.7.7 Manifestaciones cardíacas**

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente, responde a terapia antiinflamatoria y rara vez lleva a taponamiento. Las manifestaciones más serias son miocarditis y endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El compromiso endocárdico puede llevar a insuficiencias valvulares, principalmente de las válvulas mitral y aórtica. Los pacientes tienen un riesgo elevado a infartos, debido a la aterosclerosis acelerada, ya mencionada previamente, probablemente resultado del ataque inmune, inflamación crónica y el daño oxidativo crónico de las arterias. (37)

#### **2.6.7.8 Manifestaciones hematológicas**

La más frecuente es la anemia, usualmente normocítica normocrómica, reflejando la cronicidad de la enfermedad. Suele ser de grado moderado. Puede haber hemólisis de presentación rápida y severa, requiriendo altas dosis de terapia glucocorticoide, siendo efectiva. La leucopenia es común, hasta en un 50% de los pacientes, principalmente consiste en linfopenia y raramente predispone a infecciones. La trombocitopenia puede ser recurrente, pero si el conteo es mayor de 40.000/ $\mu$ L y no hay sangrado no requieren tratamiento. (37, 10)

#### **2.6.7.9 Manifestaciones gastrointestinales**

Nausea, vómitos y diarrea en caso de enfermedad en crisis. El dolor abdominal difuso puede ser provocado por peritonitis y/o por vasculitis intestinal. La pancreatitis

es infrecuente y se asocia con actividad del lupus en otro órgano. En la actividad de la enfermedad pueden tener elevación sérica de Aspartato Aminotransferasa y de Aspartato Alaninotransferasa. (36, 37)

#### **2.6.7.10 Manifestaciones oculares**

El Síndrome de Sjögren y la conjuntivitis no específica son comunes en LES y sin afectar la visión. Sin embargo, en casos de vasculitis retiniana y en la neuritis óptica sí puede desencadenar en ceguera de días a semanas. Se recomienda inmunosupresión agresiva. Dentro de las complicaciones de los glucocorticoides sistémicos e intraorbitales se mencionan las cataratas y el Glaucoma. (37)

#### **2.6.8 Pronóstico y supervivencia del Lupus eritematoso sistémico**

La supervivencia del LES en Estados Unidos, Canadá, Europa y China es del 95% a los 5 años, del 90% a los 10 años y del 78% a los 20 años. Los afroamericanos e hispanos americanos con herencia de mestizos tienen peor pronóstico que los blancos. (37) El pobre diagnóstico también se ha asociado con niveles altos de creatinina, mayores de 1.4 mg/dL, hipertensión, Síndrome Nefrótico, anemia, hipoalbuminemia, hipocomplementemia, anticuerpos antifosfolípidos y género masculino. (35, 66)

#### **2.6.9 Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico**

El LES al ser una enfermedad heterogénea y multisistémica, se manifiesta de forma única en cada paciente por lo que el tratamiento debe ser individualizado dependiendo el tipo y severidad del órgano afectado. Existen guías de tratamiento. Como base en la terapéutica en cualquier tipo de lupus, se deben incluir modificaciones en el estilo de vida; incluir ejercicio regular, suficiente reposo, dieta saludable, cese del fumado y crucial la protección a la exposición solar. (36)

Los pacientes con LES tienen un riesgo incrementado de aterosclerosis temprana, y subsecuentemente hipertensión e hiperlipidemia. Casi igual de importante que la terapia inmunosupresora es el tratar las comorbilidades en estos pacientes, como

las infecciones, aterosclerosis, hipertensión, dislipidemia, diabetes y osteoporosis, entre otras enfermedades. (36, 41)

El tratamiento preventivo del cuidado de los huesos con vitamina D, calcio y de ser necesario bifosfonatos, es importante para evitar una osteoporosis inducida por los glucocorticoides. Algunos estudios sugieren que estos pacientes tienen un riesgo mayor a desarrollar una malignidad, por lo que se recomienda en el caso de las mujeres, que se sometan a valoraciones a edades tempranas para prevenir el cáncer cervical. (36, 41)

Existen distintos consensos y esquemas de tratamiento para el LES, por ejemplo la Sociedad Alemana de Reumatología plantea para el manejo del paciente lúpico sin compromiso o con compromiso de leve a moderado de manifestaciones en órganos, las siguientes recomendaciones:

Como primera línea básica de tratamiento, hidrocloroquina  $\leq 6-6.5$  mg/kg por día, o Cloroquina  $\leq 3.5-4$  mg/kg por día, y si está indicado antiinflamatorios no esteroideos y/o glucocorticoides. Si no responde o no se reducen los glucocorticoides a  $\leq 7.5$  mg por un tiempo prolongado, se recomienda la utilización de azatioprina de 2-3 mg/kg por día o metotrexate 15-20 mg/kg por día o micofenolato mofetilo 2 gr/día. Como tratamiento adjunto en pacientes con anticuerpos positivos con enfermedad activa a pesar de estar en tratamiento, plantean utilizar belimumab 10mg/kg IV en infusión inicialmente, luego cada 14 días y posteriormente cada cuatro semanas (41)

A nivel nacional, no existe ningún consenso o guías de tratamiento para el manejo de los pacientes con lupus ni para nefritis lúpica. La tendencia nacional actual se basa en los esquemas terapéuticos dictados por Euro Lupus y por las Guías del Colegio Estadounidense de Reumatología. (6, 28)

En el año 2012 la Liga europea contra el reumatismo, la Asociación europea renal y la Asociación de diálisis y trasplante renal, publicaron las recomendaciones para el manejo tanto pediátrico como de pacientes adultos con nefritis lúpica. (6)

Como parte de las recomendaciones, fue que la terapia inmunosupresora debía ser guiada por el resultado de la biopsia renal y tener como objetivo alcanzar la respuesta renal: proteinuria menor de 0.5 g/24 horas con función renal cercana a lo normal. La hidroxicloroquina fue recomendada para todos los pacientes con nefritis lúpica, debido a que tiene una relación eficacia/toxicidad muy favorable, para terapia inicial en pacientes con nefritis lúpica Clase III-IVA o A/C combinada o no con la Clase V. De acuerdo a la Clasificación de la Nefritis Lúpica del 2003, de la Sociedad de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal, se recomienda el uso del ácido micofenólico o dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa en combinación con glucocorticoides. Si los pacientes tienen hallazgos clínicos o histológicos adversos (deterioro agudo de la función renal, semilunas celulares, necrosis fibrinoide) la ciclofosfamida puede prescribirse a dosis altas. La azatioprina es una alternativa para casos más leves. (6)

Para las Clases V puras, con proteinuria en rango nefrótico, se recomienda el uso de ácido micofenólico en combinación con glucocorticoides orales como tratamiento inicial. En los pacientes que mejoran con el tratamiento inicial, se recomienda continuar con inmunosupresión con ácido micofenólico o azatioprina se recomienda al menos por tres años. En caso de falla terapéutica con ácido micofenólico o ciclosporina, se debe cambiar por otro agente terapéutico, como rituximab. No hay evidencia que sugiera un manejo diferente a los pacientes en edad pediátrica. (6)

El Colegio Estadounidense de Reumatología, recomienda para el manejo de la nefritis lúpica, pulsos de glucocorticoides seguidos de altas dosis diarias de glucocorticoides adicionado a terapia inmunosupresora con ciclofosfamida, siendo muy efectivo para la GN proliferativas difusas. (28)

## **2.7 Nefritis Lúpica**

### **2.7.1 Etiología y patogenia de la nefritis lúpica**

De los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, del 50% al 70% tendrán clínicamente afectación renal, presentando Nefritis Lúpica, la presentación puede

ser gradual o repentina y en muchos de ellos se desarrolla en el primer año tras el diagnóstico del lupus, aunque se puede presentar en cualquier momento. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad. (12, 66)

La etiología y patogenia de la Nefritis Lúpica son pobremente entendidas. El rol del factor genético se basa en el aumento de la incidencia de LES y otras enfermedades autoinmunes en los miembros de una misma familia y la alta concordancia de lupus en gemelos idénticos. Hay una débil asociación entre LES con HLA-DR3, HLA-DR y deficiencias hereditarias en deficiencias de componentes tempranos del complemento C2 y C4. (66)

Se han descrito muchas anomalías inmunológicas en pacientes con lupus y modelos experimentales, pero no se ha identificado un rol preciso en su iniciación, desarrollo y mantenimiento. (66)

El lupus se caracteriza por una pérdida de "autotolerancia" que lleva a desarrollar autoanticuerpos para una amplia variedad de antígenos nucleares, incluyendo ADN, Smith, Ro y La. Los autoanticuerpos pueden ser detectados años antes del desarrollo de la enfermedad. La disregulación de la función de células T, activación de las células B policlonales y el defecto de tolerancia de las células B, predisponen a la formación de anticuerpos. La activación del sistema inmune innato vía receptores tipo Toll sugieren, un posible mecanismo patológico dado por un detonante exógeno, como un agente infeccioso que podría estar iniciando el proceso. (66, 13)

Se han evidenciado depósitos inmunes de autoanticuerpos anti-ds ADN en los glomérulos. La localización de depósitos inmunes dentro del glomérulos puede estar influenciada por las clases y subclases de inmunoglobulinas, por sus cargas eléctricas, la especificidad del antígeno y la descarga de complejos inmunes circulantes. (66)

Cuando se presentan depósitos en el mesangio, va a favor de que se trate de cantidades pequeñas de depósitos de tamaño intermedio y complejos. Cuando se

presentan en grandes cantidades se pueden extender dentro de las áreas subendoteliales. Los depósitos subepiteliales, suelen indicar cantidades pequeñas. (66, 64)

La activación del complemento por depósitos inmunes promueve la infiltración leucocítica, llevando a la liberación de mediadores inflamatorios que estimulan la proliferación celular glomerular con la esclerosis progresiva. Los complejos inmunes circulantes quedan atrapados en los capilares del mesangio. (13, 66)

El análisis de microarreglo de las células mononucleares de sangre periférica y de los glomérulos de los pacientes con lupus, revelan una disregulación de citocinas inflamatorias y genes relacionados a la respuesta inmune al igual que genes involucrados en la apoptosis, señal de transducción y el ciclo celular. Los genes reguladores de interferón están sobreexpresados, demostrando un rol fundamental de interferón en estos pacientes. (66)

### **2.7.2 Presentación clínica de la nefritis lúpica**

Las manifestaciones clínicas del LES asociado a la enfermedad renal, son muy diversas, desde hematuria y proteinuria asintomática, Síndrome Nefrótico, Síndrome Nefrítico hasta falla renal rápidamente progresiva (66, 33, 65)

La manifestación clínica más frecuente en la presentación de la Nefritis lúpica, es la proteinuria. La hematuria microscópica está casi siempre presente, pero es muy raro que se presente de forma aislada. Lo que es menos frecuente es la hematuria macroscópica. (53)

Existe cierta correlación de las manifestaciones clínicas con la Clase de Nefritis lúpica del paciente, sin embargo, no siempre se cumple dicha asociación. La Nefritis Clase I y II se suele presentar con hematuria leve, la proteinuria puede estar presente, pero es leve y no en rango nefrótico, la Clase III se relaciona con nefritis moderada, la Clase IV con nefritis severa, Clase V con Síndrome Nefrótico y la Clase VI muestra falla renal crónica. (47, 55)

### **2.7.3 Rol de la biopsia renal**

El estudio de la biopsia renal en pacientes con LES ha demostrado que el compromiso renal es frecuente y que es una complicación seria de la enfermedad, haciendo que la toma de biopsia sea una parte importante en el manejo clínico de estos pacientes. Por otro lado, se han documentado casos en pacientes sometidos a biopsia que presentaron un patrón mesangial proliferativo o membranoso y carecían de positividad en los marcadores serológicos, pero que a los meses o años después presentaron positividad serológica. (19, 35)

Lo más frecuente es que la biopsia renal se realice en pacientes ya diagnosticados con LES. La biopsia es de gran valor ya que clasifica la clase y la severidad de la nefritis lúpica, lo cual no se puede evaluar de forma precisa basándose solo con la clínica del paciente. (35, 43)

Las indicaciones para realizar la biopsia varían según el centro médico. En pocos casos se practica una biopsia inicial para conocer el estado o condición base renal del paciente que carezca de enfermedad renal. Para muchos reumatólogos y nefrólogos la presencia de hematuria, proteinuria, Síndrome Nefrótico e insuficiencia renal son claras justificaciones para realizar la biopsia. (35)

Las nuevas normas de manejo según el Colegio Americano de Reumatología recomiendan que la biopsia está indicada ante cualquier evidencia clínica de afectación renal, entre ellas:

-Aumento de la creatinina sérica sin causa definida (sepsis, hipovolemia, medicamentos)

-Proteinuria mayor de 1 gramo en 24hrs

-Combinación de proteinuria mayor de 0.5 gramos en 24 horas más hematuria (más de 5 glóbulos rojos por campo de alto poder en el examen general de orina) o proteinuria mayor de 0.5 gramos en 24 horas más cilindros celulares.

En algunos centros médicos se realiza una segunda biopsia a los 6 meses o más para evaluar la respuesta del tratamiento. También se justifica la toma de otra biopsia ante el cambio súbito de la función renal, como proteinuria, actividad del sedimento urinario de nueva presentación y disminución de la tasa de filtración glomerular. (35)

#### **2.7.4 Hallazgos macroscópicos**

Desde la existencia de la era moderna en la terapéutica de estos pacientes, los hallazgos en los riñones en las autopsias de pacientes que han muerto por LES agudo, son raros de ver. Previamente se describió por Klemperer que los riñones solían verse agrandados, hinchados, con hemorragias petequiales y cicatrices superficiales focales. (35)

En la era actual de terapia inmunosupresora, la apariencia de los riñones en las autopsias refleja la combinación de cambios crónicos y agudos con un aspecto contraído o hinchados. (35)

#### **2.7.5 Espectro de los hallazgos patológicos encontrados en la biopsia renal**

La Nefritis lúpica puede involucrar todos los compartimientos del riñón, incluyendo glomérulos, túbulos, intersticio, vasos sanguíneos y capilares peritubulares con un espectro amplio de lesiones. La mayoría presenta afectación glomerular, sin embargo, una minoría puede tener enfermedad tubulointersticial y vascular, usualmente asociados a depósitos de complejos inmunes, sin tener compromiso glomerular. (66, 13)

La enfermedad renal en pacientes con lupus sin depósitos inmunes se le llama Nefritis no lúpica, Por otro lado, el término Nefritis lúpica silenciosa, se refiere a la presencia de depósitos inmunes glomerulares y anormalidades patológicas en pacientes que carecen de evidencia clínica de enfermedad renal. Es una Nefritis lúpica subclínica, inclusive hasta puede ser una Clase V. (66, 13)

Los glomérulos pueden presentar distintas lesiones: aumento en la celularidad, ya sea hiper celularidad mesangial (definido por 3 o más células mesangiales en un área mesangial lejos del polo vascular y con cortes de  $3\mu\text{m}$ ) hiper celularidad endocapilar (atenuación de lúmenes de capilares glomerulares por infiltración de leucocitos, células endoteliales o mesangiales) y la hiper celularidad extracapilar (llamadas también semilunas, es una proliferación de dos o más capas de células ocupando al menos el 25% del espacio de la Cápsula de Bowman), cariorrexis (presencia de apoptosis, fragmentos o núcleos picnóticos), necrosis (fragmentación de núcleos o disrupción de la membrana basal glomerular, usualmente asociado a fibrina), pseudotrombos hialinos (material eosinofílico intracapilar homogéneo que con IF consiste con depósitos inmunes). (35, 66, 13)

La distribución de la hiper celularidad endocapilar y extracapilar en una biopsia puede clasificarse como focal, si está presente en menos del 50% de los glomérulos de la muestra analizada, o difusa si afecta más del 50% de ellos. La extensión de la hiper celularidad endocapilar y extracapilar también se puede determinar segmentaria, si afecta menos del 50% del penacho glomerular o global si involucra más del 50% del glomérulo. (66, 63)

La valoración de la inmunofluorescencia es de suma importancia. La detección de depósitos de IgG en los glomérulos es esencial para hacer el diagnóstico de Nefritis lúpica, usualmente se acompaña de depósitos de IgA, IgM, C3 y C1q (patrón en casa llena”), Kappa y Lambda suelen ser igual y de las subclases de IgG que predominan son IgG1 e IgG3. El fibrinógeno es detectado en las lesiones necrotizantes o en trombos. (12, 13, 10)

En la patogénesis de la nefritis lúpica se presenta la formación y depósitos de complejos inmunes en el riñón, los complejos inmunes circulantes quedan atrapados en el mesangio y capilares. Los antígenos nucleosomales ricos en histona son atrapados por los glomérulos, lo que inicia el proceso de depósito de complejos inmunes. Hay fijación del complemento, C3a y C5a, lo que atrae neutrófilos y macrófagos, además, las citocinas y el complemento provoca

activación endotelial. La inflamación recurrente y persistente lleva a cambios en el número y función de las células intrínsecas glomerulares y en la homeostasis de la matriz. (12)

La microscopía electrónica demuestra la variedad de localizaciones de los depósitos densos de complejos inmunes, en el mesangio, subendoteliales y subepiteliales. La localización en el mesangio suele estar presente. En ocasiones los depósitos pueden tener un patrón de apariencia en huella digital y más del 80% de los especímenes mostrarán inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales. La nefritis lúpica y la Nefropatía asociada a HIV son las enfermedades renales que con más frecuencia presentan estas inclusiones. (47, 55, 65) (Ver Anexo 3, figuras # 3, 4 y 5)

Tanto para la IF y la ME es recomendado al menos la presencia de dos glomérulos para su adecuada valoración. (32)

Para el reporte de la biopsia renal en pacientes con lupus se recomienda anotar los hallazgos de forma detallada y organizada para facilitar la comunicación con el médico tratante. Se deben describir de forma cuantitativa y cualitativa todos los hallazgos encontrados en la microscopía de luz, la inmunofluorescencia y en la ME. (63)

Posteriormente debe anotarse en resumen el diagnóstico incluyendo la clase de nefritis lúpica, poner si es solo una clase o si son combinadas. El porcentaje de glomérulos con lesiones activas severas (necrosis fibrinoide, semilunas) y los glomérulos con lesiones crónicas. La extensión, severidad y tipo de lesión tubulointersticial (atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis) y daños vasculares (depósitos inmunes en vasos, trombos, vasculitis, esclerosis) preferiblemente graduarlo en leve, moderado o severo. Se recomienda además anotar los índices de actividad y cronicidad. (63, 19)

### **2.7.6 Clasificación de la Nefritis Lúpica**

La Sociedad Internacional de Nefrología y La Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) introdujo la Clasificación en el año 2003, basándose en la original de 1974 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ha presentado varias modificaciones, siempre basándose en las alteraciones en la microscopía de luz e inmunofluorescencia. A pesar que la microscopía electrónica no se requiere para la clasificación, es recomendada su evaluación. (66, 63) (Ver Anexo 2, tabla # 2)

Debido a que las lesiones pueden ser focales y segmentarias es de suma importancia valorar la biopsia con varios niveles y distintas tinciones, con el panel de tinciones histológicas básicas para biopsia renal: Hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff, Tricrómico y tinción de plata. También se recomienda que sea el mismo patólogo el que valore todas las modalidades de la misma biopsia. (66, 64) (ver Anexo 3, figura #6)

La nefritis lúpica se divide en seis clases lo cual ayuda a decidir sobre el manejo y el pronóstico de la enfermedad, por ejemplo, la Clase I no requiere tratamiento específico, la Clase IV requiere terapia inmunosupresiva agresiva y es la de peor pronóstico y la Clase V que recuerda una Nefropatía Membranosa idiopática no responde a esteroides. (33)

#### **2.7.6.1 Clase I Nefritis Lúpica Mínima Mesangial**

Se define como glomérulos normales en la microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales en la IF y ME. (66, 55)

Clínica: es usual que no presenten hematuria o proteinuria y la función renal es normal, sin embargo, las manifestaciones sistémicas y pruebas serológicas pueden estar activas. (66, 35)

Biopsia: los glomérulos son de apariencia normal, sin hiper celularidad significativa. La IF presenta depósitos inmunes mesangiales, es importante la presencia de IgG para su diagnóstico. La ME muestra pocos depósitos inmunes confinados a las regiones mesangiales, con mínimo borramiento de los pedicelos de los podocitos. (12, 66)

### **2.7.6.2 Clase II Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa**

Se define como hipercelularidad mesangial pura de cualquier grado, o expansión de la matriz mesangial en la microscopía de luz. Presenta depósitos inmunes mesangiales detectados en IF y ME. Por si sola no se considera una lesión activa. (12, 66)

Clínica: La mayoría no tienen síntomas o son mínimas las anomalías renales. Menos del 50% tienen leve hematuria o leve a moderada proteinuria, generalmente sin exceder 1 gramo en 24 horas, 15% pueden presentar leve disminución del aclaramiento endógeno de la creatinina. A pesar de que la GN es leve o inactiva, si podrían presentar laboratorios serológicos fuertemente positivos hasta en un 25% de los casos. (66, 19)

Si presentan proteinuria importante, con sedimento urinario activo e insuficiencia renal, podría estarse tratando de una enfermedad glomerular no lúpica sobrepuesta. Prácticamente no presentan Síndrome Nefrótico, a menos que tengan una podocitopatía sobrepuesta. (66)

Biopsia: Muestra hipercelularidad mesangial de leve a moderada, ocasionalmente severa, los depósitos inmunes rara vez se logran observar en la microscopía de luz. La IF revela depósitos de inmunoglobulinas mesangiales y en la ME hay depósitos densos confinados al mesangio. Algunas veces pueden verse depósitos en paramesangio, áreas subendoteliales y de forma dispersa subepiteliales. (66, 19)

### **2.7.6.3 Clase III Nefritis Lúpica Proliferativa Focal**

Se define como GN activa y/o crónica endocapilar y/o extracapilar, que afecta menos del 50% de los glomérulos de la muestra, con o sin alteraciones mesangiales, y con acumulación de depósitos inmunes en la zona subendotelial. (66, 55)

Clínica: más de la mitad de los pacientes mostrará evidencia serológica de actividad de la enfermedad, como títulos elevados de ANA, anti-ds ADN e hipocomplementemia, sin embargo, estos hallazgos serológicos no siempre se relacionan con la severidad de las anomalías histológicas. El 50% de los pacientes tienen el sedimento urinario activo, del 25 al 50% tendrán proteinuria, y un tercio de los casos se acompañaría de Síndrome Nefrótico. La insuficiencia renal es infrecuente, observándose de un 10 a un 25% de los casos. Un tercio de los pacientes presentarán hipertensión arterial. La historia natural de los pacientes con lesiones Clase III son similares a la de los pacientes clase IV, por lo que se ha sugerido que estas dos clases son un continuo de la misma lesión. (66, 19)

Biopsia: La mayoría de los casos muestran hiper celularidad endocapilar con o sin presencia de semilunas y lesiones necróticas. La proliferación de las células glomerulares intrínsecas y la acumulación de leucocitos puede provocar reducción del lumen del capilar. Pueden presentar pseudotrombos hialinos y dentro de las características membranoproliferativas, se incluye la interposición mesangial y la duplicación de la membrana basal glomerular. En ausencia de hiper celularidad endocapilar usualmente habrá presencia de hiper celularidad mesangial. Se pueden observar lesiones crónicas segmentarias o globales de glomeruloesclerosis. (13, 66)

La nefritis lúpica clase III con lesiones activas exclusivamente se designarán como Clase III (A), los casos con lesiones exclusivamente crónicas como Clase III (C), y aquellas con hallazgos de actividad y cronicidad se les designará Clase III (A/C). Generalmente el grado de actividad y cronicidad tubulointersticial, tiende a correlacionarse con la severidad de la actividad y cronicidad glomerular. (66, 64)

La IF y ME muestran depósitos inmunes subendoteliales en las paredes de los vasos capilares glomerulares, usualmente de distribución segmentaria y prácticamente siempre acompañados de depósitos mesangiales. Si se encuentran depósitos subepiteliales en más del 50% de la superficie glomerular, afectando más

del 50% de los glomérulos, se debe diagnosticar adicionalmente Nefritis lúpica Clase V (Membranosa). (27, 66)

#### **2.7.6.4 Clase IV Nefritis Lúpica Proliferativa Difusa**

Esta es la Clase más común de la nefritis lúpica activa. Se define como GN endocapilar y/o extracapilar activa y/o crónica que involucra más del 50% de los glomérulos de la muestra, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales y alteraciones mesangiales. (66, 19)

Clínica: la clase IV se ha asociado a la presentación renal más severa. Típicamente tienen los marcadores serológicos Anti-ds ANA activos y elevados y el complemento bajo. Cerca del 75% presentan sedimento urinario activo, la hipertensión es común, la proteinuria es de rango nefrótico en la mitad de los pacientes al igual que la insuficiencia renal. Hasta un 85% pueden presentarse con falla renal aguda (66, 13)

Biopsia: la nefritis lúpica proliferativa difusa activa puede demostrar infiltración de leucocitos, presencia de “wire loops”, pseudotrombos hialinos, cuerpos de hematoxilina, lesiones necrotizantes y semilunas. En algunos casos hay características membranoproliferativas con interposición mesangial y duplicación de la membrana basal glomerular. Se puede asignar Clase IV si hay proliferación endocapilar, ya sea como lesiones endocapilares proliferativas o si hay extensas áreas de asas de alambre. (64)

La Clase IV se subclasifica en Nefritis lúpica difusa Segmentaria (Clase IV-S) si hay más del 50% de los glomérulos afectados con lesiones segmentarias y en Nefritis lúpica difusa Global (Case IV-G) si se afectan más del 50% de los glomérulos con lesiones globales. Los casos crónicos con lesiones proliferativas, generalmente progresan a glomeruloesclerosis segmentaria o global. Estos glomérulos esclerosados pueden seguir presentando características proliferativas, como semilunas fibrosas, hiper celularidad o cambios membranoproliferativos. La enfermedad vascular relacionada al lupus, es más común encontrarla en la Clase IV. (66, 63)

La Clase IV con lesiones exclusivamente activas se designa como Clase IV (A). Los casos con solo lesiones crónicas Clase IV (C) y los que presenta características mixtas Clase IV (A/C). Al igual que la Clase III, el grado de actividad y cronicidad tubulointersticial, se correlaciona con la severidad de la actividad y cronicidad glomerular. (66, 63)

La IF y ME usualmente revelan depósitos inmunes subendoteliales segmentarios o globales en las paredes de los capilares glomerulares además de depósitos mesangiales. De la misma forma que en la Clase III, si se encuentran depósitos subepiteliales en más del 50% de la superficie glomerular, en más del 50% de los glomérulos, se debe diagnosticar adicionalmente Nefritis lúpica Clase V (Membranosa). Los depósitos inmunes vasculares y tubulointersticiales, no son infrecuentes en esta Clase. (27)

#### **2.7.6.5 Clase V Nefritis Lúpica Membranosa**

Se define por la presencia de depósitos segmentarios o globales, subepiteliales continuos, detectados en la microscopía de luz, IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Es una nefropatía membranosa con lesión difusa. (66, 19)

Clínica: típicamente se presenta con proteinuria importante y Síndrome Nefrótico. Pero más del 40% tienen proteinuria en rango subnefrótico. En la mitad de los casos hay presencia de hematuria e hipocomplementemia. La actividad reflejada en la serología, la hipertensión y la insuficiencia renal, es menos común si se compara con la Nefritis lúpica Clase III o Clase IV. La insuficiencia renal y el sedimento urinario activo son más comunes en la combinación de proliferación endocapilar y membranosa. Los pacientes con lupus que desarrollan nefritis lúpica clase V tienen un riesgo mayor a desarrollar trombosis de la vena renal y embolia pulmonar. (66)

Se ha observado que estos pacientes difieren significativamente de los que se presentan con una Clase proliferativa III o IV, con respecto a los hallazgos serológicos y la enfermedad multisistémica. Más de un tercio de los pacientes se

presentan con enfermedad renal aislada antes que otra manifestación sistémica y algunos inicialmente pueden ser ANA negativo. (66)

Biopsia: se pueden observar depósitos inmunes continuos subepiteliales en las paredes de los capilares, globales o segmentarios. En estadios tempranos puede que en la microscopía de luz no se detecte el engrosamiento en las paredes de los capilares glomerulares, conforme la enfermedad evoluciona la membrana basal glomerular se engruesa y aparece la formación de espículas. En las lesiones avanzadas pueden observarse vacuolizaciones de la membrana basal, debido a la incorporación de los depósitos inmunes en una neomembrana formada. (66, 24)

La mayoría de las veces presentarán alteraciones mesangiales, como hiper celularidad con o sin depósitos inmunes. Con la IF y ME pueden detectar depósitos subepiteliales escasos y dispersos. Los depósitos en las paredes capilares suelen ser difusos y finamente granulares. (66, 13)

La nefritis lúpica membranosa tiende a la cronicidad, por lo cual se puede observar esclerosis segmentaria o global sin necesariamente tener sobrepuesto una clase proliferativa. La coexistencia con lesiones proliferativas, ya sean focales o difusas se definen como: clase III + V o clase IV + V. Ambas clases deben ser reportadas. Además, la clase V puede presentar cambios avanzados de esclerosis. (58, 55)

Al igual que en la Nefropatía Membranosa primaria, los depósitos inmunes tienen una evolución con el tiempo. Como hallazgos más tempranos son depósitos subepiteliales, seguidos de depósitos en la membrana basal con formación de espículas luego la incorporación de los depósitos dentro de una nueva capa de membrana basal con un aumento en el aspecto de los depósitos electrolúcido y la reabsorción de los mismos. En estadios tardíos es difícil identificar los depósitos, se logra observar los cambios y remodelación que sufrió la membrana basal, como las espículas y las vacuolizaciones internas de los sitios de reabsorción que dan la evidencia de una lesión membranosa antigua. Las espículas se logran visualizar con tinción de plata. (66, 19)

En casos de trombosis de la vena renal, en la biopsia renal se observaría eritrocitos, congestión y neutrófilos dentro de los capilares glomerulares, trombos focales de fibrina en los glomérulos, y edema intersticial difuso. La trombosis crónica de la vena renal, puede llevar a una atrofia tubular difusa y severa con fibrosis intersticial y esclerosis glomerular. (17, 35)

#### **2.7.6.6 Clase VI Nefritis Lúpica Esclerosante Avanzada**

Se define como la presencia extensa de esclerosis, con más del 90% de glomeruloesclerosis global y sin actividad residual. (66, 64)

Clínica: es esencialmente una enfermedad renal terminal. La insuficiencia renal e hipertensión son comunes, muchos pacientes tienen serología inactiva, pero pueden tener microhematuria persistente y proteinuria en un grado bajo. La mayoría de los casos se presentan como un riñón “quemado”, los pacientes pudieron haber tenido uno o varios episodios de nefritis proliferativa, que no respondieron a la terapia, o bien, puede ser el resultado del avance de una Nefritis lúpica Clase V. (66, 19)

Biopsia: debe tener  $\geq 90\%$  de los glomérulos esclerosados sin actividad residual. La mayoría de la glomeruloesclerosis es global, aunque puede tener cicatrices de esclerosis segmentarias. Se puede observar los cambios residuales de hiper celularidad mesangial, engrosamiento de las membranas basales glomerulares o semilunas fibrosas con ruptura de la cápsula de Bowman. (66, 63)

De forma concomitante se observa atrofia tubular severa, fibrosis intersticial y arteriosclerosis. La IF y ME pueden mostrar residuos de depósitos inmunes en los glomérulos esclerosados más frecuentemente, sin embargo, se pueden observar en el tubulointersticio y en las paredes de los vasos sanguíneos. (66)

#### **2.7.7 Índices de actividad y cronicidad de la Nefritis lúpica**

En el año 1984, se identificaron características específicas patológicas que lograban una estimación del riesgo a desarrollar falla renal en los pacientes con

nefritis lúpica proliferativa. Estas características específicas se conocen como los índices de actividad y cronicidad. (4)

La graduación semicuantitativa de las características patológicas de lesión por actividad y cronicidad, pueden ser una información de gran utilidad para monitorear la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad en cada paciente. (66)

El índice de actividad se calcula de forma semicuantitativa en 6 hallazgos patológicos: según la proliferación endocapilar, la infiltración de neutrófilos en los glomérulos, los depósitos en asas de alambre, necrosis fibrinoide o cariorrexis, semilunas celulares y la inflamación intersticial. La escala de evaluación es de 0 a 3 puntos cada enunciado, en el caso de presencia de semilunas celulares o presencia de necrosis fibrinoide o cariorrexis, el resultado se multiplicará por dos, esto debido a que se consideran como marcadores más severos de enfermedad. La suma de cada enunciado es el índice de actividad del paciente, y el rango es de 0 a 24 puntos. (35, 66, 4)

El índice de cronicidad, se deriva de la suma de cuatro hallazgos en la biopsia, cada uno de ellos se evalúa con un puntaje de 0 a 3. Los hallazgos son: presencia de glomeruloesclerosis, semilunas fibrosas, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En total el resultado tiene un rango de 0 a 12 puntos en total, tras la sumatoria de cada uno de ellos. (66, 4) (ver Anexo 1, cuadro #1)

Aunque se debate acerca de la reproducibilidad y el valor predictivo de estos índices, la combinación de actividad alta (más de 7) y aumento en la cronicidad (más de 3) se ha correlacionado con peores evoluciones. (66)

La ISN/RPS recomiendan anotar y graduar en el reporte de la biopsia renal, los marcadores glomerulares de cronicidad y actividad encontrados. Los marcadores de actividad son: semilunas celulares o fibrocelulares, necrosis fibrinoide, cariorrexis, infiltración de leucocitos en los glomérulos, hiper celularidad endocapilar, ruptura de la membrana basal glomerular, depósitos inmunes subendoteliales (asas de alambre), y agregados inmunes intraluminales (pseudotrombos hialinos). Los

marcadores glomerulares de cronicidad son: glomeruloesclerosis segmentaria o global, semilunas o adhesiones fibrosas. Otras características que se han relacionado con el pronóstico son: la intensidad de tinción de la inmunofluorescencia, la inflamación tubulointersticial, infiltrado de macrófagos, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis. (66, 63)

## **2.7.8 Otros hallazgos patológicos encontrados en la biopsia renal de pacientes con LES**

### **2.7.8.1 Lesiones tubulointersticiales:**

La lesión tubulointersticial es común en la Nefritis lúpica. Ante la presencia de proteinuria en rango nefrótico, los túbulos proximales pueden mostrar vacuolas de lípidos en el citoplasma y gotas de reabsorción de proteínas. El daño tubular agudo de los túbulos proximales se caracteriza por la pérdida del borde en cepillo apical, agrandamiento del núcleo, nucléolos prominentes, figuras mitóticas y simplificación del citoplasma. Estos hallazgos son más frecuentes en las Clases III o IV activas. En ocasiones se pueden observar cilindros de eritrocitos. (66, 35)

El edema e inflamación intersticial son frecuentes en nefritis lúpica proliferativas severas y pueden acompañarse de depósitos inmunes tubulointersticiales, usualmente de IgG y complemento. La inflamación está compuesta por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos principalmente. De forma ocasional se puede observar casos de nefritis tubulointersticial asociada a complejos inmunes sin evidencia de enfermedad glomerular, y menos frecuentes casos con presencia de IgG lineal en la membrana basal tubular. (66, 19)

La severidad de la inflamación intersticial suele correlacionarse con el grado de insuficiencia renal y la extensión de la atrofia tubular funciona como un predictor diagnóstico. Es recomendado anotar en el reporte de biopsia la extensión, severidad y tipo de daño tubulointersticial presente. (66, 63)

### **2.7.8.2 Lesiones Vasculares:**

Es frecuente pasar por alto las lesiones vasculares en la valoración de una biopsia renal por nefritis lúpica debido a que no son tomadas en cuenta para determinar la clase de nefritis, además que no son factores de actividad o cronicidad. Sin embargo, algunas de estas lesiones tienen importancia clínica y pronóstica. (64, 66)

2.7.8.3 Ateroesclerosis y arterioloesclerosis: suelen estar relacionadas con la edad e hipertensión, favoreciendo la severidad de la enfermedad. Los depósitos inmunes vasculares son muy característicos de la Nefritis lúpica, sobre todo en la clase II y IV. (66)

La IF muestran positividad granular en la capa íntima o media de las arterias y arteriolas de IgG con o sin IgM, IgA, C3 y C1q. Los cambios en las paredes de los vasos sanguíneos, no asocian inflamación y el lumen no suele estar comprometido. (39)

2.7.8.4 Vasculopatía lúpica: se define por los hallazgos en la microscopía de luz, por la presencia de un material borroso eosinofílico y fibrinoide más comúnmente encontrado en las arteriolas, con disminución u oclusión del lumen vascular y a veces acompañado de necrosis de los miocitos y células endoteliales, del mismo modo, no se observa inflamación asociada, por lo cual se le designa vasculopatía y no vasculitis. Se ha reportado en más del 10% de los pacientes. (66, 19)

Los depósitos hialinos son positivos para IgG, complemento y fibrina; indicando la combinación de depósitos inmunes y la coagulación intravascular. Estas lesiones son más frecuentes en la Nefritis lúpica Clase IV activa y tienen un mal pronóstico, suele presentar hipertensión severa y falla renal rápidamente progresiva. (66, 13)

2.7.8.5 Arteritis necrotizante: es rara, suelen estar limitadas o asociadas a casos de vasculitis sistémica. Las paredes de los vasos sanguíneos presentan necrosis fibrinoide e inflamación leucocítica recordando la poliangeítis microscópica. Se ha relacionado con peor pronóstico en pacientes con lupus. (66, 19)

Los depósitos inmunes pueden o no identificarse en la IF y ME. La arteritis necrotizante puede presentarse en cualquiera de las clases de nefritis lúpica. (66)

2.7.8.6 Microangiopatía trombótica: en los pacientes con lupus, puede ocurrir en varios contextos clínicos: Nefropatía de anticuerpo antifosfolípido/ Síndrome de anticoagulante lúpico, sobrepuesto a una Esclerosis Sistémica, en un Síndrome Hemolítico Urémico y Púrpura Trombótica Trombocitopénica. Es más frecuente observarlo en las Clases III y IV. (66, 13)

La microangiopatía trombótica se caracteriza por trombos de fibrina que involucran pequeñas arterias, arteriolas y capilares glomerulares. Adicionalmente los glomérulos pueden mostrar capilares con necrosis, ensanchamiento de la zona subendotelial, mesangiólisis y edema mucoide de la íntima en los vasos arteriales, fragmentos de eritrocitos y necrosis fibrinoide. La microangiopatía trombótica puede coexistir con cualquiera de las Clases de lupus o ser el único hallazgo de la biopsia, pero se ve más en las Clases III o IV. (66, 13)

2.7.8.7 Depósitos inmunes vasculares no complicados: lesión vascular muy común, hay depósitos de complejos inmunes en las paredes de pequeñas arterias o arteriolas y en menor medida en las venas. El vaso afectado suele verse normal en la microscopía de luz, raramente se logra ver engrosado con material eosinofílico, usualmente el lumen del vaso no está comprometido. Para el diagnóstico se requiere la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) asociadas a C1q o C3. La presencia de solo IgM y C3 no son suficientes para el diagnóstico ya que estos suelen ser atrapados de forma inespecífica en vasos en procesos como aterosclerosis o hialinosis arteriolar. (12, 35)

### **2.7.9 Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido**

También llamado Síndrome anticoagulante lúpico, se define por la presencia de trombosis o morbilidad en el embarazo en pacientes con serología que evidencien anticuerpos antifosfolípidos en 2 o más ocasiones en las últimas 12 semanas. Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan por laboratorios como el anticoagulante lúpico (LA), Anticuerpos Anticardiolipina (ACL) y los Anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína. (66, 35)

Las manifestaciones clínicas del Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido son variables, incluyen trombosis vascular de arterias y venas profundas, abortos espontáneos recurrentes, partos prematuros antes de la semana 34 de gestación, debido a preeclampsia o insuficiencia placentaria, hipertensión pulmonar, Síndrome de Budd-Chiari, ataques isquémicos transitorios, infartos, migrañas, enfermedad de las válvulas cardíacas, hemorragia adrenal, trombocitopenia y enfermedad renal. La Nefropatía de Anticuerpo Antifosfolípido es una complicación importante en los pacientes con lupus y se relaciona con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. (66)

#### 2.7.9.1 Manifestaciones Clínicas de la Nefropatía de Anticuerpo Antifosfolípido

La característica clínica principal es la hipertensión y la insuficiencia renal crónica con grados variables de proteinuria y hematuria. Es infrecuente que los pacientes se presenten con falla renal rápidamente progresiva. (35)

#### 2.7.9.2 Hallazgos de la biopsia renal en la Nefropatía de Anticuerpo Antifosfolípido

Los hallazgos característicos son la presencia de lesiones vasooclusivas que involucren cualquiera de las vasculaturas del riñón. Puede involucrar la arteria renal principal, las arterias intrarrenales, arteriolas, capilares glomerulares y venas. (35)

El espectro de las lesiones incluye desde trombosis aguda en el glomérulo, arteriolas y arterias (microangiopatía trombótica), fibrosis, hiperplasia mucoide de la íntima, trombosis en organización con fibrosis y obliteración fibrocelular de la íntima. Como resultado de la lesión isquémica, los túbulos presentan atrofia focal cortical, particularmente en la región subcapsular y en ocasiones se puede observar tiroidización tubular. (66)

#### **2.7.10.2 Tratamiento de la enfermedad renal por lupus:**

En el tratamiento en la enfermedad renal la meta del abordaje es evaluar la respuesta renal con agentes citotóxicos dados por varios meses, y luego mantener la respuesta usando menos medicamentos tóxicos. Además, debido a la etiología

inflamatoria de la nefritis lúpica, es importante el manejo concomitante de los factores de riesgo para evitar la progresión de la enfermedad renal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los bloqueadores de angiotensina II, son usados para tratar la proteinuria e hipertensión. El uso de terapia antihipertensiva, puede ser necesaria para alcanzar la meta de presiones arteriales menores de 120/80 mmHg. Las estatinas son usualmente requeridas para mantener el colesterol LDL en niveles menores de 100 mg/dL. (36)

La biopsia renal es recomendada en pacientes con sospecha de nefritis lúpica. La clasificación del tipo patológico de la nefritis lúpica, definida por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) sigue siendo una guía de opciones del régimen terapéutico. Del mismo modo, la biopsia es de utilidad para descartar otras etiologías de la nefropatía, como la diabetes, hipertensión, nefropatía antifosfolípida, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria; para los cuales la terapia inmunosupresora no sería apropiada. Los pacientes que no responden al tratamiento podrían requerir una segunda biopsia renal para determinar si continúan con nefritis activa o si desarrollaron fibrosis, la cual no debería manejarse con drogas inmunosupresoras adicionales. (36, 7)

Los pacientes con Clases I y II no requieren tratamiento específico para su enfermedad renal. (66)

#### **2.7.10.1 Manejo de la Nefritis Lúpica Proliferativa**

El manejo óptimo de la nefritis lúpica requiere del control por parte de reumatología y nefrología. Previamente y avalado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos se documentó con varios ensayos y estudios, la buena respuesta de la ciclofosfamida en pulsos intravenosos en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, debido a que se obtenía mejor repuesta que con dosis altas de prednisona para prevenir la enfermedad renal terminal y prevenir las recaídas. Se iniciaba con dosis de 0.5-1 g/m y se iba ajustando a los días. (36, 43)

En años recientes nuevos regímenes terapéuticos se han preocupado por la toxicidad significativa asociada a la ciclofosfamida, incluyendo infecciones (más comúnmente el herpes zoster), citopenias, cistitis hemorrágicas, malignidades y falla ovárica prematura. Los pioneros en estos nuevos regímenes son investigadores de Europa, (comúnmente referidos como Régimen Euro-Lupus) ellos proponen iniciar con 6 “mini pulsos” de 500 mg intravenosos cada 2 semanas, seguidos de un cambio a azatioprina. Se ha comprobado que, con esta terapéutica se ven resultados similares con menos toxicidad. Otra alternativa que se ha utilizado recientemente es el uso de micofenolato mofetil, rituximab en lugar de la ciclosporina. (36, 43, 31)

La ISN/RSP recomienda para el manejo de nefritis lúpica proliferativa con actividad y compromiso de órganos el siguiente esquema: El uso continuo con antimaláricos, hidrocloroquina  $\leq 6-6.5$  mg/kg por día. Como terapia de inducción, la combinación de glucocorticoides iniciando con metilprednisolona 500-700 mg IV por tres días consecutivos, luego glucocorticoides a 0.5 mg/kg por día por 4 semanas. Esto combinándolo con micofenolato mofetil, ciclofosfamida o azatioprina. Como terapia de mantenimiento después de tener respuesta con la terapia de inducción, se recomienda la combinación de dosis bajas de glucocorticoides, prednisona de 5-7.5 mg/día con micofenolato mofetil 2 gr/ día o azatioprina por 3 años. (43, 6)

Cabe destacar el riesgo elevado que tienen las pacientes por la dosis acumulada de ciclofosfamida de sufrir falla ovárica permanente. Un estudio demostró falla ovárica en un 54% y menopausia prematura en un 41% en pacientes tratadas con ciclofosfamida. Como factor de riesgo asociado a estos hallazgos se relacionó periodos prolongados de tiempo usando este medicamento. (66, 45)

### **2.7.10.2 Manejo de la Nefritis Membranosa**

Es controversial, aunque el pronóstico de la Nefropatía Membranosa es mejor que la nefritis proliferativa, la morbilidad del Síndrome Nefrótico y los efectos

cardiovasculares son bien conocidos, por eso, la Nefritis Membranosa usualmente se trata de forma agresiva con agentes inmunosupresores. (66)

En los pacientes con Nefritis lúpica membranosa con función renal normal y proteinuria en rango subnefrótico no es necesario la utilización de terapia inmunosupresora agresiva, se logran manejar con antagonistas de angiotensina y estatinas en caso que se requieran para la hiperlipidemia. (43)

Las opciones terapéuticas incluyen glucocorticoides, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida o ciclosporina. Adicionalmente los antagonistas de angiotensina son de gran importancia para la reducción de la proteinuria. (6, 66)

#### **2.7.11.1 Curso clínico y pronóstico en la Nefritis Lúpica**

Son frecuentes las recurrencias y remisiones. Los principales determinantes para una mala evolución de la función renal en pacientes con lupus incluyen: raza afroamericana, bajo nivel socioeconómico, niveles iniciales altos de creatinina, hematocrito bajo, recurrencias y la severidad patológica. Los niños y hombres presentan típicamente formas más severas de nefritis lúpica y tienden a tener un peor resultado. (12, 66)

La correlación patológica en el pronóstico incluye la Clase de Nefritis Lúpica, los índices de actividad y cronicidad y una transición de leve a severa de la Nefritis Lúpica. Se ha demostrado que la presencia de necrosis segmentaria, las Clases combinadas (V/III, V/IV) tienen peor curso clínico. (66)

#### **2.7.11.1 Diálisis y trasplante en la Nefritis lúpica.**

Aproximadamente el 5% de los pacientes con LES y el 20% de los que desarrollan Nefritis lúpica, tendrán enfermedad renal en estado terminal, con un riesgo incrementado la población afroamericana y afrocaribeña. (35)

Existen dos tipos principales de diálisis: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Los pacientes que padecen de lupus y que son sometidos a diálisis peritoneal, van a tener una mayor supervivencia del injerto si se compara con los pacientes con lupus

que fueron sometidos a hemodiálisis. Si se compara la supervivencia en general del injerto en pacientes sometidos a diálisis independientemente si padecen nefritis lúpica u otra nefropatía, se ha visto que en general no existe diferencia en las tasas de supervivencia entre ambos grupos. (35)

Los trasplantes son bien tolerados en los pacientes con lupus, con mejores resultados si es de un donador vivo. Estudios recientes indican que la supervivencia del injerto en pacientes con nefritis lúpica es igual a la de los otros pacientes trasplantados por otro tipo de enfermedad renal en estado terminal. La falla del injerto en pacientes con lupus se ha asociado a trombosis y con alta tasa de rechazo. (35)

En los pacientes con lupus trasplantados, la supervivencia del injerto renal a cinco años con donador muerto es de 68% con una supervivencia del paciente de 85%. La supervivencia del injerto con donador vivo es 78% con una supervivencia del paciente de 92%. En la población pediátrica la supervivencia es peor. Como factores de pobre supervivencia del injerto se ha asociado la incompatibilidad HLA, raza afroamericana, factores socioeconómicos, episodios de rechazo temprano y recurrencias del lupus. La incidencia de recurrencia en pacientes con lupus es de 1 a 54%. La principal causa de falla del injerto es rechazo en el 43% y por recurrencia del lupus en un 7% causa pérdida del injerto. (35)

## **2.7.12 Otras manifestaciones renales del Lupus Eritematoso Sistémico**

### **2.7.12.1 Nefritis no Lúpica**

Se presenta en pacientes con lupus con enfermedad renal significativa, pero que en la biopsia renal los cambios no corresponden a Nefritis Lúpica. La clínica es variable e incluye proteinuria asintomática, Síndrome Nefrótico, hematuria, sedimento renal activo y falla renal. (66)

Biopsia: los hallazgos patológicos incluyen enfermedad por cambios mínimos, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, Nefropatía por IgM, Enfermedad de

Membrana basal delgada, arterionefrosclerosis hipertensiva, Amiloidosis y Nefritis intersticial alérgica aguda. (66)

La podocitopatía primaria (Enfermedad por Cambios Mínimos, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria) puede sospecharse en pacientes con una presentación abrupta de un Síndrome Nefrótico en la biopsia la presencia de poca o sin hiperplasia mesangial y borrado de los pedicelos. Estos casos suelen remitir con terapia inmunosupresiva. Se ha sugerido que podría tratarse más bien de una superposición donde coincide la Enfermedad de Cambios Mínimos sobre una Nefritis lúpica mesangial leve. La relación del corto tiempo en que se presentan los síntomas renales y la manifestación clínica del LES ha sugerido que estos casos pueden presentar una podocitopatía relacionada al lupus, favorecidos por la actividad sistémica de las citocinas en el LES. (66, 35)

La Amiloidosis renal de tipo secundario se ha descrito en pacientes con lupus, reflejados por niveles séricos elevados de amiloide en un contexto de un desorden inflamatorio crónico en estos pacientes, sin embargo, debido a la terapia antiinflamatoria actual, es muy raro que se presente. (66)

Los casos en que se presenten lesiones necrotizantes en la microscopía de luz y en la IF y ME observen depósitos inmunes subendoteliales dispersos se debe descartar que se trate de una vasculitis por ANCA sobreimpuesta, por lo que deben evaluarse los niveles en suero de ANCA. (66)

#### **2.7.12.2 Nefritis Lúpica Silente**

Se define por la presencia de anomalías de la patología renal en pacientes con lupus, que carezcan de signos clínicos de enfermedad renal. Se han detectado hasta en un 80% de los pacientes con LES sin haber desarrollado enfermedad renal. Los pacientes tienen el sedimento urinario y aclaramiento endógeno de creatinina normal con proteinuria menor de 300 mg/24 horas. Pueden tener serologías activas como elevación de anti-ds ADN e hipocomplementemia. (66, 35)

Comparado con los pacientes que desarrollan clínicamente Nefritis Lúpica, estos pacientes han tenido lupus durante menos tiempo, tienen menos actividad de la enfermedad, enfermedad neurológica e hipertensión. Como hallazgo interesante se ha detectado fenómeno de Raynaud más frecuentemente en pacientes con Nefritis Lúpica Silente. (66)

La cantidad de pacientes que evolucionan a una Nefritis Lúpica es variable, sugiriendo que el compromiso renal en los pacientes con lupus puede ser no detectable, sobre todo en etapas tempranas de su enfermedad. (66)

Biopsia: en la Nefritis Lúpica Silente proliferativa difusa, la biopsia puede mostrar características de actividad de la Clase IV a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas. (66, 13)

### **2.7.12.3 Lupus Eritematoso Sistémico inducido por medicamentos**

El diagnóstico se basa en tres criterios: ausencia de lupus previo de recibir la droga, desarrollo de ANA usualmente con antihistona específico con al menos otro hallazgo clínico de LES mientras recibe la terapia y la mejoría clínica y serológica al discontinuar el uso del medicamento. (66, 35)

Esta entidad ocurre en individuos con tendencia intrínseca al síndrome. El mecanismo por el cual la droga causa un lupus enmascarado es desconocido. Se sugiere que la droga modifica la antigenicidad de la nucleoproteína o la refuerza la antigenicidad del ANA circulante, el cual es normal en cantidades pequeñas. (66)

Más de 80 drogas se han reportado que pueden ser causa de Síndrome tipo lupus o exacerbar un lupus ya establecido. Las que han estado principalmente implicadas son: hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina y procainamida, carbamacepina, reserpina. Otras también asociadas han sido las sulfazalasina, estatinas, penicilamina, hidroclorotiazida y fluorouracilo. (66, 29)

Clínica: comparada al LES idiopático, el lupus inducido por drogas afecta a personas de más edad, y muestra igual distribución en hombres que en mujeres. Afecta más

a la raza blanca que a la afroamericana y suele tener manifestaciones clínicas más severas. El espectro clínico varía desde leve compromiso de la piel a afectación sistémica. Presentan mialgias, artralgias, pleuritis y fiebre. Generalmente la erupción cutánea malar, la enfermedad del sistema nervioso central y afectación renal son infrecuentes. La afectación renal se da en menos del 5% de los casos, pero suele ser severa. El debut de la enfermedad suele ser insidioso, pero puede desarrollarse de un mes a varios años de haber usado el medicamento. (66)

El lupus inducido por drogas usualmente resuelve completamente, con normalización de ANA al suspender el uso de la droga. El tratamiento con inmunosupresión está indicado en casos que desarrollan afectación severa a un órgano, como las Clases III, IV y V de Nefritis lúpica. (66, 12)

Biopsia renal: pueden tener proliferación focal y formación de semilunas. Los pacientes tratados con hidralazina y propiltiouracilo pueden desarrollar ANCA positivo, similar a la GN necrotizante con semilunas y patrón de inmunofluorescencia pauciinmune. (66)

#### **2.7.12.4 Nefritis lúpica asociada a infección por virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)**

Algunos pacientes con infección de VIH manifiestan clínica y patológicamente signos de Nefritis lúpica. Este fenómeno es más relevante en niños con infección perinatal que son hombres y afroamericanos. (35)

La presentación incluye hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. La biopsia revela cualquiera de las Clases de Nefritis lúpica, (Clases II, III, IV, V y combinada III+V). En la Nefritis lúpica asociada a infección por VIH, llamada también GN tipo lupus en VIH, los pacientes van a tener títulos ANA bajos y Anti-ds negativos. Esta entidad se puede presentar hasta en el 20% de las biopsias renales de pacientes infectados por HIV. La biopsia además puede o no presentar Glomeruloesclerosis focal y Segmentaria tipo colapsante. (66, 42)

Los pacientes con HIV además de la GN tipo lupus pueden asociar otras enfermedades renales, como lo son la presencia de depósitos de IgA, Nefropatía asociada a VIH, entre otras. (13, 19)

## **2.8. Referencia Contextual**

### **2.8.1 Aspectos internacionales del Lupus Eritematoso Sistémico**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune frecuente alrededor del mundo. Un estudio realizado en los Estados Unidos evidenció que entre los años 2000 al 2004 se identificaron 34.339 pacientes con LES, (con una prevalencia de 143.7/100.000 habitantes) y 7.388 (21.5%) con nefritis lúpica (prevalencia de 30.9/100.000) siendo 6 veces más en mujeres. (17)

En países del pacífico de Asia la prevalencia oscila de 4.3-45.3/100.000 habitantes, y el rango de edad oscila entre 25.7-34.5 años, el sexo femenino predomina en un 83-97%. En Australia la incidencia es de 45.3 por 100.000. (34)

En España un estudio que abarcó 4.024 pacientes con LES, evidenció que el 90% fueron mujeres caucásicas, con una edad media de 33 años. (54)

En América Latina un estudio multinacional de 9 países con 1.214 pacientes con LES, mostró que el 90% eran mujeres, con una edad media de diagnóstico a los 33 años, además demostró que el compromiso renal era más frecuente en mestizos. Con relación al tratamiento recibido, el 92% utilizó esteroides, 75% antimaláricos, terapia de inmunosupresión en el 47% con ciclosporina intravenosa seguida de azatioprina. (51)

En Centroamérica, en un estudio de pacientes con LES en El Salvador de 1994 al 2005, se evidenció que, de un total de 73 pacientes, el 89% fueron mujeres con una edad media de 30.86 años. En este estudio se determinó además un pronóstico desfavorable en el sexo masculino, iniciando la enfermedad a menor edad y con un tiempo más corto en la evolución de la enfermedad. (21)

### **2.8.2 Aspectos nacionales del Lupus Eritematoso Sistémico**

En nuestro país el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que no cuenta con información estadística que ubiquen al país en el contexto mundial, no existen bases de datos ni mucho menos esquemas terapéuticos que se adapten a nuestra realidad. Escasos estudios han demostrado una epidemiología y comportamiento similar a lo reportado a nivel mundial. Por ejemplo, un estudio en el Hospital México, de 54 pacientes fallecidos con lupus que se les realizó autopsia en el período entre 1989 al 2004, determinó que el 87% eran mujeres y 13% hombres, la edad promedio general al momento del diagnóstico fue de 28,3 años y la edad promedio de muerte 33,3 años. (59)

La manifestación inicial de compromiso renal en diez pacientes fue proteinuria, seis Síndrome Nefrótico, dos con hematuria y uno con Síndrome Nefrítico, en el resto no se indicó el compromiso renal inicial. Las biopsias renales mostraron que la Clase de Nefritis lúpica más frecuente fue la Clase IV en un 38.89%, y la menos frecuente la Clase I en un 1,8%. El tratamiento más utilizado fue esteroides en el 33,33% seguidos de la combinación esteroides e inmunosupresores en 31,48% y en tercer lugar la combinación de esteroides con inmunosupresores y antimaláricos en el 12,96%. Las principales causas de muertes fueron por sepsis un 52,83%, causas pulmonares 13,21% y por insuficiencia renal crónica y causas gastrointestinales en un 9,43% en cada una de ellas. (59)

Otro estudio costarricense que evaluó los pacientes con Nefritis lúpica con biopsia renal del año 1990 a 1999 del Servicio de Reumatología del Hospital México, demostró que de un total de 65 pacientes el 83.1% fueron mujeres y 16.9% hombres, la edad promedio general fue 36 años. La Clase Histológica más frecuente fue la Clase IV en 32,3%, seguida de la Clase III en un 16,9% y la menos frecuente la Clase II en 4,6%. La medicación más frecuente fue el esquema terapéutico de prednisona más ciclofosfamida y en segundo lugar prednisona más azatioprina. (22)

En un estudio realizado en el Hospital San Juan de Dios en pacientes con Nefritis lúpica proliferativa, se anotó que el esquema terapéutico más utilizado fue la ciclofosfamida intravenosa más esteroides, seguida de la azatioprina oral con esteroides. Sin embargo, en este estudio la muestra final solo fue de 7 pacientes.  
(9)

Estos estudios nacionales indican información importante acerca de la epidemiología y terapéutica de los pacientes con lupus, sin embargo, no se ha encontrado ningún estudio nacional que se refiera con mayor detalle a los hallazgos encontrados en las biopsias renales por aguja de los pacientes con lupus, por lo tanto, esta investigación desea aportar, aparte de los datos epidemiológicos generales, información detallada de la biopsia renal de los pacientes con Nefritis lúpica en Costa Rica.

**CAPITULO III**  
**MARCO METODOLÓGICO**

## **CAPÍTULO III**

### **3.Marco Metodológico**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Se desarrolló un estudio observacional transversal en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica atendidos en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los años 2010 al 2014. Fue un estudio descriptivo. Se cataloga como observacional (epidemiológico o no intervencionista) se analizan los datos de los expedientes y del sistema de registro de biopsias del servicio de patología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. El alcance temporal de la investigación es de carácter transversal, todos los datos se recolectaron y analizaron en un tiempo único. El enfoque fue cuantitativo y cualitativo.

#### **3.2 Materiales y métodos**

El presente estudio obtuvo los datos por medio de la identificación y reclutamiento de la base de datos del servicio de Patología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, donde se registran todas las biopsias recibidas, analizadas y diagnosticadas tanto del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia como de clínicas periféricas o de otros hospitales nacionales.

En este sistema se realizó la búsqueda, filtrando la información por diagnóstico de nefritis lúpica en pacientes con biopsia renal por aguja, ya con un diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico, según los datos clínicos enviados con la solicitud de la biopsia al servicio de patología. Además, se recolectaron ciertos datos de laboratorio y tratamiento de los pacientes, por medio del análisis de los expedientes. Todo esto, previa autorización y aprobación de la Jefatura de Patología, del Comité Científico y la Jefatura de Archivos Médicos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. A cada uno de los participantes se les asignó un código para resguardar la información personal, así como otros datos. (Ver Anexo 4)

Como estrategia de análisis se utilizaron medidas de tendencia central, medidas de dispersión, medidas de posición, prueba de chi-cuadrado para analizar las variables cualitativas y t student para las variables cuantitativas.

Este estudio realizó una caracterización sociodemográfica, clínica, terapéutica e histológica de los pacientes con nefritis lúpica de enero del 2010 a diciembre del 2014.

### **3.2.1 Características de los pacientes**

Los 41 pacientes en estudio tenían diagnóstico de lupus y fueron valorados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo comprendido entre enero del 2010 a diciembre del 2014. Los pacientes fueron de ambos géneros con edades comprendidas entre los 12 años a los 55 años.

### **3.2.2 Métodos estadísticos utilizados**

Los datos se analizaron por medio de estadística descriptiva. El análisis descriptivo se realizó a través de los datos obtenidos, y se presentaron en texto, tablas y gráficos, expresados como medidas de tendencia central (mediana o promedios) frecuencias absolutas y relativas.

Los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 10.1 (Stata Corp, 2009 Texas, USA)

### **3.2.3 Procesamiento de datos**

Posterior al llenado de los formularios los datos fueron ingresados en un formulario de Microsoft Excel diseñado específicamente para la investigación.

### **3.2.4 Análisis de datos**

En la primera etapa del análisis, se realizó la descripción de las características generales por medio de la estimación de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas de sexo, clase histológica de lupus (Clase I, II, III, IV, V, VI o combinadas), actividad histológica (puntaje de 0-24) y cronicidad histológica

(puntaje de 0 - 12) Inmunofluorescencia realizada de rutina (IgG, IgM, IgA, C3, C4 C1q, Kappa, Lambda y Fibrinógeno) presencia de cilindros hemáticos en orina y el tratamiento recibido después de la biopsia renal (micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina, prednisolona, metilprednisolona)

Se realizó la determinación de las medias y rango para las variables de edad, proteinuria, hematuria, creatinina, nitrógeno ureico, aclaramiento endógeno de creatinina, anti DNA, C3, C4.

En la segunda etapa del análisis se realizó la comparación de distribución del índice de cronicidad y actividad histológica según sexo, y del índice de actividad histológica con presencia de cilindros hemáticos en orina y hematuria por medio de la prueba de chi cuadrado de homogeneidad.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 10.1 (Stata Corp, 2009 Texas, USA) y se consideró como estadísticamente significativo un valor de punto crítico de 0.05.

### **3.3 Alcances y limitaciones**

Alcance: Se logró identificar a los pacientes con Lupus que fueron sometidos a biopsia renal en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en un período determinado, siendo esta información de utilidad para futuros estudios en este mismo centro médico u otros hospitales del país a manera comparativa.

Limitante: falta de información de los reportes de las biopsias renales, reportes de pruebas de laboratorios incompletos y falta de información en los expedientes.

**CAPÍTULO IV**  
**RESULTADOS**

## Capítulo IV

### 4. Resultados

#### 4.1 Presentación de resultados

La distribución según sexo evidenció ser del 78.0% (32/41) del sexo femenino, con un promedio de edad de 29.5 años (rango: 13.0-55.0) para el femenino y un 22% (9/41) para el sexo masculino, con un promedio de edad de 29.6 años (rango:12.0-45.0) El promedio general para la edad es de 29.6 años (rango:12.0-55.0). (ver Anexo 1, cuadro # 2 y Anexo 3, figura #7)

La distribución de pacientes según la Clase histológica, la más frecuente fue la Clase IV en el 39.0% (16/41), seguido de la Clase III en el 19.5%(8/41) y en menor porcentaje Clase I 2.4% (1/41) seguido de la Clase II en el 17.1% (7/41). La Clase histológica combinada se presentó en el 14.6% (6/41) de los cuales el 33.3%(2/6) fueron debido a histología combinada III-IV e igual porcentaje de histología combinada III-V. (ver Anexo 1, cuadro #3 y Anexo 3, figuras # 8 y 9)

La determinación del índice de actividad histológico dentro de los pacientes evaluados evidenció que el índice de actividad más frecuente fue el puntaje de 5 que se presentó en el 14.6% (6/41), seguido del índice de actividad de 10 en el 12.2% (5/41) y en menor porcentaje el índice de actividad de 6 en el 9.8% (4/41) (ver Anexo 1, cuadro # 4 y Anexo 3, figura #10)

La determinación del índice de cronicidad histológica evidenció que el índice de cronicidad más frecuente fue el 2 que se presentó en el 31.7% (13/41), seguido del índice de cronicidad de 4 y 5, los cuales se presentaron en el 12.2% (5/41) cada uno y en menor porcentaje en índice de cronicidad de 6 en el 9.8% (4/41). (ver Anexo 1, cuadro #5 y Anexo 3, figura #11)

Al evaluar los resultados generales de inmunofluorescencia se evidenció que el número de casos con positividad a todos los marcadores, fue de 4.8% (2/41), ningún paciente presentó la totalidad de las determinaciones negativas. Hubo positividad para al menos algún marcador en 60.9% (25/41) No se realizó Inmunofluorescencia en el 21.9% (9/41) la muestra estudiada fue músculo estriado en 2.4% (1/41), el material estaba mal preservado en 2.4% (1/41), y el material era insuficiente en 2.4% (1/41). (ver Anexo 1, cuadro #6)

La determinación de IgM, evidenció ser positiva en el 73.2% (30/41), negativa en el 2.4% (1/41) y no fue indicada en el 14.6% (5/41).

La distribución de pacientes según presencia de IgG, evidenció ser positiva en el 58.5% (24/41), negativa en el 14.6% (6/41) y no se indicó en el 12.2% (5/41). Con respecto a la determinación del C3 estuvo positiva en el 63.4% (26/41) de los casos, fue negativa en el 7.3% (3/41) y no se indicó en el 14.6% (6/41).

La evaluación de la distribución de pacientes según la presencia de C4, se evidenció que el 36.6% (15/41) fue positivo, con un 41.5%(17/41) con resultado negativo y un 14.6% (6/41) que no fue indicada.

La distribución según la presencia de C1q evidenció ser positiva en el 73.2% (30/41), con la presencia de un 2.4% (1/41) como negativo y un 14.6%(6/41) no fue indicado.

La evaluación de la distribución de pacientes según nivel de fibrinógeno evidenció ser positivo en el 53.7% (22/41) de los casos, con un 24.4% (10/41) como negativo y no fue indicado en el 14.6% (5/41).

La distribución según Kappa evidenció ser positiva en el 26.8% (11/41) con un 46.3% (19/41) considerado como negativo y un 7.3% (7/41) de los casos donde no fue indicado.

La evaluación de la distribución de pacientes según la presencia de lambda evidenció ser positiva en el 24.4% (10/41), con un 46.3% (19/41) con resultado negativo y un 17.1% (7/41) donde no fue indicada.

En la determinación de IgA evidenció ser positiva en el 56.1% (23/41) de los casos, seguida de un 19.5% (8/41) para los casos negativos y un 14.6% (6/41) donde no fue indicado. (ver Anexo 1, cuadro #7)

Al evaluar la presencia de cilindros hemáticos en la orina se evidenció que estuvieron ausentes en el 80.5% (33/41) y presentes en el 17.1% (7/41). (ver Anexo 1, cuadro #8 y Anexo 3, figura #12)

La evaluación de las determinaciones de laboratorio evidenció que el promedio de proteinuria fue de 1702.8 mg/24 horas (rango:2.6-6570.0), con una media de hematuria de 344.7 eritrocitos / campo de alto poder (rango:3.0-4705.0), creatinina de 1.2 mg/dL (rango:0.2-7.9), UN media de 22.4 (rango 4.0-132.0) con un aclaramiento endógeno de creatinina medio de 101.1 ml/min (rango:4.0-232.0) y un valor de Anti-DNA medio de 103.2 U/mL (rango:1.1-200.0). El C3 promedio fue 77.2 (rango 8.0-155.0) y el C4 don una media de 13.4 (rango de 1.0-29.0) (ver Anexo 1, cuadro #9)

Al evaluar la distribución de los pacientes según el tratamiento recibido posterior a la toma de biopsia se evidenció que el 85.4% (35/41) se les indicó prednisolona, seguido de micofenolato en el 48.8% (20/41), azatioprina en el 29.3% (12/41), ciclofosfamida en el 9.8% (4/41) y ninguno recibió metilprednisolona. (ver Anexo 1, cuadro #10 y Anexo 3, figura #13).

Al evaluar el índice de cronicidad histológica según sexo se evidenció que en ambos grupos el puntaje más frecuente fue de 2, sin importar a qué grupo de género pertenecían. En el sexo masculino el puntaje de 2 se presentó 55.6% y en el sexo femenino el puntaje de 2 se presentó en un 25% en ambos casos no hubo diferencia significativa ( $p=0.64$ ). (ver Anexo 1, cuadro #11 y Anexo 3, figura #14)

Con respecto al índice de actividad histológica según sexo se evidenció que para ambos sexos la distribución del índice de actividad estuvo predominantemente en valores menores de 10. En las mujeres el puntaje de índice de actividad más frecuente fue de 5 en un 15.6% y en los hombre el puntaje más frecuente fue de 10 en un 22.2% de sin evidenciar diferencias significativas entre ambos sexos ( $p=0.21$ ). (ver Anexo 1, cuadro #12 y Anexo 3, figura #15)

La distribución del índice de actividad histológica según la presencia de cilindros hemáticos en orina se evidenció que con la presencia de cilindros hemáticos en orina el índice de actividad histológica estuvo distribuida en valores mayores de 10 en comparación con la ausencia de cilindros hemáticos en orina donde se evidenció una distribución más homogénea entre los diversos índices de actividad histológica, sin embargo, no se demostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.21$ ). (ver Anexo 1, cuadro #13 y Anexo 3, figura #16)

**CAPÍTULO V**  
**ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

## 5. Análisis y discusión de resultados

La distribución según sexo evidenció un predominio del sexo femenino en un 78.0% (32/41), con un promedio de edad de 29.5 años (rango: 13.0-55.0) y 22% (9/41) para el sexo masculino, con un promedio de edad de 29.6 años. El promedio general para la edad es de 29.6 años. Esto concuerda con lo anotado en la literatura internacional, por ejemplo, lo mencionado por los patólogos Silvarino y Ottati quienes mencionan que la nefritis lúpica predomina en el sexo femenino y en la tercera década de vida (57). Además, a nivel Nacional y según un estudio elaborado por García y Vargas, se presentó un predominio en el sexo femenino, en ese estudio fue de 83.1% en mujeres y 16.9% de hombres. La edad promedio de ambos sexos fue un poco mayor, para 36 años comparado con nuestro estudio que la edad promedio fue de 29.5 años. (22)

La distribución de pacientes según la Clase histológica, arrojó que la Clase más frecuente fue la Clase IV en el 39.0% (16/41) seguido de la Clase III en el 19.5%(8/41). Esto concuerda con resultados bien establecidos desde hace ya muchos años donde se señala que alrededor del mundo, la mayoría de los casos son diagnosticados como Clase III o IV. Siendo formas severas de la enfermedad y requiriendo un tratamiento vigoroso. (10)

Del mismo modo, concuerda con datos nacionales, en el estudio de García, concuerda el orden de las clases más frecuentes diagnosticadas en la biopsia renal, en ese estudio la Clase más diagnosticada fue la IV en un 32,3% seguida de la III 16,9%. (22)

Curiosamente en nuestro estudio hubo dos casos que fueron establecidos como Clase combinada III/IV, cosa que morfológicamente sería incorrecto de diagnosticar.

La determinación del índice de actividad histológica dentro de los pacientes evaluados evidenció que el índice de actividad más frecuente fue el puntaje de 5 que se presentó en el 14.6% (6/41), seguido del índice de actividad de 10 en el 12.2%. Tomando en cuenta que el índice de actividad histológica tiene un puntaje

máximo de 24, esto indica que en el momento de la toma de biopsia el promedio de actividad es relativamente bajo (puntaje de índice de actividad de 5 y 10).

La determinación del índice de cronicidad histológica evidenció que el puntaje de índice de cronicidad más frecuente fue el 2 que se presentó en el 31.7% (13/41), seguido del índice de cronicidad 4 en el 12.2% (5/41). Indicando que en el momento de la biopsia los pacientes no presentaron mucho daño crónico.

Los índices de actividad y cronicidad histológica son información útil para el tratamiento y pronóstico. En casos de daño crónico severo el médico tratante sabrá que el paciente tendrá poco beneficio con el tratamiento. Se ha constatado a través del tiempo la importancia pronóstica que tiene el reportar en la biopsia estos índices. Por ejemplo, en el estudio de Parichatikanond, se menciona que en el grupo de pacientes que fallecieron y que en ese momento presentaban falla renal, tenían índices de cronicidad mayores que los otros grupos estudiados. (4, 50)

A nivel nacional, no existen estudios que correlacionen los índices anteriormente mencionados con el pronóstico en pacientes con nefritis lúpica.

Cabe destacar que los índices de actividad y cronicidad histológicas fueron establecidos para las Clases histológicas proliferativas (III y IV) solamente. Nuestro estudio reflejó que la utilización de estos índices no fue la correcta, ya que se aplicaba para cualquiera de las Clases histológicas de Nefritis lúpica (y no solo para las Clases proliferativas, como debería de ser) o al contrario ni siquiera se hacía mención de estos índices en la descripción microscópica del reporte de biopsia ni en el diagnóstico final.

Al evaluar los resultados generales de inmunofluorescencia, los marcadores con mayor positividad fueron IgM y C1q, esta última de suma importancia para el diagnóstico de lupus.

Llamó la atención que el marcador más importante para el diagnóstico de LES, la IgG, no fue el más frecuente, fue el segundo en frecuencia. Al analizar este dato, se refleja que los pacientes con IgG positiva fueron 24 (58.5%) y que en este grupo

hubo un total de 11 pacientes que no se les pudo evaluar este marcador por diversas razones (1 caso por material insuficiente, 3 casos por mal preservado, 5 casos no se les indicó y 2 casos el tejido no tenía glomérulos) y que solo fue negativo realmente en 6 pacientes.

En el caso de la valoración sobre una de las inmunofluorescencias que dio mayor positividad, la IgM, esta fue positiva en 30 pacientes (73.2%), 1 caso negativo y en menor proporción que la IgG, fue a 9 pacientes que no se les pudo valorar este marcador por distintas razones (1 caso por material insuficiente, 2 casos por mal preservado, 5 casos no se les indicó y 1 caso sin glomérulos para analizar)

El hecho de que hubo menos casos que no se les realizó IF en el grupo de IgM (9 pacientes), comparado con el grupo de IgG (11 pacientes), se aumenta levemente la probabilidad que más casos den positividad en el grupo de IgM, sin embargo, no es significativo, y siempre el grupo de IgM tiene más pacientes positivos (30 pacientes) y menos negativos (1 paciente) comparado con el grupo de IgG positivos (24 pacientes) y negativos (6 pacientes). Por lo tanto, los resultados difieren de lo que se menciona en la literatura, donde se anota que los depósitos de este marcador son esenciales para el diagnóstico de lupus, y del mismo modo difiere con estudios alrededor del mundo donde este es el marcador con mayor frecuencia de positividad es IgG. (6, 62, 63)

Los casos con positividad para todos los marcadores, fue de solo el 4.8% (2 pacientes de 41). Siendo bastante llamativo y discrepante si se compara con lo ya establecido en la literatura mundial. Sin embargo, según Cameron, este patrón se presenta solo en una cuarta parte de los casos con nefritis lúpica. (13,10)

Esta discrepancia de resultados, se puede justificar por múltiples causas, desde el momento en que se manipula y procesa el tejido de biopsia, hasta el momento en que se analiza la biopsia por parte del patólogo.

Los casos en que el material estaba mal preservado, se debe generalmente a métodos erróneos de traslado, fijación inadecuada, tiempo inadecuado para iniciar

su procesamiento etc. Los casos de material sin presencia de glomérulos se pudieron deber a que no se contaba con personal suficiente y entrenado para manipular la biopsia en el momento que llegaba al servicio de patología y no hubo previa selección del material idóneo para el estudio de IF y microscopía de luz. Sin embargo, este paso no asegura que se cuente siempre con el tejido adecuado para su posterior análisis ya que durante el procesamiento en muchas ocasiones el material se desgasta y no se encuentran glomérulos para su análisis.

El hecho que el material fuera inadecuado o que se biopsió músculo, tejido graso o médula renal en lugar de corteza, es un hallazgo frecuente, que compete más al personal que toma la muestra, alejándose de nuestro posible análisis.

El hecho de que varios casos no se les realizó IF o que los resultados no se anotaron en el reporte de biopsia, se debe a que, en años pasados en el servicio de patología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, las biopsias eran analizadas por patólogos sin entrenamiento específico en nefropatología, por lo que no se acostumbraba realizar IF a todas las biopsias, cosa que ya se ha eliminado y se hace rutinariamente.

Al evaluar la presencia o no de cilindros hemáticos en la orina se evidenció que estuvieron ausentes en la mayoría de los pacientes, en un 80.5% (33/41) y presentes en el 17.1% (7/41). Según la literatura, los pacientes con lupus pueden tener cilindros hemáticos en orina, hasta en un 10%, lo que traduce daño renal, en nuestro estudio este porcentaje fue un poco mayor, alcanzando el 17%. (10, 5)

La evaluación de las determinaciones de laboratorio evidenció que el promedio de proteinuria estuvo elevado, con una media en 1702.8 mg/24 horas (rango:2.6-6570.0). Los pacientes tenían hipocomplementemia, el C3 promedio fue 77.2 (rango 8.0-155.0) y el C4 con una media de 13.4 (rango de 1.0-29.0) y los valores de Anti-DNA estaban elevados, medio de 103.2 U/mL (rango:1.1-200.0).

La cifra elevada de proteinuria, la elevación de Anti-DNA y la hipocomplementemia concuerdan con la presentación clínica usual de los pacientes con nefritis lúpica.

Por otro lado, la presencia de hipocomplementemia y aumento de Anti-DNA podría traducir de forma general, peor evolución en este grupo de pacientes, tal como lo indica la literatura. (13, 10)

Las cifras de creatinina en 1.2 mg/dL (rango:0.2-7.9), y UN media de 22.4 (rango 4.0-132.0), reflejaron que los pacientes no estaban con cifras elevadas que pudieran traducir insuficiencia renal, este hallazgo es concordante con la presentación clínica usual de la mayoría de casos de nefritis lúpica. (12 ,50)

Estos datos confirman que los resultados de los laboratorios tenían alteraciones importantes, lo cual era esperable. Nuestro país no cuenta con estudios que correlacionen la presentación clínica con los hallazgos de biopsia en pacientes con lupus.

Los medicamentos con mayor frecuencia indicados posterior a la biopsia en orden de frecuencia fueron: en el 85.4% (35/41) prednisolona, seguido de micofenolato de mofetilo en el 48.8% (20/41), azatioprina en el 29.3% (12/41) y ciclofosfamida en el 9.8% (4/41). A nivel nacional en el estudio de García, se indica que el tratamiento más frecuente fue la prednisolona, pero en combinación con ciclofosfamida. (22)

A nivel internacional, uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de rescate es la ciclofosfamida en sus distintos regímenes de dosificación y esquemas; ya sea con o sin combinación de algún corticoesteroide, o indicado al principio de la terapia y luego seguido por medicamentos como azatioprina , micofenolato de mofetilo, hidroxicloroquina, entre otros. (22, 31, 48)

Los resultados del presente estudio, refleja que la mayoría de los pacientes recibieron medicamentos de uso frecuente a nivel mundial como lo son los corticoesteroides y el micofenolato de mofetilo. Sin embargo, debido a que en el proceso de recolección de datos solo se anotó los medicamentos usados posterior a la toma de biopsia, en las últimas citas del paciente, no se logra identificar la secuencia de la terapia dada, es decir el esquema terapéutico indicado se escapa del alcance de esta investigación.

Además, el hecho que ningún paciente recibió metilprednisolona, podría explicarse a que se debió a que no se anotaron los medicamentos recibidos en la crisis o presentación de la nefritis lúpica. Por otra parte, al anotarse los medicamentos en las últimas citas, podría justificar el porqué la mayoría estaban bajo el uso de prednisolona, terapia de mantenimiento indicada frecuentemente. (7)

Al evaluar los índices de cronicidad y actividad histológica en relación al sexo, no hubo diferencias significativas entre sexos.

Se evidenció que en ambos géneros el índice de cronicidad más frecuente fue el de puntaje de 2 sin importar el sexo. Si se comparan con el estudio de Wang, donde se evidenció que los hombres presentaron puntaje de índice de cronicidad ligeramente mayor a las mujeres (puntaje de 3 en hombre y puntaje 2 en mujeres) en ambos estudios es un dato que no arroja diferencias significativas. (62)

Con respecto al índice de actividad histológica según sexo se evidenció que para ambos géneros la distribución estuvo predominantemente en valores menores de 10. En las mujeres el puntaje de índice de actividad más frecuente fue de puntaje 5 en un 15.6% y en los hombres el puntaje más frecuente fue de 10 en un 22.2% sin evidenciar diferencias significativas entre ambos sexos. Hallazgos similares a los reportados en el estudio de Wang, donde en ambos grupos el índice de actividad estuvo por debajo de 10, (puntaje 8 en ambos grupos) y al igual que en el nuestro, no es estadísticamente significativo. (62)

La distribución del índice de actividad histológica según la presencia de cilindros hemáticos en orina evidenció que, con la presencia de cilindros, el índice de actividad estuvo distribuido en valores mayores de 10 en comparación con la ausencia de cilindros donde se evidenció una distribución más homogénea entre los diversos niveles de actividad histológica, sin embargo, no se demostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.21$ ).

Se realizó esta asociación para valorar si había alguna correlación entre un parámetro clínico de actividad lúpica (presencia de cilindros hemáticos en orina) con

un parámetro histológico de actividad como lo es el índice de actividad. Aunque sí se determinó que en los pacientes con cilindros hemáticos se correlacionaban índices de actividad histológica mayores de 10, esta relación no fue estadísticamente significativa, hallazgo que tampoco está sustentado en la literatura. (10, 5)

Por otro lado, si analizamos que el hallazgo de la presencia de cilindros hemáticos se observa más frecuentemente en las nefritis lúpicas con proliferación mesangial y no tanto en las nefritis proliferativas, esto justificaría nuestros resultados, ya que la mayoría de los pacientes tenían una clase histológica proliferativa. (14)

**CAPÍTULO VI**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## CAPÍTULO VI

### 6. Conclusiones y Recomendaciones

#### 6.1 Conclusiones

El propósito de este trabajo de investigación era caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que presentaron nefritis lúpica y que fueron sometidos a biopsia renal por aguja gruesa, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, durante el período comprendido entre el año 2010 al 2014.

Se deseaba conocer el género que predominaba, que edad era más frecuente y la clínica que presentaban, por medio de exámenes de laboratorio de sangre y orina.

Además, se planteó saber las principales características histológicas de estos pacientes y de forma general saber cuales medicamentos eran los indicados posterior a la toma de biopsia.

Para lo anterior se revisaron los expedientes y el reporte de biopsia. La información fue incluida en una hoja de recolección de datos creada para tal fin. Posteriormente los datos fueron tabulados en cuadros y gráficos para su análisis y posteriormente se realizó una comparación con datos similares reportados en la literatura internacional y con la escasa literatura nacional disponible.

Se logró determinar el perfil epidemiológico de los pacientes, revelando datos similares a la literatura, donde el sexo femenino predominó en un 78% y la edad promedio en ambos sexos fue de 29.6 años.

Se evidenció, como era de esperarse, alteraciones en los hallazgos de laboratorio de estos pacientes. Demostrándose la presencia de proteinuria con una media de 1702.8 mg / 24 horas, hematuria de 344.7 eritrocitos / campo de alto poder, incremento de Anti-DNA, que la media fue de 103.2 U/mL y datos de hipocomplementemia.

Se demostró que la Clase histológica más frecuente fue la Clase IV en el 39.0% y la menos frecuente fue la Clase I en un 2.4%, concordando con resultados nacionales e internacionales.

Datos adicionales del reporte de biopsia fueron valorados como los índices de actividad y cronicidad histológica además de los resultados de inmunofluorescencia. En estos apartados, se reflejó la falta de información en los reportes de biopsia y la ausencia de resultados de inmunofluorescencia, esto por diversas razones que fueron discutidas. Esto se reflejó al momento de la comparación con resultados de la literatura consultada, debido a que hubo varias discrepancias, como lo fue la positividad de la inmunoglobulina IgG que se describe es la de mayor positividad en pacientes con nefritis lúpica y en nuestro estudio no fue así.

Se logró determinar algunos de los medicamentos que se les indicaba a los pacientes posterior a la toma de biopsia, evidenciando que el más utilizado en un 85.4% fue prednisona, seguido de micofenolato en el 48.8%. Sin embargo, este análisis estuvo limitado debido a que no se determinó los medicamentos previos o en el momento de la toma de biopsia, lo que limitó su valoración y comparación con la tendencia de manejo actual de la Nefritis lúpica.

## 6.2 Recomendaciones

- 1) Se debe incentivar a realizar más estudios en la población con lupus, y sobre todo dar énfasis a la práctica de la biopsia renal como parte del abordaje de los pacientes para así tener una evaluación precisa y objetiva del compromiso renal, ya que es una de las causas de mortalidad en esta población.
- 2) Fomentar e incentivar la educación en patología renal y el abordaje adecuado de la biopsia renal.
- 3) Que el patólogo a cargo del análisis de la biopsia realice una evaluación completa del tejido, con la tinción básica de Hematoxilina y eosina y las tinciones especiales de rutina y las requeridas según el caso (PAS, tricrómico, plata, rojo congo etc)
- 4) Nunca obviar la Inmunofluorescencia, como reflejo nuestro estudio, en el pasado no se hizo en algunas ocasiones, y ahora, al menos en el caso del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, tras de múltiples esfuerzos se ha logrado concientizar de la importancia de ello.
- 5) Que el patólogo anote en el reporte de biopsia toda la información necesaria y relevante (índices de actividad y cronicidad, presencia o no de semilunas, resultados de la IF, etc) para que sea de mayor utilidad para el clínico tratante y el beneficio del paciente.
- 6) Solicitar a las autoridades pertinentes la posibilidad de analizar las biopsias renales en general con microscopía electrónica, ya que como bien lo indica y recomienda el Consenso de reporte de biopsia renal de la Sociedad de Patología Renal / Clínica Mayo; hasta un 20% de las biopsias renales dejan de tener un diagnóstico preciso si no se utiliza la Microscopía electrónica.

**Bibliografía:**

1. Agnes B Fogo, Arthur H. Chen, J Charles Jennette, Jan A Bruijn, Robert B. Colvin. *Fundamentals of Renal Pathology*. Springer; 2006. p 79- 92.
2. Alexander. J Howie. *Handbook of Renal Biopsy Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Sringer; 2008. p 5-7, 47.
3. Anthony L. Mescher Junqueira's *Basic Histology text & atlas*. 14<sup>th</sup> ed. Mc Graw – Hill's. Access Medicine; 2016. Chapter 19. p 393-395.
4. Austin Howard A, Muenz Larry R, Joyce Kathleen M. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney International*; 1984;25. p 689–695.
5. Baños Laredo Martha E, Núñez Álvarez Carlos A, Cabiedes Javier. Análisis de sedimento urinario. *Reumatol Clin*; 2010. V6 N5: 268-72.
6. Bertias George K, Tektonidou Maria, Amoura Zahir, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2012. 71:1771–1782.
7. Bomback Andrew S, Appel Gerald B. Updates on the treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*; 2010. 21: 2028-2035.
8. Bostwick David G, Cheng Liang. *Urologic Surgical Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Essevier Saunders; 2014. p 47-69.
9. Calvo Lon Jorge C, Méndez Rodríguez Alexis. Evolución de los pacientes con Nefritis Lúpica Proliferativa en el Servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios que complementaron tratamiento de 2 años hasta diciembre de 2010. *Revista Clinica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2013; Vol 3 N V 27-32.
10. Cameron J Stewart. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*; 1999. 10: 413-424.
11. Cheng Liang, Eble John N. *Molecular Surgical Pathology*. Springer; 2013. p 282.
12. Colvin R. et al. *Diagnostic Pathology Kidney Diseases*. Amirsys; 2011. p 170-187.
13. Colvin Robert B, Chang Anthony, Farris Brad A. *Diagnostic Pathology Kidney Diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier; 2016. p 7, 80, 131,151.

14. Corapi Kristin M, Dooley Mary A, Pendergraft William F. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Res Ther*; 2015. 17 (1):110.
15. Crispín José C, Liossis Stamatis-Nick C, Kis-Toth Katalin. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*; 2010.16:47-57.
16. Dereck C. Allen and R. Iain Cameron. *Histopathology Specimens. Clinical, pathological and Laboratory Aspects.* Springer; 2004.
17. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis and rheumatism.* 2013;65(3):753–63.
18. Finkbeiner Walter E, Ursell Philip C, Davis Richard L. *Autopsy Pathology A Manual and Atlas.* 2<sup>nd</sup> ed. Saunders Elsevier; 2009. p 108-111.
19. Fogo Agnes B, Kashgarian Michael. *Diagnosis Atlas of Renal Pathology.* 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders; 2012. p 163, 190-223.
20. García Porrero Juan A, Hurlé Juan M. Benítez Padilla G. *Anatomía humana.* Mc Graw-Hill España.; 2013. p 480-485.
21. García Ricardo Antonio, Sermeño Slavador Antonio. Mortalidad por Lupus Eritematoso Sistémico en un hospital público de el Salvador. *Rev Arch Col Med* 2008;1 (1):2-5.
22. García Torres Viviana, Vargas Marín Jorge, García Sancho Hernán. Respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos empleados en el tratamiento de la Nefropatía lúpica. Volumen 47 n 3. San José. *Acta Médica Costarricense*; 2005. *versión Online* ISSN 0001-6012.
23. Gary D. Hammer, Stephen J. Mc phee. *Pathophysiology of Diseases: An Introduction to Clinical Medicine.* 7<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2014. Capítulo 16.
24. Gattuso Paolo, Reddy Vijaya B, David Odile. *Differential Diagnosis in Surgical Pathology.* 2<sup>nd</sup> ed. Saunders Elsevier; 2010. p 7.
25. George K Bertsias, María Tektonidou, Zahir Amoura, Martin Aringer, Ingeborg Bajema, Jo H M Berden, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 Nov; 71 (11): p1771-1782.

26. Goldman Lee, Schafer Andrew. Goldman-Cecil Medicine, 25<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2016. p 1769-1777.
27. Goljan Edward F. Pathology Rapid review. 3<sup>rd</sup> ed. Mosby Elsevier; 2010. p 402.
28. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64:797–808.
29. Haschek Wanda M, Walling Matthew A, Rousseaux Clin. *Fundamentals of Toxicologic Pathology.* 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier; 2010. p 284, 345, 363.
30. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: p. 1725.
31. Houssiau FA. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug; 46(8):2121-31.
32. Humphrey Peter A., Dehner Louis P., Pfeifer John D. *The Washington Manual of Surgical Pathology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Capítulo 19.
33. Ivan Damjanov. *Pathology secrets.* 3<sup>rd</sup> ed. Mosby Elsevier; 2009. p 316.
34. Jakes Rupert W. et al. Systematic Review of the Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region: Prevalence, Incidence, Clinical Features, and Mortality. *American College of Rheumatology.* 2012;64(2):159-186.
35. Jennette J Charles, Olson Jean L, Silva Freg G. *Heptinstall's pathology of the kidney.* 7<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer; 2015. Capítulo 14. p 559-624.
36. John B. Imboden, David B. Hellmann, John H. Stone. *Current Diagnosis & treatment: Rheumatology.* 3<sup>rd</sup> ed. Mc Graw Hill; 2010. Chapter 21.
37. Kasper, Fauci, Hauser. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2015. Capítulo 378.
38. Kemp Walter L, Burns Dennis K, Brown Travis G. *The Big Picture Pathology.* Mc Graw Hill Medical; 2008. p 295.
39. Kiremitci Saba, Ensari Arzu. *Classifying Lupus Nephritis: An Ongoing Story.* *The Scientific World Journal.* Volume 2014, article ID 580620.
40. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med.* 2013 Apr 4;11:95.

41. Kuhn Annegret, Bonsmann Gisela, Anders Hans-Joachim. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt International*; 2015. 112 (25): 423-432.
42. Kumar Vinay, Abbas Abul K, Fausto Nelson, Aster Jon C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier; 2010. Capítulo 20.
43. Lerma Edgar V, Berns Jeffrey S, Nissenson Allen R. Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension. Mc Graw-Hill; 2009. Capítulo 32.
44. Lester Susan C. Manual of Surgical Pathology. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier; 2010. p 4.
45. Mc Dermott E M, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases*; 1996. 55(4): 224-229.
46. Mills Stacey , Jonathan W Pine Jr, Anne E Jacobs, Histology for Pathologists. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
47. Mills Stacey E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Volumen II. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. Capítulo 41. p 1717-1721.
48. Mok CC, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 799-800.
49. Mu Qinghui, Zhang Husen, Luo Xin M. SLE: Another Autoimmune Disorder Influenced by Microbes and diet. *Front Immunol.*; 2015. 6: 608.
50. Parichatikanond P et al. Lupus nephritis: clinicopathological study of 162 cases in Thailand. *J Clin Pathol.* 1986;39(2):160-6.
51. Pons-Estel BA, et al. The GLADEL multinational latin american prospective inception cohort of 1214 patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83: 1-17.
52. Riede Ursus- Nikolaus, Werner martin. Color Atlas of Pathology. Thieme Stuttgart New York; 2004. p 180.
53. Rosai Juan, Chan John KC, Arber Daniel A. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volumen 1. 10<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier; 2011. Capítulo 17. p 1135-1140.
54. Rúa-Figueroa I. et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Cin* 2014; 10(1): 17-24.
55. Rubin, Raphael, Strayer, David S. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Capítulo 16. p 716-718.

56. Sethi, S et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephron* 2016; 27: 1278–1287
57. Silvarino Ricardo, Ottati Gabriel, Noboa Oscar. Nefropatía lúpica. Volumen 31 n 1. Montevideo, Uruguay. *Revista médica del Uruguay*; 2015. p 64-78.
58. T.W Sadler. *Langman's Medical Embryology*. 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p 230-237.
59. Vargas Marín J, et al. Causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en el Hospital México de 1989 a 2004. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2010; LXVII (594) 337-343.
60. Walker Patrick D, Cavallo Tito, Bonsib Stephen M. Practice guidelines for renal biopsy. *Modern Pathology* 17; 2004. p 1555-1563.
61. Walker Patrick. The renal biopsy. *Archives Pathology Laboratory Medicine* 133; 2009 p. 181-188.
62. Wang YF, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of male lupus nephritis in China. *Lupus* 2012;21:1472-81.
63. Weening Jan J, D'Agati Vivette D, Schwartz Melvin M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*. 2004; Vol. 65: 521-530.
64. Weidner Noel, Cote Richard J, Suster Saul. *Modern Surgical Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders Elsevier; 2009. p 996-1000.
65. Wettach George R., Palm Thomas W., Morgan Terry K. *Road Map Pathology*. Mc Graw Hill Medical; 2009. p 168.
66. Zhou X et al. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Cambridge University Press; 2009. p 1-4, 230- 260.

## ANEXOS

**ANEXO 1: CUADROS**

**Cuadro # 1: Índice de actividad y cronicidad en Nefritis lúpica.**

<b>Índice de actividad (0-24)</b>
Hipercelularidad endocapilar (0-3)
Infiltración leucocítica (0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales (0-3)
Necrosis fibrinoide /cariorrexis (0-3) x2
Semilunas celulares (0-3) x2
Inflamación intersticial (0-3)
<b>Índice de cronicidad (0-12)</b>
Esclerosis glomerular (0-3)
Semilunas fibrosas (0-3)
Atrofia tubular (0-3)
Fibrosis intersticial (0-3)

Austin Howard A, Muenz Larry R, Joyce Kathleen M. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney International*; 1984;25. p 689–695.

**Cuadro # 2:** Características generales de pacientes con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Sexo	n		%
Femenino	32		78.0
Masculino	9		22
Edad	n	Media	Rango
Masculino	9	29.6	12.0-45.0
Femenino	32	29.5	13.0-55.0
General	41	29.5	12.0-55.0

**Cuadro # 3:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según histología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Histología	n	%
I	1	2.4
II	7	17.1
III	8	19.5
IV	16	39.0
V	3	7.3
Combinada	6	14.6
<i>II-IV*</i>	1	16.6
<i>III-IV*</i>	2	33.3
<i>III-V*</i>	2	33.3
<i>IV-V*</i>	1	16.6

---

*\*Denominador: Número de casos con histología combinada*

**Cuadro # 4:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Actividad	I	%
2	1	2.4
4	1	2.4
5	6	14.6
6	4	9.8
10	5	12.2
12	3	7.3
13	1	2.4
14	2	4.9
15	2	4.9
16	3	7.3
17	1	2.4
18	1	2.4
20	3	7.3
No indica	8	19.5

---

**Cuadro # 5:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Cronicidad	I	%
1	1	2.4
2	13	31.7
3	2	4.9
4	5	12.2
5	5	12.2
6	4	9.8
7	1	2.4
10	2	4.9
No indica	8	19.5

---

**Cuadro # 6:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según resultados de Inmunofluorescencia. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Inmunofluorescencia	n	%
Positiva para todos los marcadores	2	4.8
Negativa para todos los marcadores	0	0.0
Positiva para algún marcador	25	60.9
No se realizó	9	21.9
<i>No se anotaron</i>	2	4.8
<i>Músculo estriado</i>	1	2.4
<i>Mal preservado</i>	1	2.4
<i>Material insuficiente</i>	1	2.4



**Cuadro # 8:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Cilindros	n	%
No	33	80.5
Sí	7	17.1
Desconocido	1	2.4

---

**Cuadro # 9:** Determinaciones de laboratorio en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

	N	Media	Rango
Proteinuria	37	1702.8	2.6-6570.0
Hematuria	28	344.7	3.0-4705.0
Creatinina	40	1.2	0.2-7.9
UN	36	22.4	4.0-132.0
Aclaramiento	29	101.1	4.0-232.0
Anti-DNA	35	103.2	1.1-200.0
C3	37	77.2	8.0-155.0
C4	37	13.4	1.0-29.0

---

**Cuadro # 10:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según tratamiento del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Tratamiento	N	%
Prednisolona	35	85.4
Micofenolato	20	48.8
Azatioprina	12	29.3
Ciclofosfamida	4	9.8
Metilprednisolona	0	0.0

---

**Cuadro # 11:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Cronicidad	Femenino		Masculino		Valor p
	N	%	N	%	
1	1	3.1	0	0.0	0.64
2	8	25.0	5	55.6	
3	2	6.2	0	0.0	
4	3	9.4	2	22.2	
5	4	12.5	1	11.1	
6	3	9.4	1	11.1	
7	1	3.1	0	0.0	
10	2	6.2	0	0.0	
No indica	5	15.5	0	0.0	

**Cuadro # 12:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Actividad	Femenino		Masculino		Valor p
	N	%	N	%	
2	1	3.1	0	0.0	0.21
4	0	0.0	1	11.1	
5	5	15.6	1	11.1	
6	3	9.4	1	11.1	
10	3	9.4	2	22.2	
12	3	9.4	0	0.0	
13	0	0.0	1	11.1	
14	1	3.1	1	11.1	
15	2	6.2	0	0.0	
16	3	9.4	0	0.0	
17	1	3.1	0	0.0	
18	0	0.0	1	11.1	
20	2	6.2	1	11.1	
No indica	8	25.0	0	0.0	

**Cuadro # 13:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

Actividad	Cilindros presentes		Cilindros Ausentes		Valor p
	N	%	N	%	
2	0	0.0	1	3.0	0.21
4	0	0.0	1	3.0	
5	1	14.3	4	12.1	
6	0	0.0	4	12.1	
10	2	28.6	3	9.1	
12	0	0.0	3	9.1	
13	0	0.0	1	3.0	
14	0	0.0	2	6.0	
15	0	0.0	2	6.1	
16	1	14.3	2	6.1	
17	1	14.3	2	6.1	
18	0	0.0	1	3.0	
20	1	14.3	2	6.1	
No indica	1	14.3	7	21.2	

**ANEXO 2: TABLAS**

**Tabla #1 Criterios Diagnósticos de Lupus Eritematosos Sistémico.** Revisión de Criterios para la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterio	Definición
<b>1. Erupción cutánea malar</b>	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que tiende a no afectar los pliegues nasolabiales
<b>2. Erupción cutánea discoide</b>	Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
<b>3. Fotosensibilidad</b>	Erupción cutánea como resultado de una reacción a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
<b>4. Úlceras bucales</b>	Ulceración nasofaríngea, usualmente indolora, observada por un médico
<b>5. Artritis</b>	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, y se caracteriza por sensibilidad, inflamación o derrame.
<b>6. Serositis</b>	<p>A.Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce escuchado por un médico o evidencia de derrame pleural.</p> <p>B.Pericarditis: documentado por electrocardiograma o roce o evidencia de derrame pericárdico</p>
<b>7. Trastorno Renal</b>	<p>A.Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado, o</p> <p>B.Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares,</p>

Tabla # 1 continuación

	tubulares o mixtos.
<b>8. Trastorno Neurológico</b>	<p>A.Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o</p> <p>B.Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.</p>
<b>9. Trastorno Hematológico</b>	<p>A.Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o</p> <p>B.Leucopenia: menor de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.</p> <p>C.Linfopenia: menor de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o</p> <p>D.Trombocitopenia: menor de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.</p>
<b>10. Trastorno inmunológico</b>	<p>A.Item eliminado en la actualización de 1997</p> <p>B.Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o</p> <p>C.Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.</p> <p>D.Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos basado en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina de inmunoglobulina IgG o IgM,</li> </ol>

Tabla # 1 continuación

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o</li> <li>3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis, que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (modificado en la actualización de 1997).</li> </ol>
<b>11. Anticuerpo antinuclear</b>	Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus por medicamentos.

Goldman Lee, Schafer Andrew. Goldman-Cecil Medicine, 25<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2016

**Tabla #2 Clasificación de la Nefritis lúpica 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RSP)**

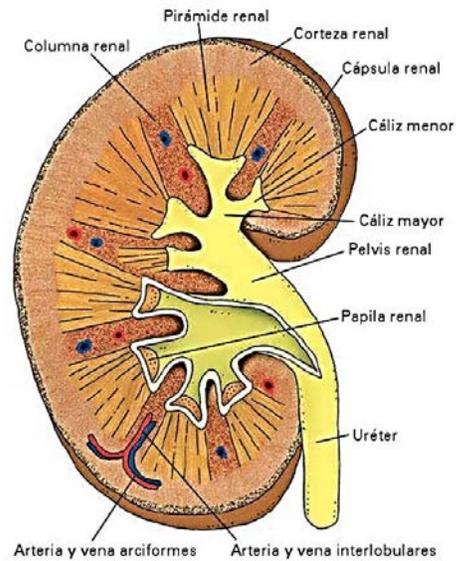
<b>Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima</b>	Glomérulos normales por microscopía de luz, pero depósitos inmunes por IF
<b>Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial</b>	Hipercelularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial en microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales Puede haber depósitos inmunes aislados subepiteliales o subendoteliales en IF o microscopía electrónica (ME), pero no por microscopía de luz
<b>Clase III: Nefritis lúpica focal</b>	GN endo o extracapilar activa o inactiva focal, segmentaria o global comprometiendo <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales <u>Clase III (A):</u> Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal <u>Clase III (A/C):</u> Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal <u>Clase III (C):</u> Lesiones inactivas crónica con cicatrización glomerular: Nefritis lúpica esclerosante focal
<b>Clase IV: Nefritis Lúpica difusa</b>	GN endo o extracapilar activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo ≥ 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) cuando ≥50% de glomérulos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando ≥50% de los glomérulos tienen lesiones globales. Se define segmentario como una lesión que compromete < 50% del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en "asas de alambre" sin o con poca proliferación glomerular. <u>Clase IV-S (A):</u> Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa <u>Clase IV-G (A):</u> Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa <u>Clase IV-S (A/C):</u> Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa

Tabla # 2 continuación

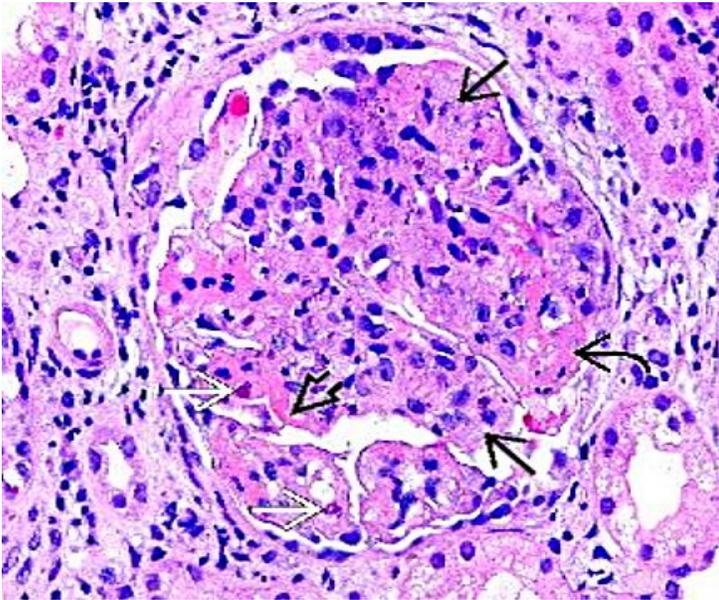
	<p>Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa</p> <p><u>Clase IV-S (C):</u> Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: : nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa</p> <p><u>Clase IV-G (C):</u> Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: nefritis lúpica esclerosante global difusa</p>
<b>Clase V: Nefritis lúpica membranosa</b>	<p>Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía de luz, IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales</p> <p>La Clase V de nefritis lúpica puede ocurrir en combinación con las Clases III ó IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases.</p> <p>La Case V de nefritis lúpica puede mostrar esclerosis avanzada</p>
<b>Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada</b>	<p>≥ 90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual</p>

Weening Jan J, D'Agati Vivette D, Schwartz Melvin M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*. 2004; Vol. 65: 521-530

**ANEXO 3: FIGURAS**



**Figura #1 Anatomía del riñón.** Sección frontal del riñón derecho para mostrar su estructura. La pelvis renal y los cálices han sido abiertos en su parte inferior para mostrar las papilas renales. (García Porrero Juan A, Hurlé Juan M. Benítez Padilla G. Anatomía humana. Mc Graw-Hill España).



**Figura #2 Hiper celularidad endocapilar con asas de alambre.** Hiper celularidad endocapilar (flecha negra) “asa de alambre”, pared del capilar engrosada (flecha negra abierta) exudado fibrinoide (flecha negra curva) y cuerpos de hematoxilina, raros de ver (flecha blanca) son indicadores de GN lúpica activa (Chang, Farris, Kambham. Diagnostic Pathology Kidney Diseases. Amirsys: 2011.)

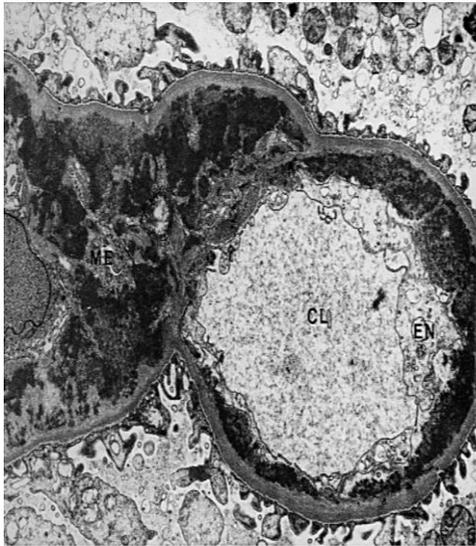


Fig. 17.52 Capillary loop showing marked accumulation of deposits in the mesangium and subendothelial regions. The deposits in the latter location represent the wire-loop lesion seen by light microscopy. CL, capillary lumen; EN, endothelial cell; ME, mesangium. (x7000)

**Figura #3 Depósitos inmunes en mesangio y subendoteliales en Microscopía Electrónica.** El asa capilar muestra marcada acumulación de depósitos en las regiones del mesangio y subendotelial. Los depósitos subendoteliales representan las “asas de alambre” vistas en la microscopía de luz. CL: lumen del capilar, EN: célula endotelial, ME: mesangio. (Rosai Juan, Chan John KC, Arber Daniel A. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. Volumen 1. 10<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier; 2011. Capítulo 17)



Fig. 17.53 Subendothelial deposits displaying a fingerprint-like pattern. ( $\times 777000$ )

**Figura #4 Depósitos subendoteliales en patrón huella digital en Microscopía Electrónica.** Depósitos subendoteliales dispuestos en patrón de huella digital. (Rosai Juan, Chan John KC, Arber Daniel A. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volumen 1. 10<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier; 2011. Capítulo 17)

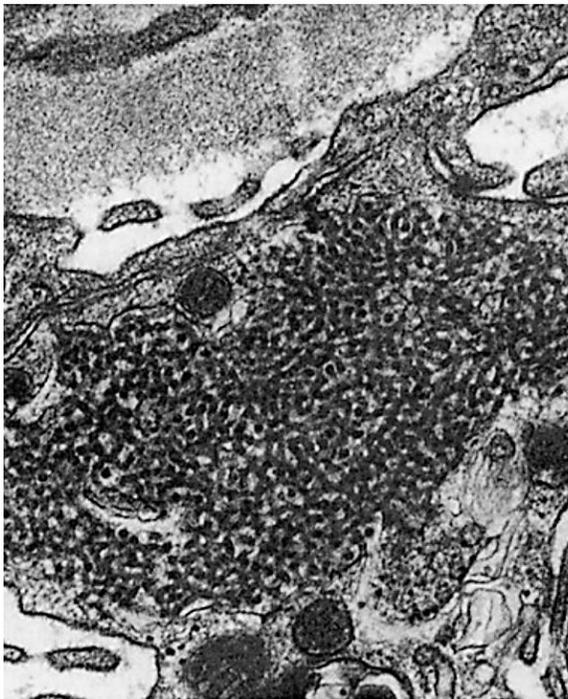
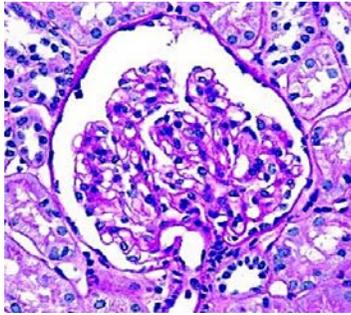
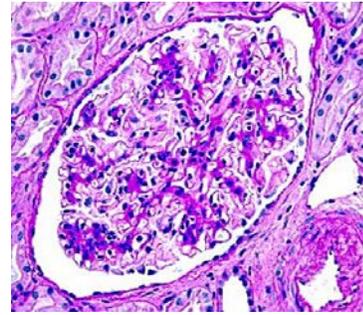


Fig. 17.54 Tubulovesicular particles in an endothelial cell. ( $\times 34250$ )

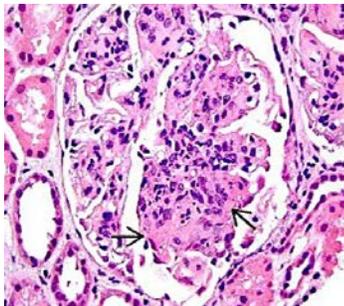
**Figura #5 Partículas tubuloreticulares en las células endoteliales en Microscopía Electrónica.** Partículas tubuloreticulares en la célula endotelial. (Rosai Juan, Chan John KC, Arber Daniel A. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volumen 1. 10<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier; 2011. Capítulo 17)



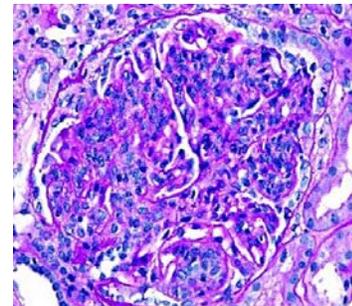
**Nefritis lúpica Clase I.**



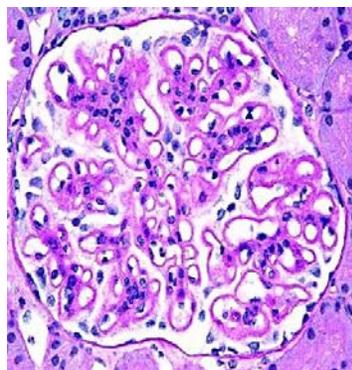
**Nefritis lúpica Clase II.**



**Nefritis lúpica Clase III.**

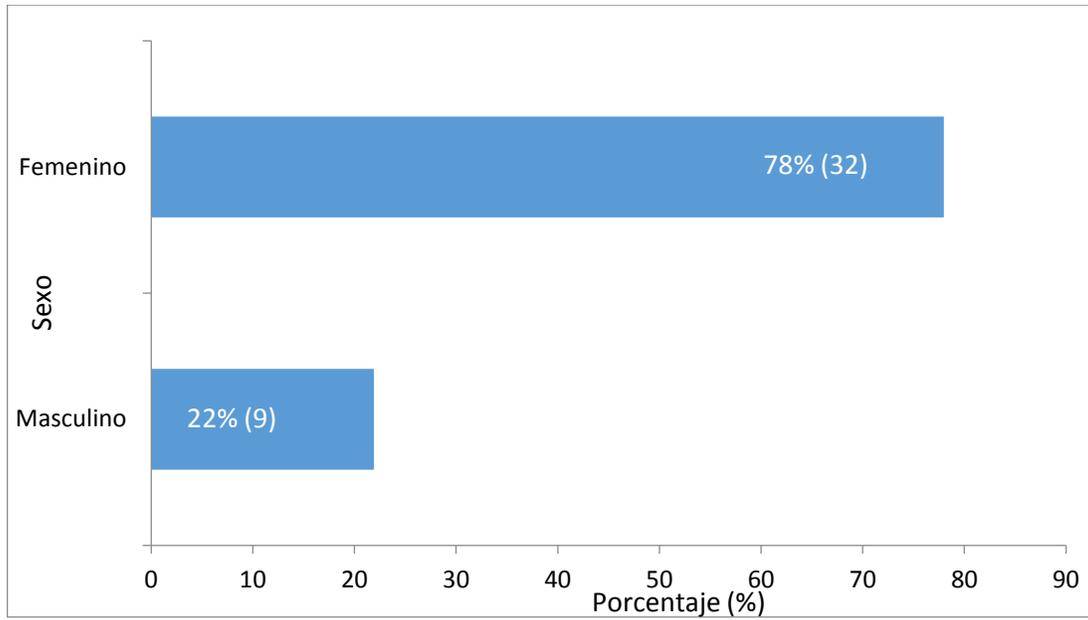


**Nefritis lúpica Clase IV.**

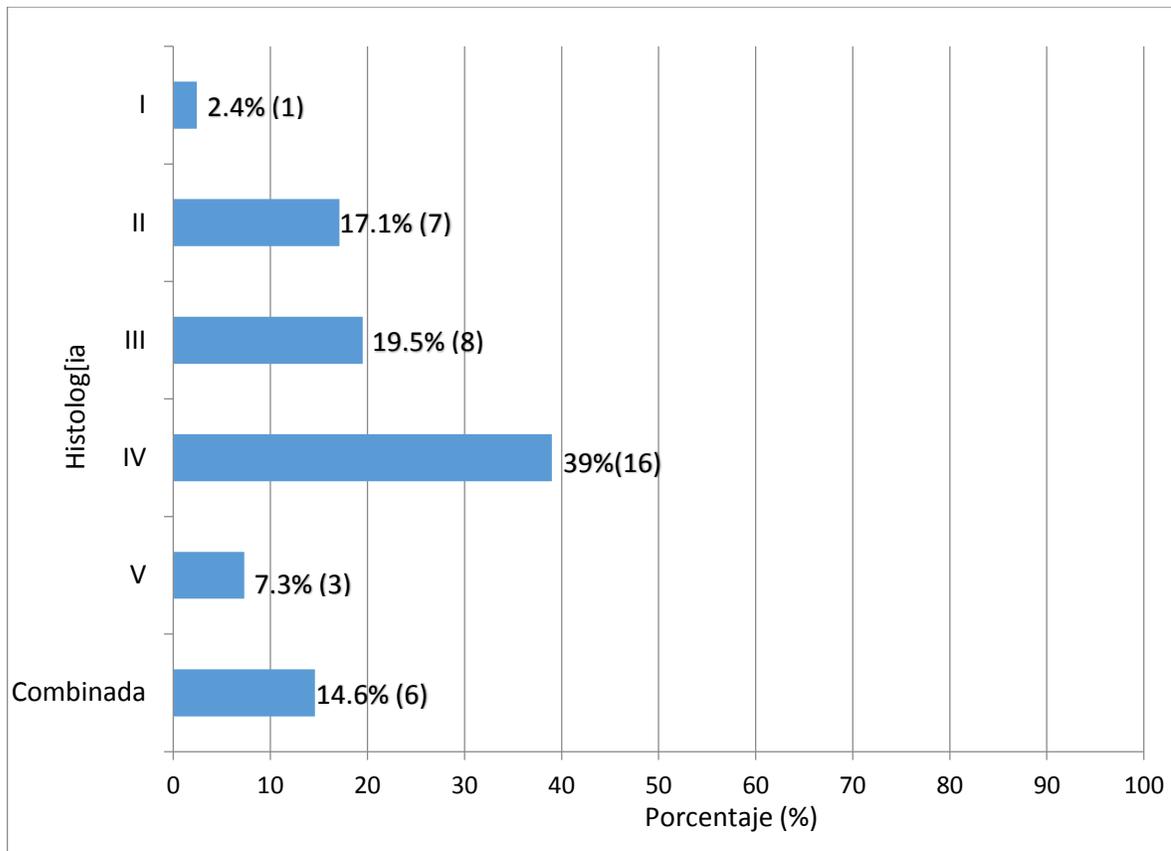


**Nefritis lúpica Clase V.**

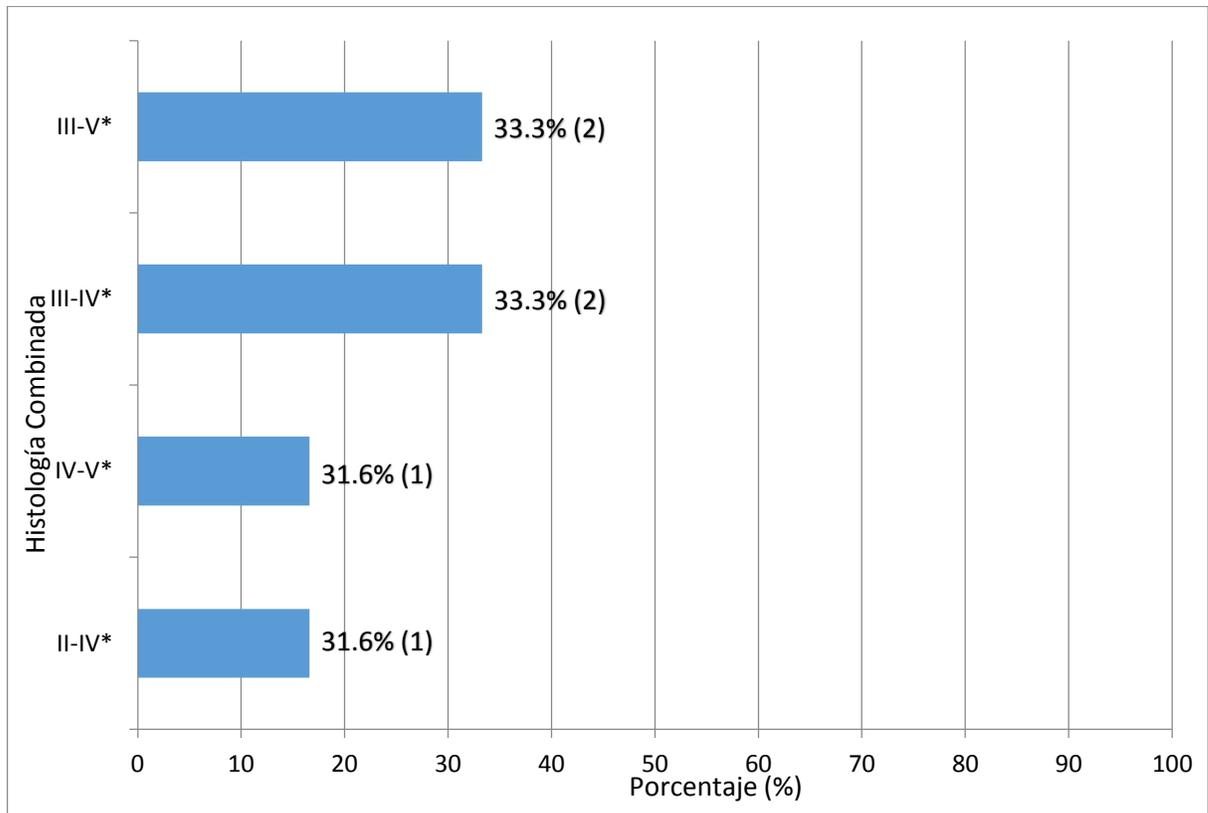
**Figura #6 Clases de Nefritis Lúpica.** Nefritis lúpica **Clase I:** en microscopía de luz los glomérulos son normales, con depósitos inmunes mesangiales en la inmunofluorescencia y en microscopía electrónica. La Clase I es raro de ver en biopsias. Nefritis lúpica **Clase II:** muestra hiper celularidad mesangial y expansión de la matriz mesangial. Puede no tener depósitos subepiteliales o subendoteliales en microscopía de luz o inflamación activa. La hiper celularidad mesangial se define como 3 o más núcleos en un área mesangial en secciones de 3  $\mu\text{m}$ . Nefritis lúpica **Clase III:** menos de 50% de los glomérulos están involucrados con lesiones activas o crónicas. El patrón típico es la necrosis capilar segmentaria con fibrina (flecha negra) y exudado neutrofílico. Nefritis lúpica **Clase IV:** tiene lesiones de actividad y cronicidad en 50% o más de los glomérulos. Aquí se muestra un patrón típico que es la hiper celularidad endocapilar global con una población celular mononuclear homogénea. Las células endocapilares son una combinación de macrófagos, células mesangiales y endoteliales. Nefritis lúpica **Clase V:** tiene engrosamiento difuso y global de la membrana basal glomerular con podocitos prominentes, y expansión mesangial e hiper celularidad. (Chang, Farris, Kambham. Diagnostic Pathology Kidney Diseases. Amirsys: 2011



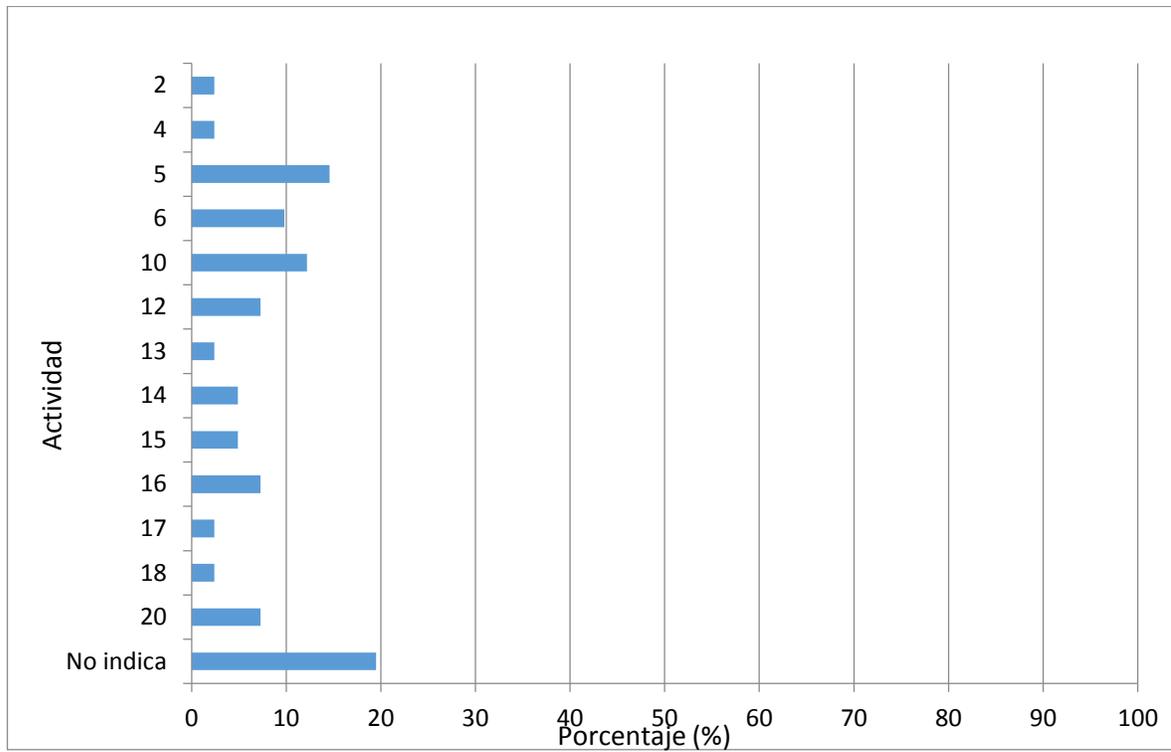
**Figura # 7:** Distribución de pacientes según sexo con nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



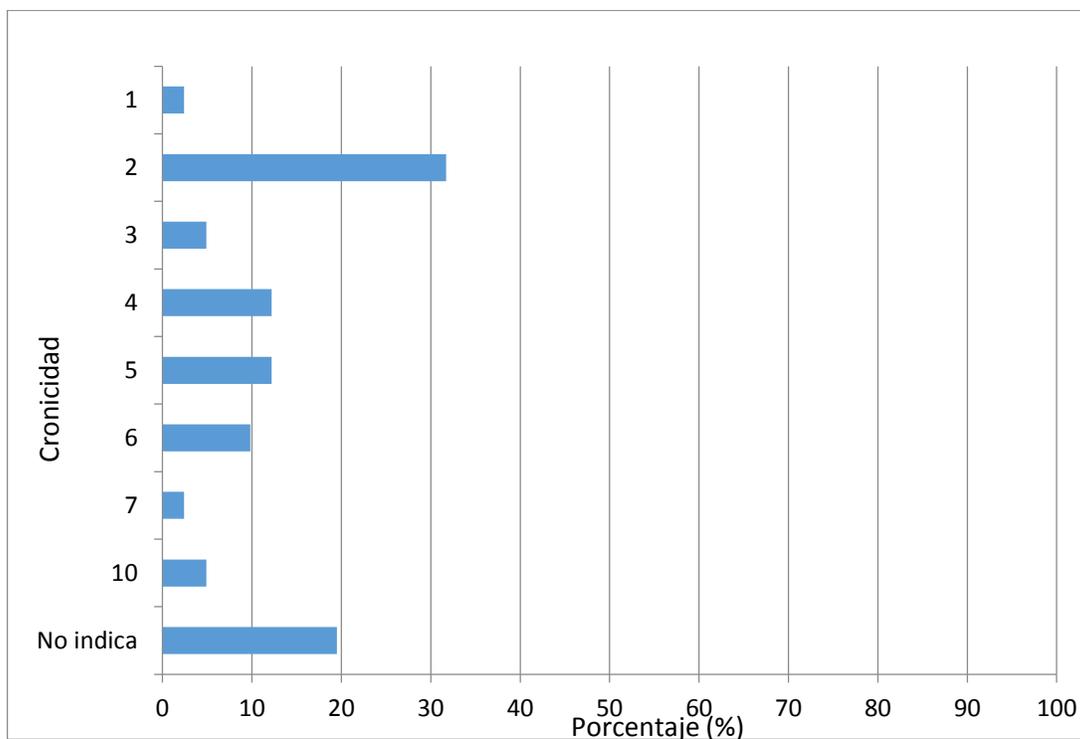
**Figura # 8:** Distribución de pacientes según Clase histológica de nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



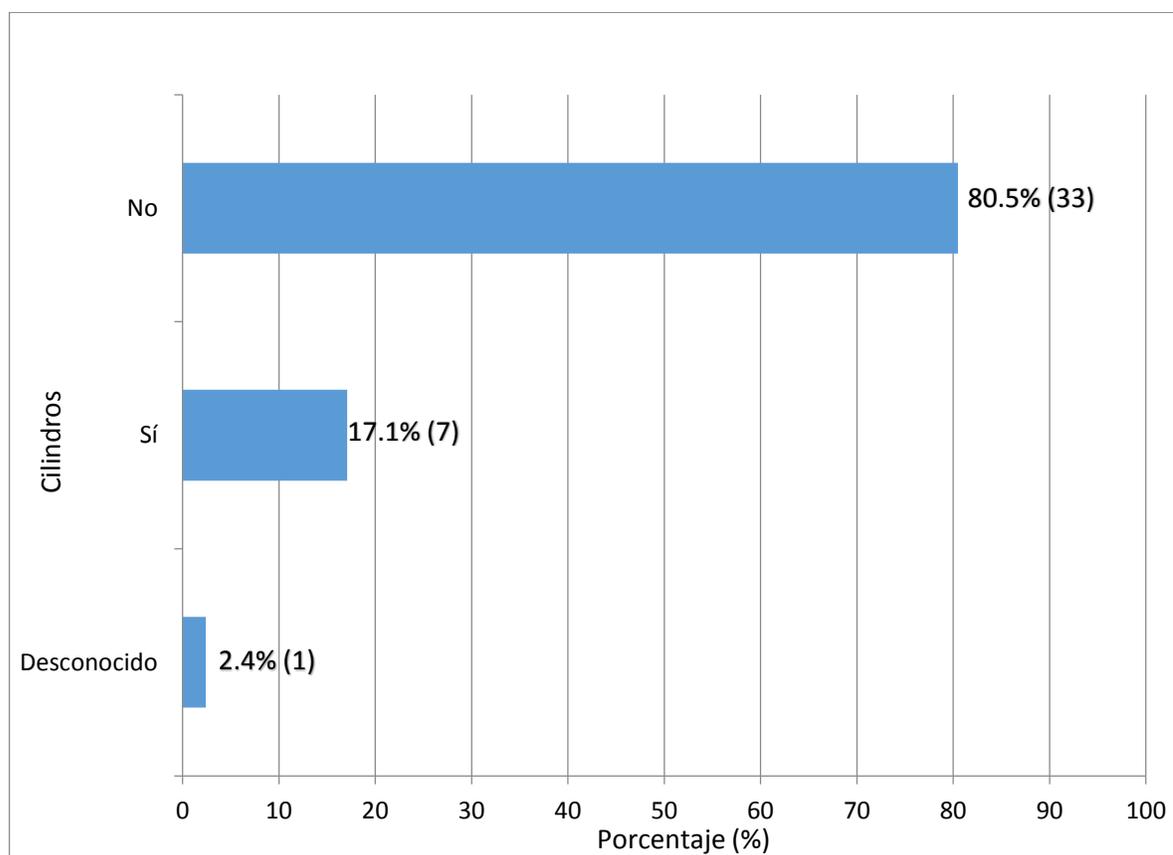
**Figura # 9:** Distribución de pacientes según Clase histológica combinada de nefritis lúpica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



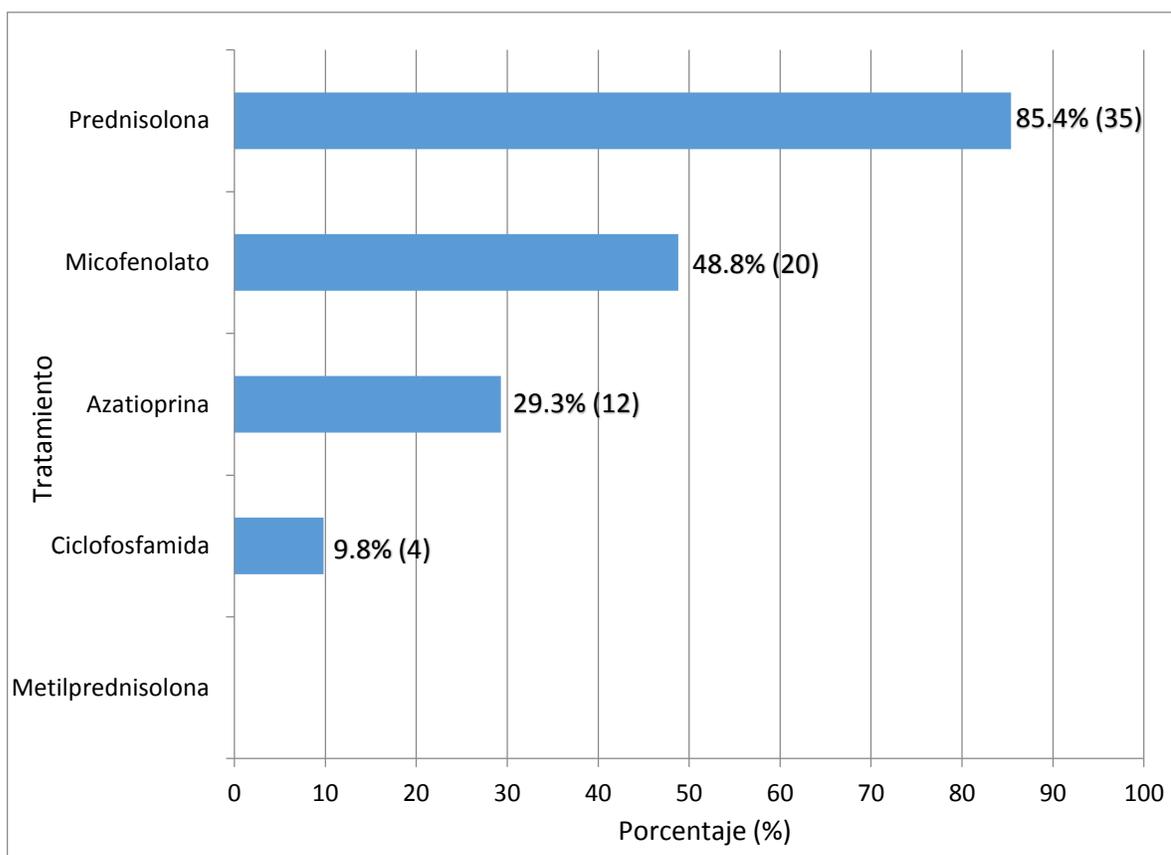
**Figura # 10:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



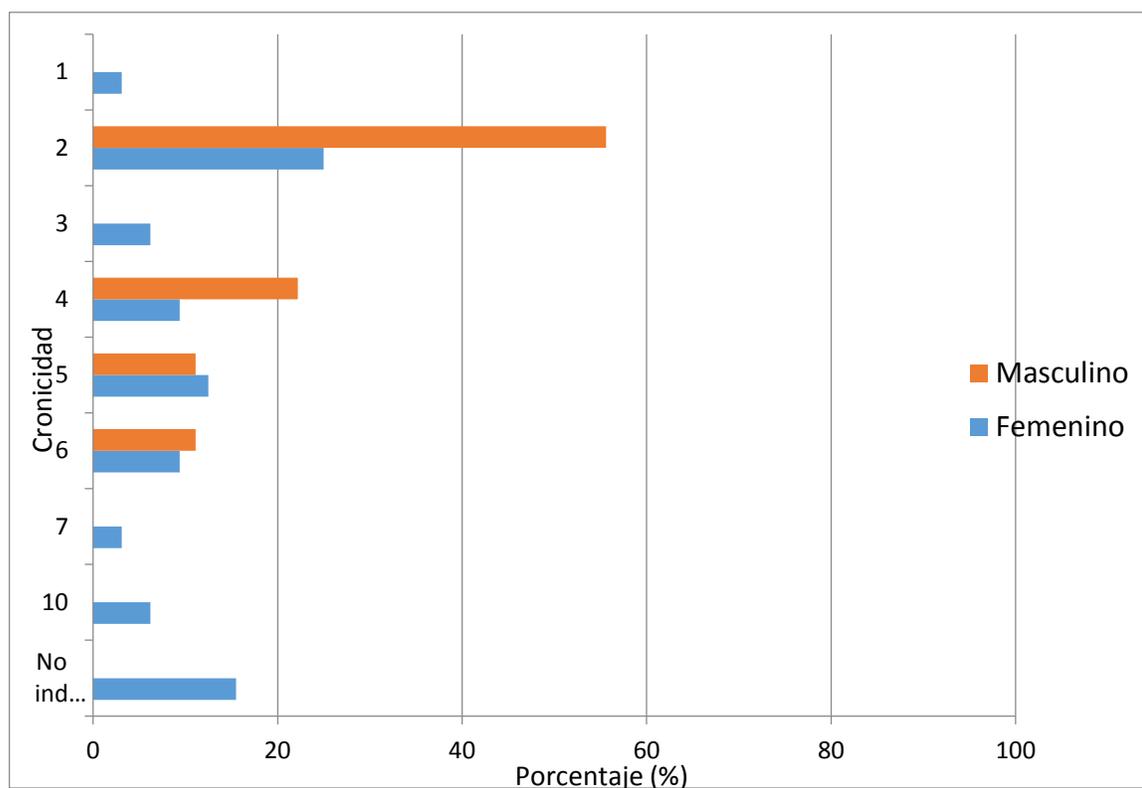
**Figura # 11:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



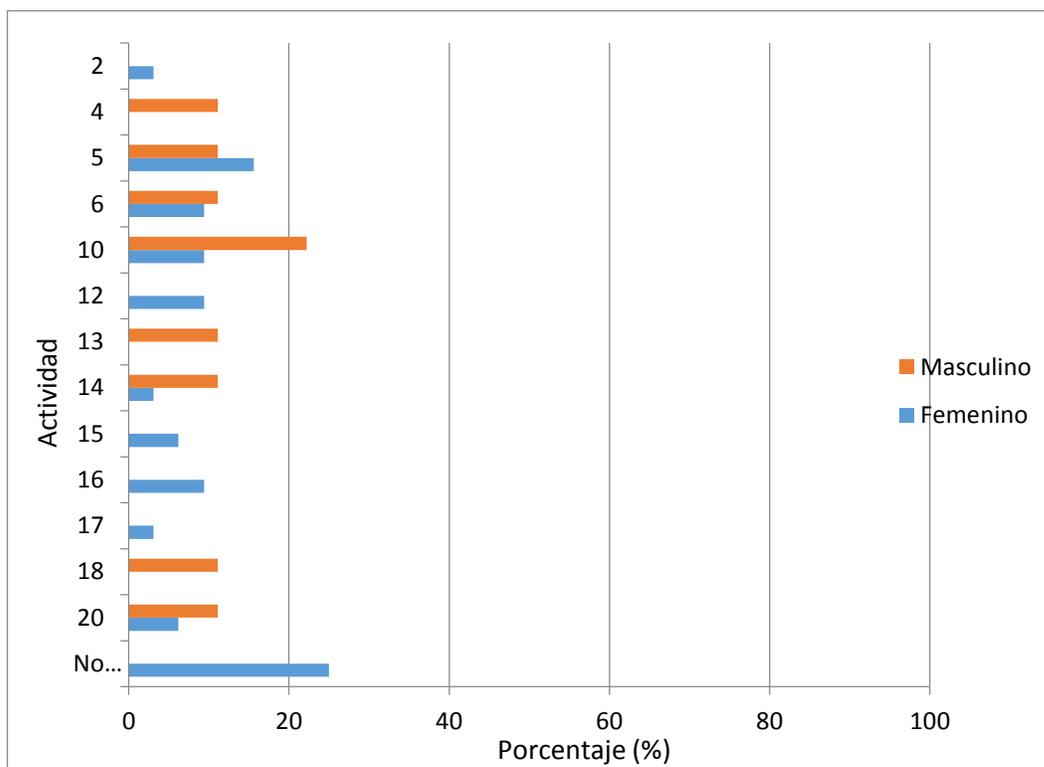
**Figura # 12:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



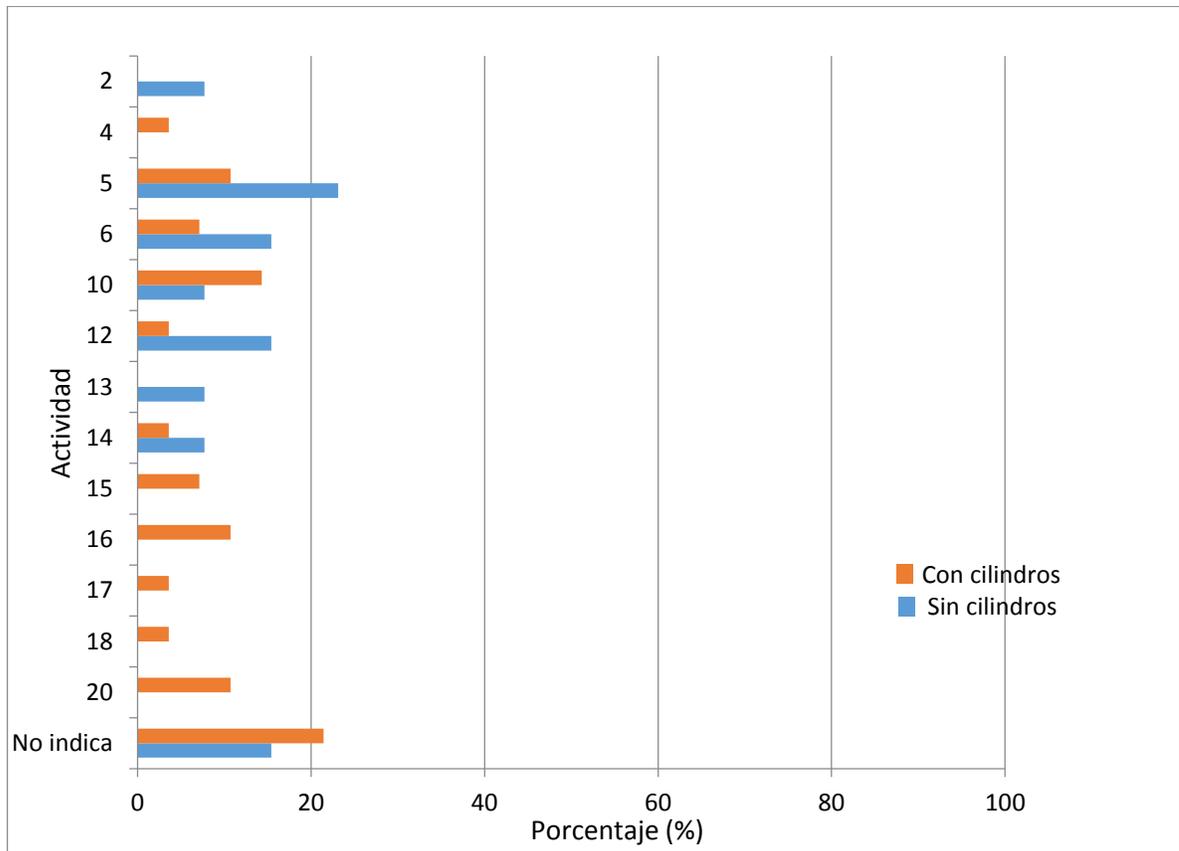
**Figura # 13:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según tratamiento en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



**Figura #14** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de cronicidad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



**Figura # 15:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y sexo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014



**Figura # 16:** Distribución de pacientes con nefritis lúpica según índice de actividad histológica y presencia de cilindros hemáticos en orina del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, 2010-2014

**Anexo #4 Hoja de recolección de datos.****Hoja de recolección de datos de pacientes con Nefritis Lúpica con biopsia renal en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de enero del año 200 a diciembre del 2014**

Código: \_\_\_\_\_ Fecha de recolección de datos: \_\_\_\_\_

Sexo: 1. \_\_\_\_\_ Masculino 2. \_\_\_\_\_ Femenino Edad: \_\_\_\_\_

Residencia:

1. \_\_\_\_\_ San José 2. \_\_\_\_\_ Alajuela 3. \_\_\_\_\_ Cartago 4. \_\_\_\_\_ Heredia  
5. \_\_\_\_\_ Guanacaste 6. \_\_\_\_\_ Limón 7. \_\_\_\_\_ Puntarenas 8. \_\_\_\_\_ Desconocida

Clasificación Histológica de Nefritis Lúpica:

1. \_\_\_\_\_ Clase I 2. \_\_\_\_\_ Clase II 3. \_\_\_\_\_ Clase III 4. \_\_\_\_\_ Clase IV  
5. \_\_\_\_\_ Clase V 6. \_\_\_\_\_ Clase VI 7. \_\_\_\_\_ Combinadas

Índice de actividad: 1. \_\_\_\_\_ menos de 10 2. \_\_\_\_\_ más o igual a 11

Índice de cronicidad: 1. \_\_\_\_\_ menos de 4 2. \_\_\_\_\_ más o igual a 5

Resultados (positividad) de la inmunofluorescencia:

1. \_\_\_\_\_ IgG 2. \_\_\_\_\_ IgM 3. \_\_\_\_\_ C3 4. \_\_\_\_\_ C4 5. \_\_\_\_\_ C1q  
6. \_\_\_\_\_ Fibrinógeno 7. \_\_\_\_\_ Kappa 8. \_\_\_\_\_ Lambda 9. \_\_\_\_\_ IgA  
10. Todas 11. \_\_\_\_\_ Ninguna 12. \_\_\_\_\_ No se realizó

Manifestaciones clínicas de la nefritis lúpica:

Proteinuria 24 horas: \_\_\_\_\_ mg/ 24 horas Hematuria: \_\_\_\_\_ eritrocitos /  
campo de alto poder. Presencia de cilindros: 1. \_\_\_\_\_ Si 2. \_\_\_\_\_ No Creatinina  
sérica: \_\_\_\_\_ mg/dl

**Anexo # 4 continuación**

Aclaramiento endógeno de creatinina: \_\_\_\_\_ ml/dl    Anti-DNA: 1. \_\_\_\_\_ Si  
2. \_\_\_\_\_ No    C3: 1. \_\_\_\_\_ Si 2. \_\_\_\_\_ No    C4: 1. \_\_\_\_\_ Si 2. \_\_\_\_\_ No

Tipo de Medicamento:

1. \_\_\_\_\_ Micofenolato mofetilo    2. \_\_\_\_\_ Ciclofosfamida    3. \_\_\_\_\_ Azatioprina  
4. \_\_\_\_\_ Prednisolona    5. \_\_\_\_\_ Metilprednisolona    6. \_\_\_\_\_ Otro

Biopsia previa:

1. \_\_\_\_\_ Si    2. \_\_\_\_\_ No



