



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TÍTULO

**FRECUENCIA DE LOS BROTES EXTRARRENALES DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. VERÓNICA DEL CARMEN PARRA CONTRERAS**

**ASESORES DE TESIS:
DR. JAVIER RIVERA FLORES**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Miércoles, 13 de febrero de 2019.**

DR. JAVIER RIVERA FLORES
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA DE LOS BROTES EXTRARRENALES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2019-3601-017

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

“FRECUENCIA DE LOS BROTES EXTRARENALES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
HEMODIÁLISIS.”

DRA DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI

DR PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI

DR. JAVIER RIVERA FLORES
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Agradezco por su apoyo, amor y motivación a mi esposo, padres y hermanos.

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Javier Rivera Flores Médico adscrito al Servicio de Nefrología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matricula 99163348

Correo electrónico: riverhemo@hotmail.com

Teléfono: 55 16 12 15 96

TESISTA:

Dra. Verónica del Carmen Parra Contreras residente del tercer año de especialidad en Nefrología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: vcpc_@hotmail.com

Teléfono: 045 3315200174

DATOS DE LA TESIS:

Título: Frecuencia de los brotes extrarrenales de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis

Número de páginas: 55

Año: 2019

Número de Registro: R-2019-3601-017

ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS	7
II.	RESUMEN	8
III.	MARCO TEÓRICO	9
IV.	JUSTIFICACIÓN	25
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
VI.	HIPÓTESIS	27
VII.	OBJETIVO GENERAL	28
VIII.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS	29
X.	VARIABLES	30
XI.	PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
XII.	APARTADO DE ASPECTO ÉTICOS	33
XIII.	FACTIBILIDAD	34
XIV.	RESULTADOS	35
XV.	DISCUSIÓN	46
XVI.	CONCLUSIONES	47
XVII.	ANEXOS	48
XVIII.	BIBLIOGRAFÍA	51

ABREVIATURAS:

ACR:	Colegio Americano de Reumatología
AINE's	Antiinflamatorios No Esteroideos
ANA:	Anticuerpos Antinucleares
C3 y 4:	Proteína C3 y C4 del complemento
DP:	Diálisis Peritoneal
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
HD:	Hemodiálisis
IA:	Índice de Actividad
IC:	Índice de Cronicidad
IF:	Inmunofluorescencia
IL-2:	Interleucina 2
IL-6:	Interleucina 6
ISN/	
RPS: Renal	Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal
LES:	Lupus Eritematoso Sistémico
ML:	Microscopía de Luz
NETs:	Trampas de Neutrófilos Extracelulares
NIH:	Institutos Nacionales de Salud
NL:	Nefritis Lúpica
SNC:	Sistema nervioso Central
TNF-alfa:	Factor de Necrosis Tumoral Alfa

RESUMEN

ANTECEDENTES:

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune con involucro de diferentes órganos y sistemas, la afección renal es de las principales, hasta en un 40% de los pacientes. La evolución a ERC se presenta en 50%, con requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal en la mayoría. En muchos casos se continúa la terapia inmunosupresora posterior a inicio de terapia de reemplazo renal, como parte del manejo sistémico de la enfermedad, sin embargo, la evidencia de actividad de la enfermedad es controversial. De acuerdo con la teoría de "burn out", condiciona en los linfocitos CD8 pérdida de su capacidad efectora, llevando a menor incidencia de actividad extrarrenal. Es necesario discernir si existe actividad de la enfermedad en hemodiálisis a través del tiempo, teniendo como objetivo, ajustar de forma oportuna la terapia inmunosupresora y reducir eventos adversos asociados a tratamiento, como las complicaciones infecciosas.

OBJETIVO: Evaluar la frecuencia de brotes de LES en pacientes en terapia sustitutiva de la función renal a expensas de hemodiálisis; el tipo de órgano o sistema afectado con mayor frecuencia y determinar si existe relación entre la disminución de la actividad de la enfermedad y el tiempo en hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una Serie de Casos en pacientes cautivos de 3 años en el servicio de Hemodiálisis de CMNSXXI, durante período comprendido de 01 de Enero de 2015 a 01 de enero de 2018 con diagnóstico de ERC y LES. Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central.

RECURSOS DE FACTIBILIDAD No requirió financiamiento externo, en el Hospital de Especialidades CMNSXXI se cuenta con registros y expedientes de pacientes en terapia de reemplazo renal a expensas de hemodiálisis en el periodo de estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes, con edad promedio de 38.8 años (min 19 y máximo 74 años), género femenino 91.6%. Tiempo de diagnóstico de LES 12.6 años, el 73% tenía diagnóstico de Nefritis Lúpica clase IV ISN-RPS. Se documentaron brotes en 4 pacientes (33% de la población), 2 de ellos (50%) presentaron 2 brotes en su evolución; los sistemas afectados fueron hematológico en el 100% (trombocitopenia y leucopenia a expensas de linfopenia) y mucocutáneo en el 33.3%. El tiempo promedio de presentación de primer brote desde inicio de hemodiálisis fue 11.25 meses y de último brote de 22 meses.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con LES disminuyen su actividad inmunológica posterior a iniciar terapia sustitutiva de la función renal, sin embargo continúan con riesgo de actividad de la enfermedad extrarrenal durante su evolución, principalmente en los primeros años de inicio, por lo que amerita un seguimiento. El principal sistema afectado por actividad de la enfermedad fue el hematológico, a expensas de trombocitopenia y leucopenia, no se consideró como variable de actividad la anemia, por origen multifactorial en nuestra población. Se observó en los pacientes que no desarrollaron brote, positividad en marcadores serológicos (Niveles de complemento, Anti-DNA ds), lo cual no se correlacionó con actividad clínica. Por la naturaleza del estudio, no se pueden realizar asociaciones entre las características de la población y el desarrollo de un brote, por lo que es necesaria la realización de mayores estudios en el área. **PALABRAS CLAVE:** *Brote, Lupus Eritematoso Sistémico, Hemodiálisis, Nefritis Lúpica, Enfermedad Renal Crónica*

MARCO TEÓRICO.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune, crónica y con afectación multisistémica de forma característica, secundaria a la producción anormal de auto anticuerpos, el depósito de complejos inmunes y activación de complemento; en la cual intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales. (14, 16)

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) varía alrededor del mundo, con los índices más elevados en Norte América. Se reporta una incidencia de 23.2 casos por 100,000 habitantes al año y prevalencia de 241 casos por 100,000 habitantes/año. El género femenino es el más afectado en cada grupo etario y étnico, con una relación de 8:1 respecto al género masculino, en la edad reproductiva. La raza negra tiene la incidencia y prevalencia más elevada de LES, mientras que la raza blanca la menor incidencia. (3,4)

En México, de acuerdo a la Secretaría de Salud, la incidencia de Lupus Eritematoso Sistémico es de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes por año y de éstos el 50% se estima desarrollarán daño crónico. (14)

Patogénesis

El mecanismo de daño consiste en una alteración en la inmunidad innata y adaptativa manifestada con cambios en el aclaramiento de células apoptóticas, citocinas, inmunidad de células B y señalización de células T. Se ha probado que deficiencias en componentes del complemento son predisponentes para el desarrollo de lupus eritematoso sistémico. (16)

El fallo de la fagocitosis en remover material apoptótico de forma eficiente conduce a que partículas nucleares sean capturadas por células presentadoras de antígenos y mediante interacciones con linfocitos T y B, se desarrollen los característicos anticuerpos antinucleares. Las células B de memoria en pacientes con lupus son menos susceptibles a inmunosupresión (CD27-/IgD-) y están altamente asociadas con actividad de la enfermedad a nivel renal. Por otra parte las células T que regulan la respuesta de los linfocitos B, en pacientes con lupus se encuentran en un estado anérgico lo que limita la regulación de la respuesta inmune. (16)

Una vez iniciada la cascada de autoinmunidad, los reactantes inmunes amplifican y sostienen la respuesta inflamatoria. (16, 22)

El daño tisular se presenta por el reclutamiento de células inflamatorias, especies reactivas de oxígeno, citocinas inflamatorias (IFN alfa y TNF alfa) y modulación de la cascada de coagulación; acompañadas de daño vascular propio de LES, asociado a aterosclerosis acelerada por alteración en la reparación endotelial. (22)

Diagnóstico de LES.

Puede resultar complicado realizar el diagnóstico de la enfermedad debido a su curso impredecible, sin embargo los criterios diagnósticos establecidos por el American College of Rheumatology revisados en 1997 son de utilidad, con una sensibilidad excelente de más del 85% y especificidad del 95%. (22)

Por otra parte, de acuerdo a los criterios de SLICC (Systemic Lupus International Collaboratin Clinics) del 2012, se reconoce a las alteraciones de laboratorio como parte de ellos, así como una biopsia con hallazgos histológicos compatibles con lupus eritematosos sistémico en presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANAs) o anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNAs) en ausencia de otras características de lupus. (16)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LES. SLICC 2012.

- Se clasifica como diagnóstico si se cumplen 4 criterios, al menos 1 criterio clínico y un inmunológico
- O el paciente tiene una biopsia con nefritis compatible con LES y con ANA o anti-DNAs positivos

Criterios clínicos			
Lupus Cutáneo Agudo	Rash Malar, lupus buloso, necrosis epidérmica tóxica variante lúpica, rash lúpico maculopapular, rash lúpico fotosensible. Lupus cutáneo subagudo psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas.	Sinovitis	Inflamación de = o > de 2 articulaciones, artralgias de = o > 2 articulaciones con más de 30 minutos de rigidez matutina
Lupus Cutáneo Crónico	Rash discoide clásico, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica,	Serositis	Dolor pleurítico típico más de 1 día, líquido pleural, roce pleural. Dolor pericárdico típico más de 1 días, derrame pericárdico, roce pericárdico,

	lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus		pericarditis en el ECG.
Úlceras orales/nasales	En paladar, boca, lengua o nariz	Nefropatía lúpica	Índice Albúmina/Creatinina en orina más de 500 mg en 24 hrs Cilindros hemáticos en orina
Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso, fragilidad capilar	Neurolupus	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal, estado confusional agudo
Anemia hemolítica		Leucopenia	< 4000/mm ³
Linfopenia	< 1000/mm ³	Trombocitopenia	< 100,000 mm ³
Criterios Inmunológicos			
ANA positivo	Según el límite de referencia del laboratorio	Anti-DNAs positivo	Según el límite de referencia del laboratorio o > de 2 veces el rango de referencia si es evaluado con ELISA
Anti-SM positivo		Anticuerpos antifosfolípido positivos	Anticoagulante lúpico positivo, anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgG, IgA, IgM), Anti-beta2 glicoproteína positiva (IgG, IgA, IgM)
Hipocomplementemia	C3, C4, CH50 bajo	Test de Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

George Bertias, Ricard Cervera, Dimitrios T Boumpas. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 20: 476. 2012

Manifestaciones clínicas extrarrenales de Lupus Eritematoso Sistémico

La expresión de la enfermedad es de una severidad variable, tiene una etapa preclínica caracterizada por producción de autoanticuerpos comunes a otras enfermedades autoinmunes. Posteriormente se desarrolla la etapa clínica, con periodos de brotes y remisión culminando en daño a órgano asociado a la enfermedad (temprano) o al tratamiento (tardío, asociando

infecciones, aterosclerosis y neoplasias). Conviene conocer las distintas expresiones de la enfermedad, para identificar incremento de actividad inmunológica y su manejo apropiado. (22)

- Las manifestaciones mucocutáneas son múltiples y predominantes, casi universales en LES. Particularmente el rash malar agudo es el más característico, con lesión en alas de mariposa (elevada y eritematosa) generalmente se acompaña de otras manifestaciones inflamatorias. Se pueden observar también lesiones psoriasiformes (asociadas con anti-RO y anti-LA fuertemente). Dentro de las lesiones crónicas encontramos lupus eritematoso discoide con afección principal de torso superior, caracterizado por inflamación activa, dolor, cicatrices con depresión, atrofia y despigmentación. Una de sus complicaciones es alopecia, la cual se presenta a cualquier nivel, generalmente ocurre a lo largo de la línea del cabello frontal y se asocia con la actividad de la enfermedad. De un 60 a 100% de los pacientes desarrollan fotosensibilidad a rayos UVB. Las manifestaciones mucosas más comunes incluyen placas blancas en relieve de forma irregular, áreas de eritema, lesiones cicatrizadas de color blanco plateado y úlceras con eritema circundante en el paladar duro o en la mucosa bucal. (22)
- Las manifestaciones musculo esqueléticas incluyen artritis o artropatía no erosiva ni deformante afectando pequeñas articulaciones, predominante de manos y rodillas. No es infrecuente observar tenosinovitis y costochondritis. Por su parte la miositis se caracteriza por mialgia, afección de músculos proximales y presentación común durante exacerbaciones. La Necrosis ósea avascular ocurre en 5 a 12% de los pacientes, siendo la principal causa de discapacidad de LES. (22)
- El Lupus a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) se expresa como deterioro cognitivo, depresión, psicosis, corea, convulsiones y migraña; con asociación de las manifestaciones neuropsiquiátricas con positividad para anticuerpos anticardiolipina. (16)
- A nivel cardiovascular el involucro miocárdico es raro, clínicamente con datos de falla de falla del ventrículo izquierdo. Por su parte la pericarditis ocurre en aproximadamente 25% de los pacientes, el derrame pericárdico tiende a ser leve a moderado. El compromiso valvular más común es a expensas de engrosamiento difuso de la válvula mitral y aórtica.
- El hallazgo más frecuente a nivel pleuropulmonar es la pleuritis, expresada con dolor característico con o sin derrame pleural; cuando éste se presenta generalmente es bilateral, invariablemente como exudado. Otra complicación menos frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial, solo en el 3% de los casos. La hemorragia alveolar usualmente se presenta a la par de títulos elevados de anticuerpos anti-DNA y enfermedad extra pulmonar activa. (22)
- Son comunes las anormalidades hematológicas y pueden ser el signo de presentación, las principales incluyen anemia (de etiología hemolítica, por pérdidas sanguíneas, insuficiencia renal, medicamentos o infecciones), leucopenia (asociada a actividad de la enfermedad,

presente hasta en el 40% de los casos, principalmente a expensas de linfopenia), trombocitopenia (generalmente leve, principalmente por destrucción mediada por respuesta inmune) y en un 10 a 15% de casos síndrome antifosfolípido caracterizado por trombosis venosa o arterial recurrente y persistente con presencia de cualquiera de los siguientes anticuerpos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anto-B2 glicoproteína 1 en cuando menos 2 determinaciones con 12 semanas o más de diferencia. (16)

- A nivel gastrointestinal podemos encontrar vasculitis mesentérica, pancreatitis debido a vasculitis o trombosis, dispepsia o úlceras pépticas. El compromiso hepático es predominante a expensas de infiltración grasa, diferenciado de hepatitis autoinmune por ausencia de positividad para anticuerpos anti músculo liso y anti mitocondriales. (22)
- Más del 8% de los pacientes con LES desarrollan inflamación de la arteria retiniana durante el curso de su enfermedad, de forma similar pueden presentar infarto de la vasculatura retiniana asociado a síndrome antifosfolípidos. Otra manifestación observable es compromiso corneal y de conjuntiva en el contexto de síndrome de Sjögren. Es raro encontrar uveítis y escleritis, en menos del 1% de los casos. (22)

Nefritis Lúpica

Se ha reportado que de un 30 a 60% los pacientes con LES, presentan involucro renal y el 10 al 30% de ellos desarrollarán nefritis lúpica clase III (clasificación OMS) que progresará a Enfermedad Renal Crónica Terminal; siendo un predictor de pobre pronóstico que influye en morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. (16, 19, 21, 24)

La evolución a ERCT se presentará a pesar de tratamiento óptimo, requiriendo terapia sustitutiva de la función renal en un intervalo de 10 a 15 años en promedio. Los individuos afroamericanos y nuestra población hispana, desarrollan Nefritis lúpica en etapas más tempranas y con mayor riesgo de ERCT y muerte que los pacientes de raza blanca. (4, 19, 20,24)

De acuerdo a los criterios del colegio Americano de Reumatología (ACR) se entiende a la Nefritis lúpica como a la presencia de proteinuria persistente (>0,5g/d o >3+) y anormalidades en el sedimento urinario (cilindros celulares de cualquier tipo). (4,16)

Mecanismo de daño en Nefritis Lúpica

Se reconoce a los neutrófilos como contribuyentes en la patogénesis de LES y NL; mediante la liberación de trampas extracelulares (NETs) compuestas por fibrillas de cromatina, histonas y proteínas antibacterianas e inmunomoduladoras del neutrófilo. Formando un afluyente de antígenos que ayudan a mantener la producción de autoanticuerpos, facilitando inflamación, daño endotelial y amplificando autoinmunidad. (5)

Por otra parte el sistema del complemento es generalmente activado en NL y puede generar daño directo a través de su vía final o de forma indirecta incrementando la inflamación renal al reclutar leucocitos en tejido renal. Se han documentado en pequeñas poblaciones de pacientes autoanticuerpos contra componentes del complemento (C3b, C1q) y la ausencia de éstos presenta un papel protector aparente. (4)

Manifestaciones Clínicas de Nefritis Lúpica

Aunque la causa más común de compromiso renal es secundario a Glomerulonefritis (GN) por inmunocomplejos, se reconocen a la Microangiopatía Trombótica (MAT) y podocitopatía como otros mecanismos de daño, con una incidencia del 24% y 1.3% respectivamente. (7)

Las manifestaciones de NL comúnmente son sutiles y se identifican principalmente al examinar las características urinarias; de mayor prevalencia proteinuria presente en el 100% de los casos aproximadamente, en rango nefrótico 50%; hematuria microscópica en 80%, cilindros eritrocitarios (30%), insuficiencia renal (60%), anormalidades tubulares (79%), hipertensión (30%) y deterioro rápido de la función renal en un 15%. (4)

Para definir la naturaleza del compromiso renal, amerita realizarse estudio histológico, a partir del cual se realiza la clasificación de la sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) basada en el mecanismo de daño por inmunocomplejos. Evalúa sitio de depósito de Inmunocomplejos, presencia o ausencia de proliferación mesangial o endocapilar, así como extensión glomerular del daño y las características de las lesiones activas (inflamatorias) o crónicas (esclerosis). (8) Realizar la categorización histopatológica tiene como objetivo dirigir las decisiones de tratamiento.

Tabla 1.

Clasificación Histológica de Nefritis Lúpica			
Clase ISN/RPS	Hallazgos Histológicos	Modificaciones a la Histología	Manifestaciones clínicas usuales
1	Microscopía de Luz (ML) Normal. Complejos Inmunes mesangiales en Inmunofluorescencia (IF)		No relevantes
2	Complejos inmunes mesangiales/ Proliferación celular mesangial		Hematuria, bajo grado de proteinuria; insuficiencia renal y proteinuria en rango nefrótico no es esperado

3	Complejos Inmunes mesangiales y subendoeliales/ proliferación endocapilar segmentaria en <50% de los glomérulos	Lesiones pueden ser activas, crónicas o ambas	Hematuria, proteinuria en la mayoría de los pacientes; insuficiencia renal y síndrome nefrótico no son inusuales
4	Complejos Inmunes mesangiales y subendoeliales/ proliferación endocapilar global o segmentaria en >50% de los glomérulos	Lesiones pueden ser activas, crónicas o ambas	Hematuria, proteinuria en la mayoría de los pacientes, insuficiencia renal y síndrome nefrótico no son inusuales
5	Numerosos complejos inmunes subepiteliales en > 50% de los capilares glomerulares		Proteinuria, a menudo en rango nefrótico, hematuria posible, usualmente sin insuficiencia renal
6	Glomeruloesclerosis en > 90% del glomérulo		Insuficiencia renal, proteinuria y hematuria comúnmente presentes.

ISN/RPS Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal

Se propone no iniciar manejo inmunosupresor en aquellos pacientes con enfermedad limitada a mesangio, lesiones crónicas o Clase 6 de ISN/RPS, con excepción de los pacientes con manifestaciones extrarrenales de LES. (4)

Son utilizados como predictores de supervivencia de la función renal, los índices de actividad y cronicidad, propuestos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que presentan una relación de índice de actividad > 2 con riesgo del 56% de duplicar la creatinina sérica, comparado con 20% de riesgo en los pacientes con un IA < 2. (P <0.001). También se asocian a mejor supervivencia, > 90% en quienes presentaron un índice de cronicidad < 3, comparados con quienes tuvieron un IC >6 con una supervivencia renal del 55% a los 10 años (P = 0.10) (10)

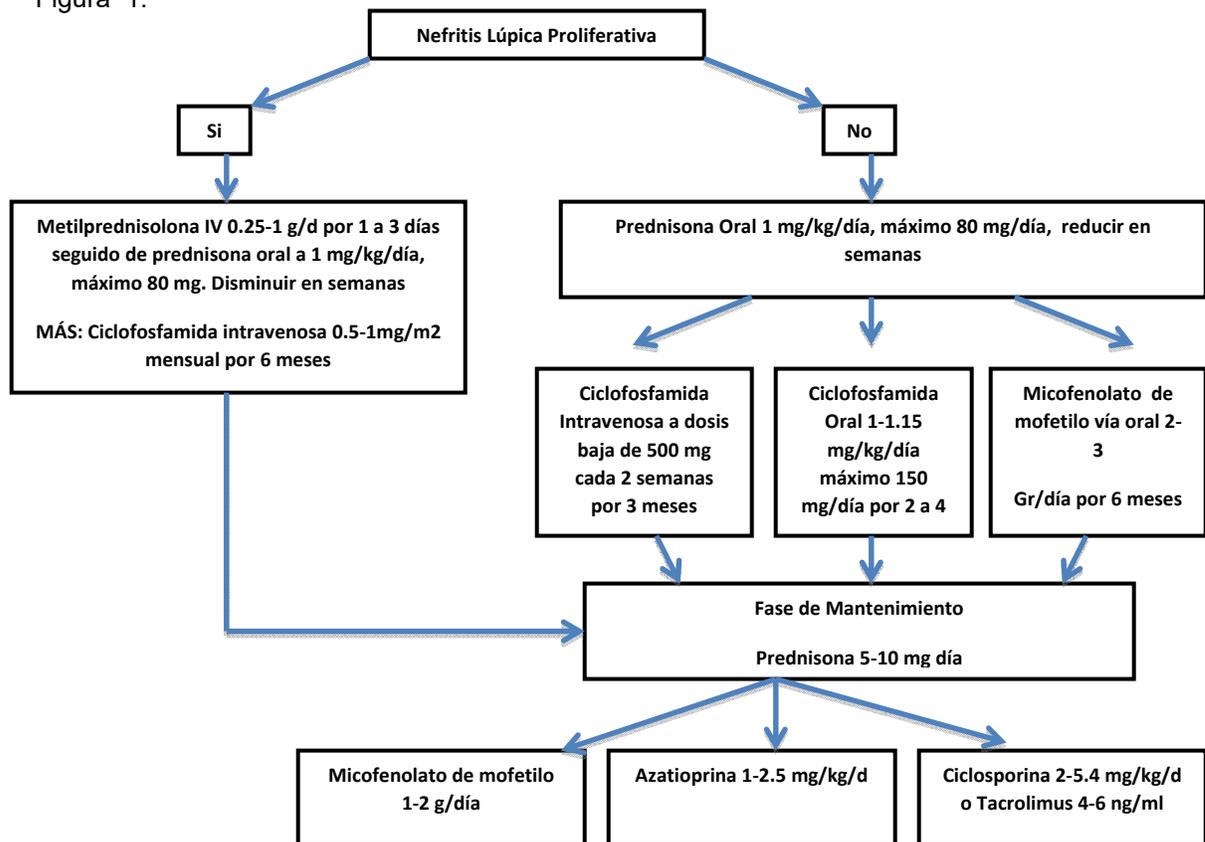
La evolución a ERCT depende de múltiples factores, uno de los más relevantes es el escenario histopatológico, en la clase 4 de Nefritis Lúpica el riesgo puede ser tan elevado como el 44% en 15 años. (4)

El tratamiento de elección en Nefritis Lúpica

Es importante resaltar que la supervivencia a 10 años mejora al alcanzar la remisión de la enfermedad, de un 46% a un 95%. Por lo cual establecer terapia dirigida de forma oportuna es el objetivo del clínico. El tratamiento se basa en una primera fase de inducción, a expensas de manejo antiinflamatorio para atenuar la inflamación intrarrenal y permitir el inicio de la fase de recuperación; aunado a agente inmunosupresor potente para interrumpir las vías autoinmunes que reiniciarían la formación de complejos inmunes y lesión tisular, traducido a la clínica como brote. Ésta primera fase comprende intervalo de 3 a 6 meses, seguida de una fase prolongada de mantenimiento, pero menos intensiva de varios años de duración, sin claridad respecto al momento de retirada. (4,11)

El esquema de tratamiento incorpora altas dosis de corticoesteroides, Micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida para el control de la autoinmunidad. Todos los pacientes deben ser tratados con antimalárico. Pueden recibir ciclofosfamida oral o endovenosa de acuerdo a régimen de NIH o bajas dosis según el régimen Euro-lupus. (4) Se ha observado que la dosis estándar de ciclofosfamida mejora la supervivencia renal, comparado con el manejo exclusivo con corticoesteroide, por lo que es de relevancia su instauración en el manejo. (4,11)

Figura 1.



La duración de tratamiento con corticoesteroides en NL es controversial. Galbraith y colaboradores realizaron un pequeño estudio, donde evidenciaban mayor tasa de recaída en aquellos pacientes con manejo de esteroide a dosis baja comparado con quienes los suspendieron, en un periodo de seguimiento de 12 meses. (13)

Sin embargo un porcentaje considerable de pacientes requieren inicio de terapia sustitutiva de la función renal, incluyendo aquellos pacientes que recibieron esquemas estandarizados de terapia inmunosupresora (4,11)

Evolución de Nefritis Lúpica: Respuesta a tratamiento y Progresión a ERCT

Se recomienda un monitoreo de la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica individualizado, vigilancia mensual durante el periodo de inducción a remisión y trimestral para el mantenimiento. Consideradas herramientas más útiles para ello, el análisis del sedimento urinario, proteinuria en 24 h o el cociente Proteinuria/Creatinuria, creatinina sérica, complemento y anticuerpos anti-ADN doble cadena. (29)

En aquellos pacientes con nefritis lúpica que requirieron terapia de reemplazo renal, Zhang y colaboradores demostraron que la recuperaron función renal después de inicio de diálisis sólo en el 5%, sin embargo es una cifra superior al grupo de pacientes en diálisis por otra causa, quienes recuperaron función sólo en el 1.7% de los casos; explicado por la naturaleza tratable de la enfermedad. (24)

Aún después de varios años de tratamiento inmunosupresor, la actividad histológica es encontrada en alrededor del 20% de los pacientes con remisión clínica sostenida. Por el contrario, cerca del 40% de los pacientes con remisión histológica completa después de tratamiento prolongado tienen hallazgos clínicos persistentes. Lo que sugiere que repetir biopsias renales puede permitir identificar aquellos pacientes a los que se deba retirar terapia inmunosupresora de mantenimiento. (4,9)

Uno de los principales factores de riesgo para progresión a ERC son los brotes de actividad inmunológica, que pueden ocurrir hasta en un 25% de los pacientes. Se consideran otros factores de riesgos, género masculino, pacientes jóvenes, proteinuria nefrótica, índice de actividad y cronicidad elevados, clases histológicas de nefritis lúpica proliferativa, positividad para anticuerpos antifosfolípidos, retraso en el tratamiento, ausencia de remisión y pobre adherencia al tratamiento.

(12, 28,32)

Enfermedad Renal Crónica Terminal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Se recomienda en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal por Nefritis Lúpica, como primera opción terapéutica a largo plazo, el trasplante renal por ofrecer mejor expectativa, calidad de vida y menores costos a largo plazo. Dentro de las terapias sustitutivas de la función renal es

recomendada la hemodiálisis como primera opción debido a que la diálisis peritoneal se ha asociado a mayor número de complicaciones y mortalidad por el uso de los inmunosupresores, Cucchiari y colaboradores encontraron mayor susceptibilidad en DP de acelerar la presentación de brotes. (29, 30, 32,35)

Por si misma, la Enfermedad Renal Crónica el principal factor contribuyente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES, las principales causas de muerte son los eventos cardiovasculares seguido por infecciones. Reportes de estos pacientes en 1960, describen un pronóstico desfavorable, con mejoría de la supervivencia significativa al iniciar terapia dialítica. En la actualidad el riesgo de mortalidad en diálisis es mayor que aquellos pacientes con otra etiología de ERC. (24,25)

Un factor importante asociado a mejoría en la supervivencia de los pacientes con LES en diálisis es el buen control de la actividad de la enfermedad con terapia inmunosupresora, debido a que algunos estudios demuestran una actividad inmunológica quiescente, estos pacientes se mantienen con bajas dosis de medicamentos inmunosupresores; pero de hecho estudios recientes sugieren que la actividad inmunológica se mantiene especialmente en los primeros años y el tratamiento subóptimo puede contribuir a índices mayores de complicaciones y mortalidad. (26,28)

Broder y colaboradores encontraron que la supervivencia en pacientes tratados con Prednisona sola, era similar a los que no recibían ningún tratamiento; observaron que el mantenimiento de tratamiento con esteroide oral, hidroxiclороquina y monitoreo cercano por su reumatólogo en los primeros 2 años mejoró significativamente la supervivencia en diálisis. (26, 27)

Seguimiento de LES y Actividad de la Enfermedad en ERC

Evaluar la actividad de la enfermedad establece las bases del tratamiento. En ausencia de un biomarcador como estándar de oro frente a identificación de un brote, se deben definir puntos objetivos de la enfermedad que se requieran valorar para determinar la herramienta apropiada de medición. (17,22)

Se realiza mediante biomarcadores, que se identifican como indicadores clínicos, moleculares o serológicos que pueden identificar la actividad de la enfermedad. Ninguno con una especificidad elevada. Los típicamente utilizados son aquellos que miden la actividad de linfocito B mediante producción de auto-anticuerpos, el más utilizado anti-DNA's y antinucleosomas. Otros utilizados frecuentemente son los niveles de fracciones de C3 y C4 séricos. Los marcadores serológicos no se correlacionan adecuadamente con la actividad clínica de la enfermedad, sin embargo no pueden descartarse como herramienta de evaluación. (14, 30,31)

Varios índices son utilizados en la evaluación de LES, reflejan cambios en la actividad de la enfermedad y son buenos predictores de daño y mortalidad. (22)

Estos incluye ECLAM (European Consensus Lupus Activity), BILAG (British Isles Lupus Assessment), LAI (Índice de actividad de Lupus), SOS (National Institutes of Health SLE Index Score), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) y SLEDAI (SLE Disease Activity Index). Según el consenso de expertos de terapias biológicas en LES de la Sociedad Española de Reumatología, el SLEDAI en sus versiones actualizadas (SLEDAI-2K) o SELENA-SLEDAI, que es un índice global numérico, sencillo de aplicar incluso por médicos no expertos pueden ser los instrumentos de medición de elección. Castrejon y colaboradores, en su evaluación de los índices apropiados para medición de actividad de la enfermedad, encontraron no existe evidencia suficiente para determinar cuál es el más apropiado; sin embargo los índices BILAG y SLEDAI son los dos índices con una validación más completa y los más empleados. Se considera actividad leve de la enfermedad (SLEDAI 2 a 4), moderada (SLEDAI 4 a 8) y Severa (SLEDAI > 8 puntos) y en el caso de SLEDAI no renal; se cataloga como actividad severa o brote a un incremento en el puntaje igual o más de tres puntos. (18, 23, 29)

SLEDAI					
Descripción	Definición	Puntos	Descripción	Definición	Puntos
Convulsiones	De inicio reciente. Excluyendo causas metabólicas, infecciosas o asociadas a fármacos	8	Cefalea lúpica	Cefalea persistente y severa	8
Psicosis	Capacidad de función alterada en actividades normales, cambios en la percepción de la realidad, alucinaciones, incoherencia, pérdida de asociación, pensamiento ilógico. Excluye la presencia de uremia o	8	Cerebrovascular	Síndrome de nueva aparición, excluyendo arterioesclerosis	8

	asociación a fármacos				
Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada, desorientación alteración de la memoria o función intelectual de inicio rápido y fluctuante. Inatención, desconcentración. Al menos dos de los siguientes: trastornos perceptivos, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora.	8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla. Vasculitis confirmada por biopsia o angiografía.	8
Visual	Cambios en retina, hemorragia retiniana, exudado o neuritis óptica.	8	Nervios Craneales	Neuropatía sensitiva o motora de nuevo inicio	8
Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación	4	Rash Malar nuevo	Nuevo inicio o recurrencia de un rash de tipo inflamatorio	4
Miositis	Dolor o debilidad muscular proximal asociada con niveles	4	Alopecia	Inicio o recurrencia. Un parche de pérdida anormal y difusa del	4

	elevados de creatina fosfocinasa / aldolasa, cambios electromiográficos o una biopsia que muestre miositis			cabello.	
Cilindros	Granulares, eritrocitarios.	4	Mucocutáneo	Inicio o recurrencia de úlceras oral o nasales	4
Hematuria	Más de 5 eritrocitos por campo de alto poder.	4	Pleuritis	Dolor en el pecho pleurítico con roce pleural o derrame, o engrosamiento pleural	4
Proteinuria	Más de 0.5 gramos de proteína en orina de 24 hrs. Nuevo inicio o incremento > 0.5g/ 24 hrs.	4	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos un roce o derrame. Confirmación por ECG o ecocardiografía.	4
Piuria	Más de 5 leucocitos por campo de alto poder. Descartar infección	4	Incremento DNA-ds	Más del 25% de unión por el ensayo de Farr (a más del límite superior del rango normal determinado en el laboratorio, por ejemplo, 25%)	2
Complemento Bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 (por debajo del límite inferior del laboratorio)	2	Trombocitopenia	Menos de 100,000 plaquetas	1
Fiebre	Más de 38°C después de excluir infección	1	Leucopenia	Menos de 3000 células/mm ³ (no debido a fármacos)	1

George Bertias, Ricard Cervera, Dimitrios T Boumpas. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 20: 476. 2012

Brotos o actividad Severa en ERC

Tanto en los pacientes con LES y manifestaciones extrarrenales, como en aquellos pacientes con ERCT, se establece la actividad de la enfermedad, de acuerdo a la Fundación Americana de Lupus, como cualquier signo, síntoma o anormalidad de laboratorio debida a lupus, sin reflexión en la actividad previa. A diferencia de un brote, en el cual hay incremento de actividad de la enfermedad en uno o más órganos, involucrando signos y síntomas de nueva aparición o empeoramiento de los existentes, con o sin alteraciones en pruebas de laboratorio, es decir incremento de la actividad comparada con el estado previo, clínicamente significativo para realizar un cambio en el tratamiento. (18)

En la actualidad no se dispone de una definición universal de brote o exacerbación de LES, se propone como un incremento medible de la actividad en uno o más órganos, con alternativa para medición, cambio en SLEDAI igual o más de 3 puntos, pero ello puede condicionar no captar brotes de manifestaciones no contempladas en las herramientas de medición.(25)

Para determinar la severidad de un brote se han utilizado diferentes instrumentos, como BILAG, SLEDAI, SLAMR o CLASI. (18)

Tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con ERC

Después del inicio de diálisis crónica, establecer terapia inmunosupresora agresiva con base en las manifestaciones renales no está indicado, los pacientes con cambios significativos en niveles séricos de complemento y anticuerpos anti-DNA ds necesitan monitorizarse rigurosamente y disminuir progresivamente dosis de esteroide de acuerdo a las manifestaciones extra renales y estabilidad de marcadores serológicos. (30)

El manejo inmunosupresor se adecuará con base en el órgano o sistema afectado. Se propone uso de colecalciferol 50.000 UI/semana para el manejo de la fatiga. En caso de pleuritis es recomendado el uso de AINE's, preferentemente naproxeno en dosis de 250 a 500 mg cada 12 h por 1 a 2 semanas. De presentar neumonitis lúpica se considera apropiado el uso de Prednisona en dosis de 1 mg/kg/día por 3 días y en casos refractarios Inmunoglobulina endovenosa, pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida; éstos últimos también utilizados en caso de hemorragia alveolar; si se trata de neumonitis intersticial se puede incluir como opción terapéutica rituximab en casos refractarios.(29,34)

Las manifestaciones neurológicas para recibir tratamiento requieren primero abordaje diagnóstico al igual que en pacientes no lúpicos; recibiendo como primera línea para crisis convulsivas, alteraciones del movimiento, neuropatía periférica y psicosis, esteroides intravenosos en pulsos y ciclofosfamida. Respecto a manifestaciones hematológicas la Guía de LES Mexicana recomienda

el uso de fármacos como rituximab, glucocorticoides, azatioprina, danazol, Micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida. (29,34)

Los glucocorticoides y ciclofosfamida se recomiendan en el manejo de manifestaciones gastrointestinales, con particular atención en casos de pancreatitis autoinmune, donde se recomienda plasmaféresis para eventos refractarios. (29)

Efectos adversos de tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor incluye el manejo con esteroides, potentes fármacos inmunosupresores, que disminuyen la producción de moléculas de adhesión e inflamación (IL-2, IL-6. TNF-alfa) y disminuye el procesamiento de antígenos por los monocito, utilizado para todas las manifestaciones de LES. (16)

Se identifican múltiples efectos del uso de éstos fármacos, con mayor riesgo de los mismos con el uso prolongado como sucede en el grupo de pacientes con diagnóstico de LES, por lo que se identifican como una población vulnerable a efectos secundarios.

La hidroxicloroquina con propiedades inmunomoduladoras mediante el receptor 9 tipo Toll, se indica para el tratamiento de artritis, rash y fatiga. Puede ser útil en el manejo de nefritis, además de contar con propiedades antitrombóticas, sin embargo se ha asociado a toxicidad retiniana y requiere monitoreo frecuente. (30)

La ciclofosfamida y sus formas activas, son utilizadas por su capacidad de suprimir la síntesis de DNA como manejo de nefritis lúpica y LES severo, hasta en un 22% de la dosis se reduce en hemodiálisis, sin embargo puede ocasionar efectos adversos severos principalmente toxicidad hematológica. (30)

El análogo de purina, azatioprina, tiene utilidad en tratamiento de mantenimiento de nefritis lúpica clase III y IV y para manifestaciones sistémicas de LES. Además ayuda a reducir los requerimientos de esteroide, pero al igual que el uso de ciclosporina, se asocia a toxicidad hepática y hematológica. (30)

Metotrexate, se limita a manifestaciones de la enfermedad no severas como compromiso articular y dérmico, no se recomienda en ERCT debido a supresión medular severa y neutropenia.

Micofenolato de mofetilo es un fármaco que bloquea la síntesis de nucleótidos de guanosina y la proliferación de células T y B. Utilizado para la inducción y mantenimiento de nefritis lúpica y en LES moderado a severo, amerita ajuste en pacientes en diálisis, incrementa el riesgo de procesos infecciosos y con ellos de morbilidad y mortalidad en ésta población. (16)

Actividad clínica y serológica en Terapia Sustitutiva de la función renal

Es una percepción común y varios estudios previos describen que la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico disminuye en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal que inician terapia sustitutiva, principalmente hemodiálisis intermitente, independiente de la continuación o no de terapia inmunosupresora, fenómeno conocido como “burn out”. (19, 20, 25,30)

Algunas Investigaciones recientes sugieren que los linfocitos CD8 expuestos persistentemente a antígenos y sin la estimulación de linfocitos T CD4, expresan receptores inhibitorios en niveles elevados y pierden su capacidad efectora, llevando a incapacidad de contrarrestar infecciones virales, pero ofrece protección frente a recaídas de enfermedades inmunológicas. En quienes se han caracterizado estos receptores inhibitorios, no se observaron recaídas de LES; también hay incremento de apoptosis de linfocitos T naive y de memoria, así como cambio en la relación de linfocitos Th1:Th2, células dendríticas inmaduras con menor capacidad de co-estimulación y menor producción de IFN-alfa. Una segunda teoría no bien dilucidada sugiere que el fenómeno de “burn out” es secundario a disfunción del sistema inmune inducido por la uremia o diálisis. (6, 19, 28,30)

Sin embargo, otros investigadores observaron que los pacientes con terapia sustitutiva de la función renal, tienen riesgo persistente de presentar actividad de la enfermedad extrarrenal. Con brotes a nivel hematológico, mucocutáneo y articular de forma predominante. Algunas series documentan brotes del 50% hasta el 84% de los pacientes con LES y ERCT. (19, 20, 26, 28,31)

Se encuentra relación de los brotes de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor recibido meses previos; en México Barrera-Vargas y colaboradores identifican mayor incidencia de brotes en aquellos pacientes que recibían dosis bajas de esteroide comparados con quienes tuvieron dosis mayores, así como más eventos en quienes continuaron tratamiento con azatioprina, sin embargo el Grupo de Naglaa S. Ghazy no encontraron relación significativa entre el tratamiento inmunosupresor y el número de brotes o su intensidad. (19,20)

Existe asociación de actividad inmunológica severa en el paciente en ERCT con positividad para anticuerpos anticardiolipina, historia de actividad a nivel hematológico, niveles bajos de complemento y menor edad al inicio de terapia de reemplazo renal. Llama la atención la ausencia de correlación con niveles de anticuerpos Anti-DNAs, también se consideró modificación en niveles séricos de complemento C3 y C4 asociado a uso de membranas de hemodiálisis biocompatibles, descartado posteriormente por Ribero y colaboradores, al no encontrar diferencia en los niveles de complemento pre y posteriores a sesiones de hemodiálisis con membranas de acetato de celulosa y polisulfona. Los biomarcadores (niveles de complemento, anti-DNAs) son particularmente útiles para realizar diagnóstico diferencial de brote y sepsis, ya que éstos no se esperan elevados en el caso de infecciones. (19,20, 29, 32,33)

Cucchiari refiere tendencia a normalización de los parámetros clínicos y serológicos de actividad de LES en el tiempo en terapia sustitutiva de la función renal, con mayor frecuencia de brotes en el primer año de diálisis. Otros autores mencionan que la mayor incidencia de brote se presenta en los primeros 5 años de inicio de terapia sustitutiva de la función renal, que requiere intensificación de la terapia inmunosupresora, sin embargo Ghazy y colaboradores documentaron ausencia de relación entre el tiempo de inicio de hemodiálisis y la actividad de LES extrarrenal. (19, 20,32)

Debido a la polaridad de información, conviene destacar si existe actividad de la enfermedad en los pacientes en hemodiálisis a través del tiempo, teniendo como objetivo, ajustar de forma oportuna la terapia inmunosupresora y determinar si existe una necesidad real de continuar la misma para mantener la enfermedad inactiva y reducir eventos adversos asociados a tratamiento como las infecciones, que representan una de la principales causas de muerte en los pacientes en diálisis; de acuerdo a la teoría de desgaste inmunológico no estaría indicado continuar la terapia inmunosupresora en aquellos pacientes en terapia de reemplazo renal, sin evidencia de actividad extrarrenal, limitando así sus efectos secundarios. (19,20)

JUSTIFICACIÓN

El daño renal en Lupus Eritematoso Sistémico es frecuente, en más de la mitad de los pacientes, de los cuales aproximadamente el 40% evoluciona a la Enfermedad Renal Crónica Terminal y requerimiento de terapia sustitutiva.

Se espera de acuerdo a teorías de desgaste inmunológico que la actividad de la enfermedad lúpica disminuya al inicio de la terapia sustitutiva, sin embargo existe discordancia en la bibliografía mundial, por ello la importancia de conocer el estado actual de nuestros pacientes respecto a la frecuencia de actividad de la enfermedad autoinmune, y la relación de los brotes con el tiempo en terapia dialítica que justifique ajuste de terapia inmunosupresora de mantenimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los brotes de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico en la población con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis incrementan su morbilidad de forma directa e indirectamente por las complicaciones principalmente infecciosas derivadas del incremento de tratamiento inmunosupresor.

En la actualidad se desconoce la frecuencia de presentación de la actividad de la enfermedad posterior al inicio de terapia sustitutiva en nuestro centro; es importante conocerla e identificar factores asociados para implementar medidas tempranas y así disminuir la morbimortalidad que les condiciona, así como para dirigir la terapia inmunosupresora.

HIPÓTESIS:

La frecuencia de brotes de en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Enfermedad Renal Crónica Terminal en Hemodiálisis serán nulos.

OBJETIVOS

General:

- Determinar la frecuencia de los brotes extrarrenales de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con ERC en Hemodiálisis.

Específicos:

- Determinar la existencia de relación entre la frecuencia de brotes y el tiempo de inicio de terapia sustitutiva de la función renal.
- Describir a la población de acuerdo a sociodemográficas y clínicas (edad, sexo, tiempo de diagnóstico de lupus Eritematoso Sistémico, comorbilidades, tiempo en hemodiálisis y tipo de tratamiento inmunosupresor

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio: Serie de Casos

Universo de la muestra: Pacientes con Enfermedad Renal Crónica secundaria a Nefropatía lúpica en hemodiálisis.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, que cumplan al menos 4 criterios de ACR 1997 y valoración por Reumatología.
- Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis por al menos 3 meses que se detecten en un periodo de 3 años.
- Ambos géneros.
- Estudios de laboratorio completos: Biometría Hemática Completa, Bilirrubina total, Bilirrubina indirecta Niveles de complemento C3 y C4, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C Reactiva, Anti-DNAs, ANA.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con el expediente físico y/o electrónico.
- Embarazo
- Neoplasia activa

Período del estudio: 01 de Enero de 2015 a 01 Enero de 2018.

Lugar donde se realizará el estudio: Unidad de Hemodiálisis de UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material: Humano (residente de nefrología y médico adscrito de nefrología), hojas blancas, lapiceros, computadora con Microsoft Excel, Word y Software SPSS V.23.

VARIABLES

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Número de brotes extrarrenales por año	Episodios por año de aumento en la actividad de LES de origen no renal, en un paciente previamente controlado.	Se determinará mediante incremento en la puntuación SLEDAI- no renal, de igual o más de 3 puntos o actividad inmunológica en órgano previamente afectado o no, que amerite incrementar terapia inmunosupresora, en un año	Cuantitativa	De razón	Eventos/año
Brote extrarrenal	Aumento en la actividad de LES de origen no renal, en un paciente previamente controlado.	Se determinará mediante incremento en la puntuación SLEDAI- no renal, de igual o más de 3 puntos o actividad inmunológica en órgano previamente afectado o no, que amerite incrementar terapia inmunosupresora	Cualitativa	Nominal	0 No actividad 1 Brote
Localización de Brote	Órgano o sistema en el que se presenta incremento de actividad de la enfermedad involucrando signos y síntomas de nueva aparición.	Sistema y órgano afectado, determinado mediante herramienta de medición de actividad SLEDAI- no renal registrado en expediente	Cualitativa	Nominal	0Neuropsiquiátrico 1Vasculitis 2Poliartritis 3Muco-cutáneo 4Serositis 5Hematológico 6Hemorragia Alveolar
Edad	Tiempo en años que los participantes han vivido al momento de levantamiento de los datos	Años del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento de levantamiento de datos	Cuantitativa	Nominal	18-99 años
Sexo	Es la condición fisiológica de ser hombre o mujer	Genero registrado en el expediente del paciente	Cualitativa	Nominal	0 Hombre 1 Mujer

Tiempo de diagnóstico de LES	Duración en años desde diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico hasta el momento de evaluación	Años de diagnóstico de LES, que se encuentra registrada en el expediente al momento de levantamiento de datos	Cuantitativa	Nominal	1-15 años
Clase Histológica de Nefropatía Lúpica	Grupo de elementos Histopatológicos en el tejido renal propios de daño por lupus eritematoso sistémico que tienen características comunes.	Patología Renal secundaria a LES registrada en expediente	Cualitativa	Nominal	0 Clase I 1 Clase II 2 Clase III 3 Clase IV 4 Clase V 5 Clase III + V 6 Clase IV + V
Tiempo en Hemodiálisis	Duración en años desde el inicio de terapia de reemplazo de la función renal (por medio del cual se eliminan sustancias tóxicas presentes en la sangre)	Tiempo transcurrido desde el inicio de terapia de reemplazo de la función renal (por medio del cual se eliminan sustancias tóxicas presentes en la sangre) registrado en el expediente	Cuantitativa	Nominal	1-15 años
Órgano comprometido previo al inicio de diálisis	Unidad estructural que realiza una función determinada afectado por LES antes de inicio de diálisis	Sistema y órgano afectado, determinado mediante herramienta de medición de actividad SLEDAI-no renal antes de iniciar terapia de reemplazo renal, registrado en expediente	Cualitativa	Nominal	0Neuropsiquiátrico 1Vasculitis 2Poliartritis 3Muco-cutáneo 4Serositis 5Hematológico 6Hemorragia Alveolar
Tipo de Inmunosupresor	Fármaco que tiene como objetivo reducir o suprimir la capacidad de una respuesta inmune y se utiliza en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso diseminado	Fármaco supresor de respuesta inmune, utilizado por el paciente previo a presentar un brote de LES extrarrenal, registrado en expediente	Cualitativa	Nominal	0-Prednisona 1-Azatioprina 2-Micofenolato 3-PDN+Aza 4-PDN-MMF
Comorbilidades	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Enfermedad o trastornos que ocurren en el mismo paciente, concomitante a Enfermedad Renal Crónica secundario a nefritis lúpica, registradas en el expediente	Cualitativa	Nominal	1 HAS 2 DM 3 Obesidad 4 Cardiopatía 5 Cáncer 6 SAAF 7 Artritis Reumatoide
Anti-DNA doble cadena	Grupo de autoanticuerpos con afinidad para el ácido desoxirribonucleico (a la poli ribosa-fosfato, a los pares de bases desoxiguanosina-desoxicitidina y desoxiadenosina-desoxitimidina). Es un marcador para el diagnóstico y seguimiento del lupus eritematoso sistémico	Auto-anticuerpos utilizados en la evaluación y manejo de pacientes con LES, dirigidos contra el DNA de doble hebra, el cual está presente en el núcleo celular, medido por técnica de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), registrado en expediente. Permite orientar diferencia entre brote y proceso infeccioso.	Cualitativa	Nominal	0 Positivo: >ó= 1:10 diluciones 1 Negativo: < 1:10 diluciones
Niveles de Complemento C3 y C4	Valores séricos de un conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria,	Valores séricos de componentes del complemento C3 y C4, cuyo descenso es útil en la detección de activación del complemento. Medidos mediante el método inmunoturbidimétrico en el momento de registro de un brote de	Cuantitativa	Continua	Niveles de C3: 88 a 201 mg/dL Niveles de C4: 15 a 45 mg/dL

	facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis	LES extrarrenal			
Proteína C Reactiva	Es una proteína, parte de la familia de pentraxinas, marcador inespecífico de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación. Forma parte de la inmunidad innata	Es una proteína de fase aguda; se incrementa en suero en enfermedades inflamatorias o como respuesta a necrosis tisular, se determina mediante nefelometría al momento de registro de un brote extrarrenal. Permite orientar diferencia entre brote y proceso infeccioso. Se determinará en registros de laboratorio en línea.	Cualitativa	Nominal	0 Normal < 10 mg/dl 1 Elevada > 10 mg/dl
Velocidad de Sedimentación Globular	Es un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda (fibrinógeno, alfa-2 macro globulina, inmunoglobulinas y albúmina)	Es una prueba para evaluar la respuesta inflamatoria durante la fase aguda de diversos padecimientos infecciosos y no infecciosos, evaluada por microeritrosedimentación en el momento de un brote de LES extrarrenal. Se determinará en registros de laboratorio en línea.	Cuantitativa	Continua	Normal: Hombres 3-15 mm Mujeres 6-20 mm

PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se revisará el expediente clínico y hojas de registro de sesión de hemodiálisis en el período comprendido de Enero 2015 a Enero del 2018 de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis y Lupus Eritematoso Sistémico.

Como variables dependientes en este estudio se determinarán el número de brotes extrarrenales de la enfermedad mediante escala de SLEDAI no renal por año, que presenta cada paciente en los últimos tres años en hemodiálisis y el órgano o sistema afectado. Se consideró Brote al incremento de puntaje SLEDAI mayor de 3 o ajuste de tratamiento inmunosupresor evaluado por Reumatología.

Como variables independientes se determinará el tiempo en años de diagnóstico de LES, tiempo en hemodiálisis, órganos o sistemas con afección de la enfermedad lúpica previo al inicio de hemodiálisis, tipo de terapia inmunosupresora previo a un brote, niveles de anti-DNA, complemento y reactantes de fase aguda (PCR y VSG) al momento de diagnóstico de un brote.

En la presente serie de casos se realizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central, media, mediana y frecuencias.

El análisis estadístico se realizará con paquete estadístico SPSS (statistical package for social sciences) versión 21.

APARTADO DE ASPECTOS ÉTICOS

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.

El estudio no representa riesgo a los individuos incluidos, ya que no se realiza ninguna intervención en el paciente, de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD.

Existe beneficio para el paciente al conocer el estado de su enfermedad, permitiendo el ajuste oportuno a su tratamiento inmunosupresor, disminuyendo el riesgo de sus efectos adversos.

RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES.

No existe riesgo a los pacientes incluidos en el estudio ya que no se realiza ninguna intervención en el paciente, todos los datos son tomados del expediente además de que se resguardará la información conforme a la ley de los pacientes trasplantados.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO.

El balance es positivo en esta investigación ya que no se realiza ninguna intervención al paciente pero si existe beneficio para el paciente al conocer el estado de su enfermedad.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

Ingresaarán al estudio todos los pacientes en el programa de hemodiálisis con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica y Lupus Eritematoso Sistémico en la UMAE HECMNSXXI que cumplan con los criterios de inclusión

FORMA EN QUE SE SOLICITARÁ CONSENTIMIENTO INFORMADO. No requiere consentimiento informado

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN:

La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes, siendo únicamente del conocimiento del investigador y tutor.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Médicos adscritos al servicio de Nefrología (tutor)

Residente de Nefrología (tesista)

RECURSOS MATERIALES:

Computadora, SPSS V 21

Contamos con expedientes de pacientes con lupus eritematoso sistémico en hemodiálisis desde 2000.

Hojas y material de papelería

Hojas de recolección de datos

Hoja de consentimiento informado

RECURSOS FINANCIEROS:

A cargo de los investigadores. No se requerirá de recursos monetarios externos para la realización de la investigación.

RESULTADOS

Se registraron un total de 12 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, en el programa de hemodiálisis del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de Enero 2015 a Enero del 2018, que cumplieron los criterios de inclusión. Dentro de sus características demográficas, se encontró una edad promedio de 38.8 años, mediana 39, moda 32, (mínimo 19 años y máximo 74 años), el sexo femenino fue el predominante (n=11, 91.6%) en comparación con el sexo masculino (n=1, 8.33%) figura 1.

El tiempo de diagnóstico de LES fue de 12.63 años (mínimo 2 años y máximo 25 años). Al igual que lo documentado en el bibliografía consultada, la afección sistémica al momento del diagnóstico de la enfermedad, predominó a nivel mucocutáneo y hematológico, con 66% y 58.3% respectivamente, seguido de compromiso articular (41.66%), neuropsiquiátrico (16%) y a nivel de serosas (8.33%); en nuestra serie no se identifican antecedentes de vasculitis en ningún paciente- Figura 2.

La afección renal predominante en nuestra población, fue Nefritis lúpica Clase IV de ISN-RPS con un 75% (N=9) de los casos, seguida de la Clase IV + V, presente en un 17% de los pacientes (n=2). Figura 3.

El tratamiento inmunosupresor instaurado previo al inicio de hemodiálisis fue variado, con predominancia del manejo con ciclofosfamida en 41% de los casos (n=5) y micofenolato de mofetilo 41% (n=5), 16.6% recibió Micofenolato de mofetilo en combinación con Prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso (n=2), otro 16.6% de los pacientes fue tratado con la combinación de Prednisona y azatioprina, sin antecedente de otro tipo de inmunosupresor.

Pacientes con LES en Hemodiálisis CMN SXXI

■ Femenino ■ Masculino

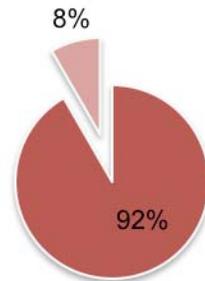


Figura 1

Sistema afectado previo inicio de HD

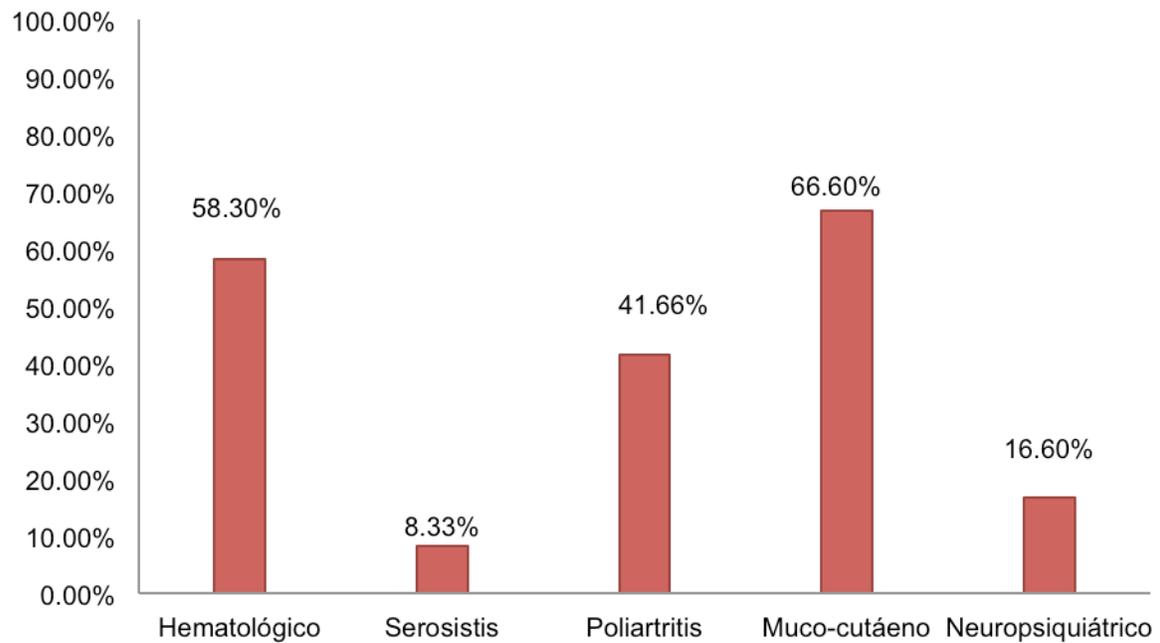


Figura 2

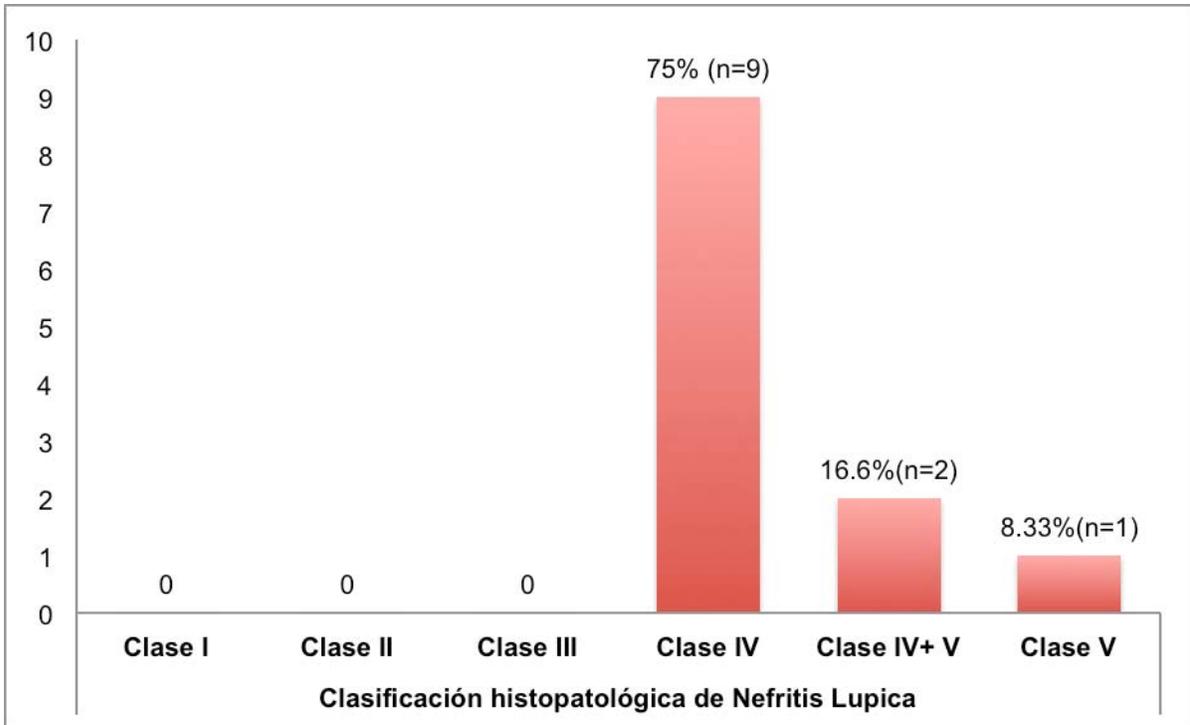


Figura 3

De los pacientes cautivos, el 33.3% (n=4) presentaron brotes extrarrenales, el 50% (n=2) mostraron 2 brotes durante su evolución. Figura 4

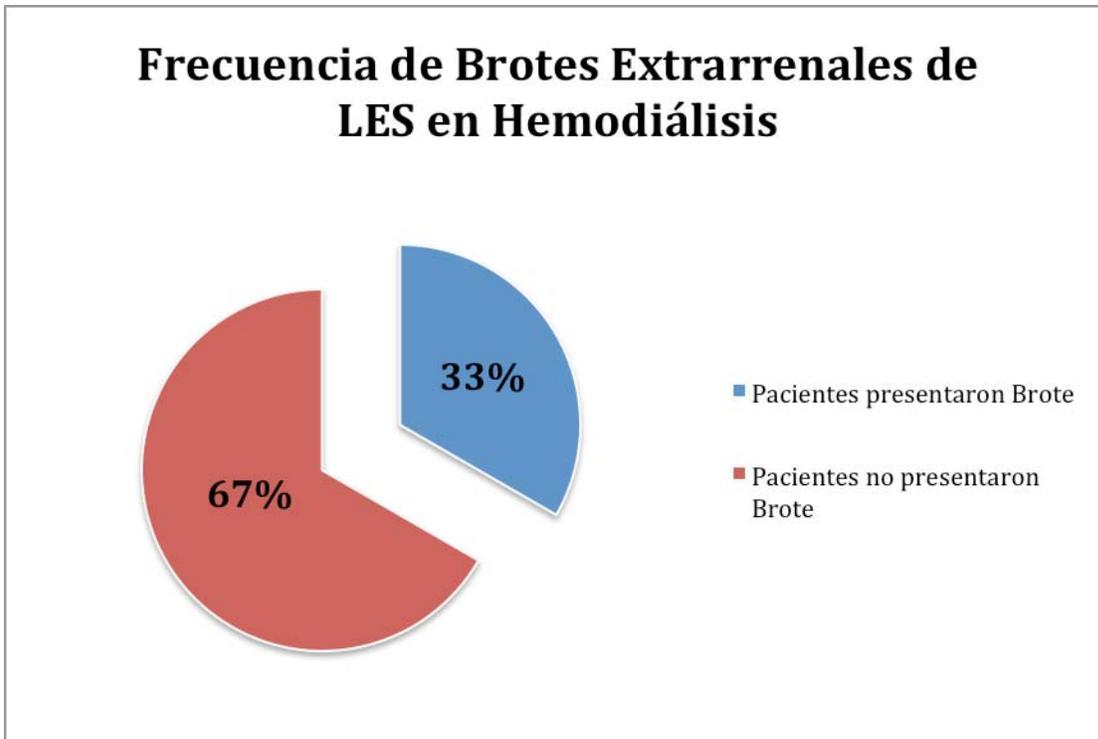


Figura 4

El sistema que se afectó con mayor frecuencia fue el hematológico en el 100% (n=6) de los brotes

extrarrenales, mucocutáneo el 33% de los casos (n=2), Neuropsiquiátrico 16.6% (n=1) y articular 16% (n=1), no se evidenció afección a serosas o cuadros de vasculitis. Figura 5

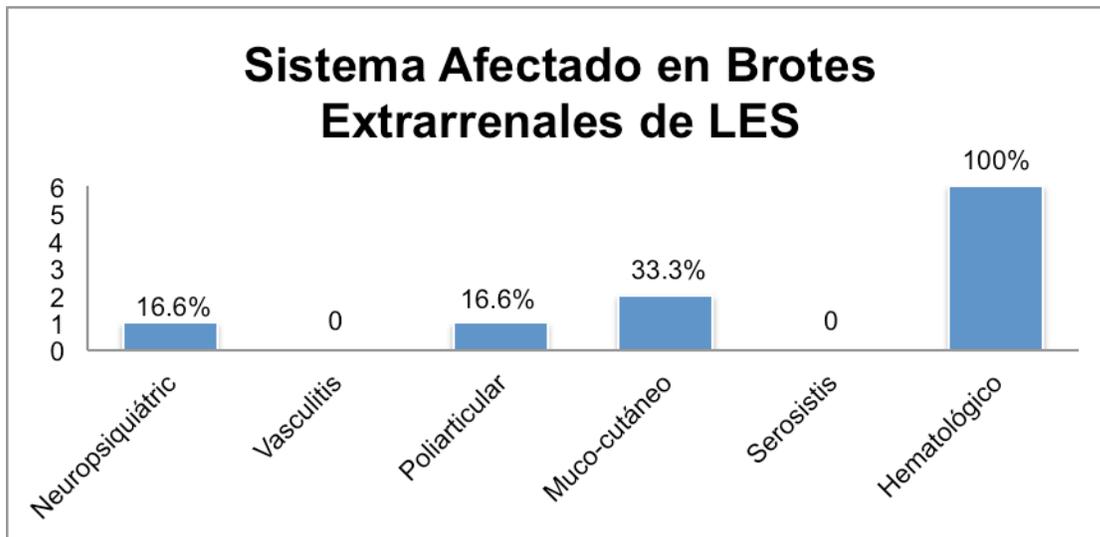


Figura 5

El tiempo promedio de presentación de primer brote extrarrenal en los pacientes (n=4) desde su inicio en hemodiálisis fue de 11.25 meses (mínimo 3 meses, máximo 20 meses) y último brote presentado tuvo un intervalo de presentación promedio de 22 meses (mínimo 36 meses y máximo 51 meses). Figura 6

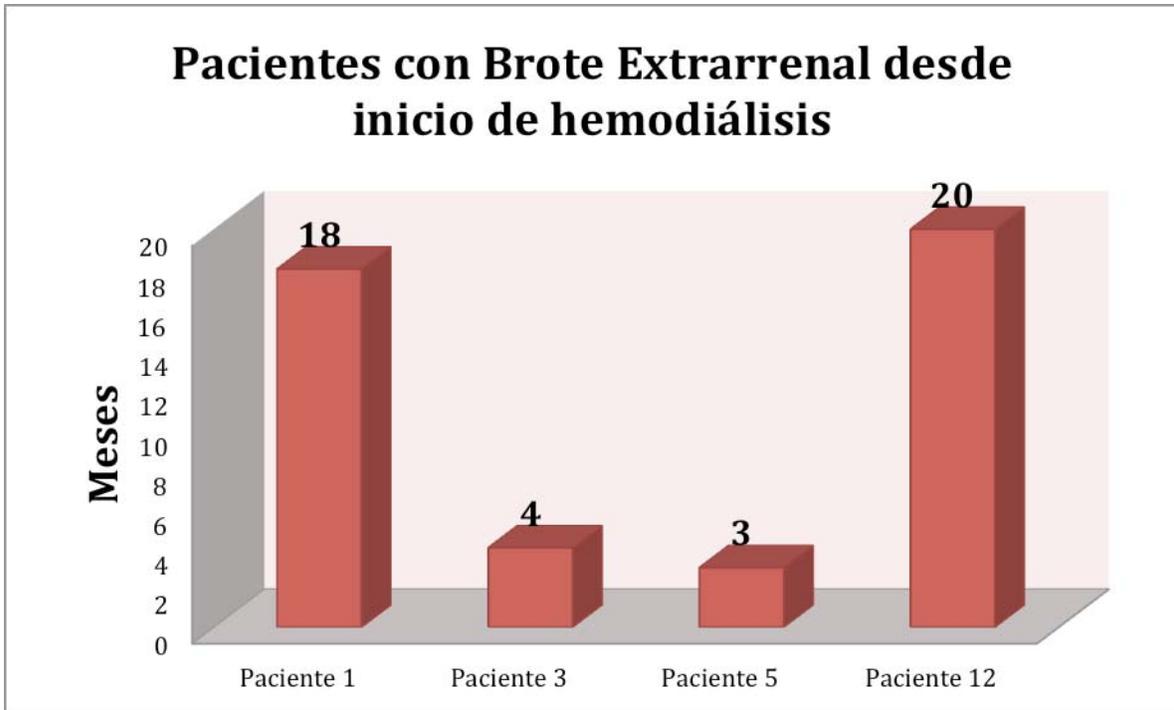


Figura 6

Se registraron las determinaciones de actividad inmunológica de la Enfermedad (LES) mediante SLEDAI, de los pacientes durante el periodo de evaluación.

En el paciente 1, se observó incremento de SLEDAI de 3 puntos, en su tercera evaluación 18 meses posteriores a su inclusión en Hemodiálisis, lo que se catalogó como brote, con actividad a nivel hematológico, se incrementó dosis de esteroide y en siguiente evaluación presentó descenso de puntaje a 1 punto, a expensas de Hipocomplementemia. Figura 7

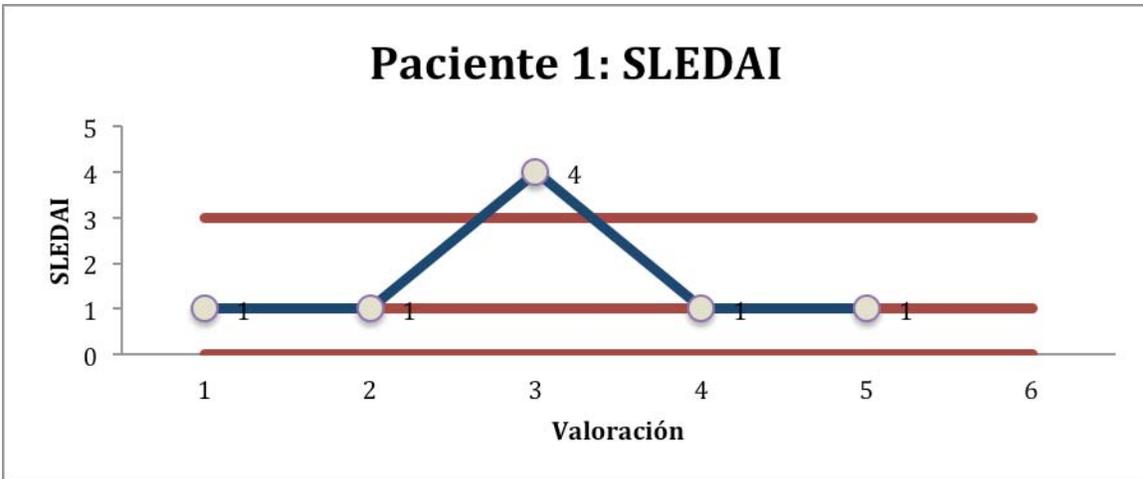


Figura 7

En el segundo paciente al inicio de su seguimiento presentó SLEDAI de 3 puntos a expensas de Hipocomplementemia y leucopenia con incremento en segunda evaluación a 4 puntos, sin embargo sin ameritar ajuste de tratamiento por Reumatología, ni cumplir con el aumento de 3 puntos de SLEDAI, por lo que no se consideró brote. Sus evaluaciones subsecuentes presentaron descenso progresivo de puntaje. Figura 8

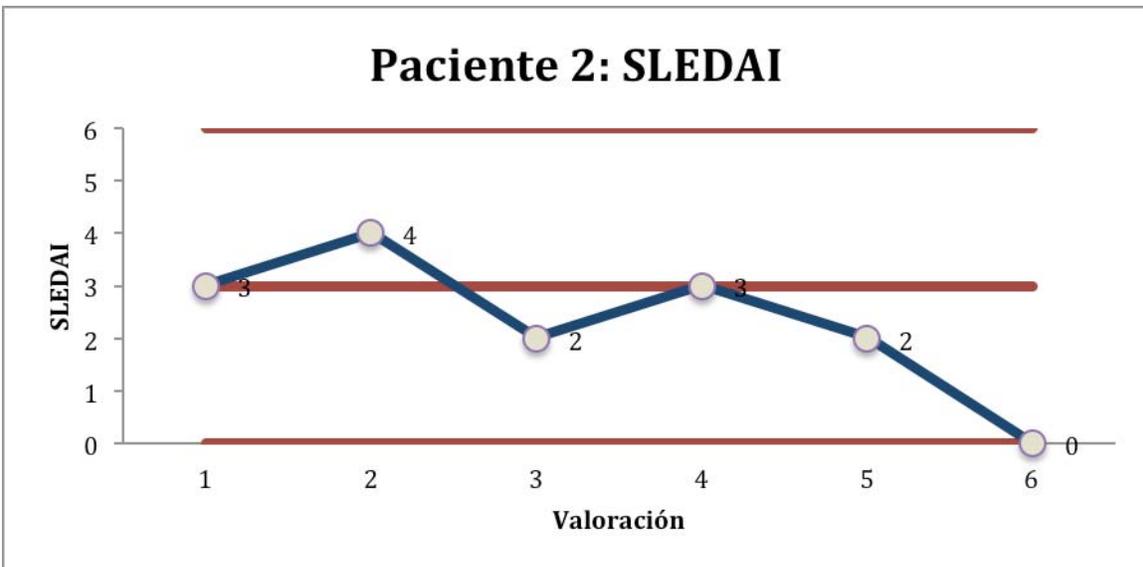


Figura 8

El tercer paciente presentó dos eventos de brote, en ambos casos la afección fue mucocutánea y hematológica. Se observa descenso de puntaje en el intervalo de los brotes, dicho puntaje fue a expensas de Hipocomplementemia y leucopenia, sin considerarse actividad inmunológica. Figura 9

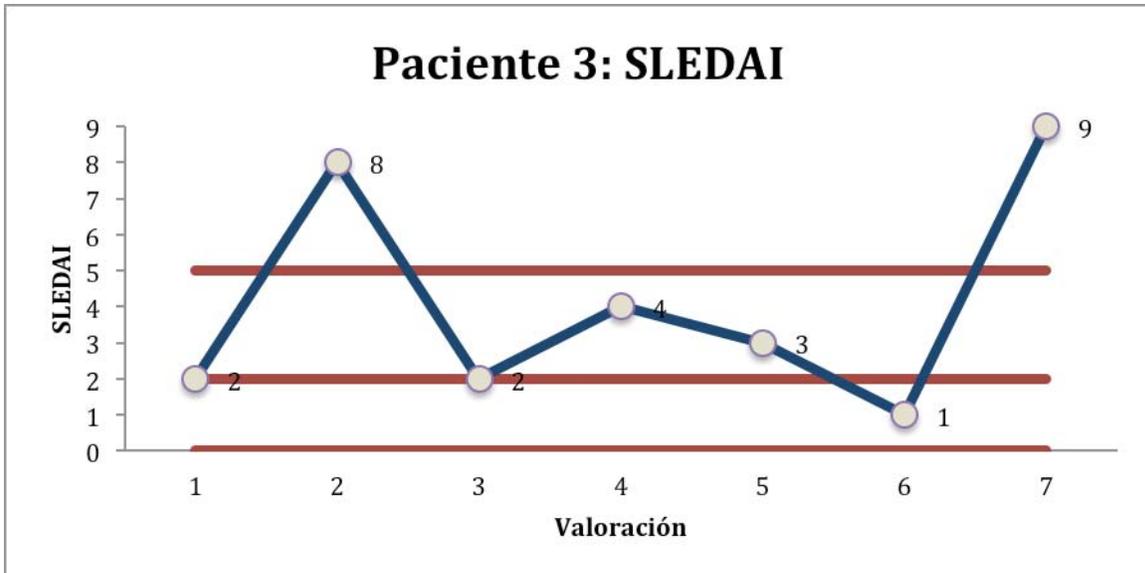


Figura 9

El cuarto paciente, se encuentra en hemodiálisis desde 18 años a la fecha; no presentó brote de su ingreso en la terapia, con puntaje establecido de SLEDAI de 3 puntos a expensas de anti-DNA y trombocitopenia, en sus primeras tres evaluaciones, posteriormente evoluciona con un SLEDAI de cero hasta la fecha. Figura 10

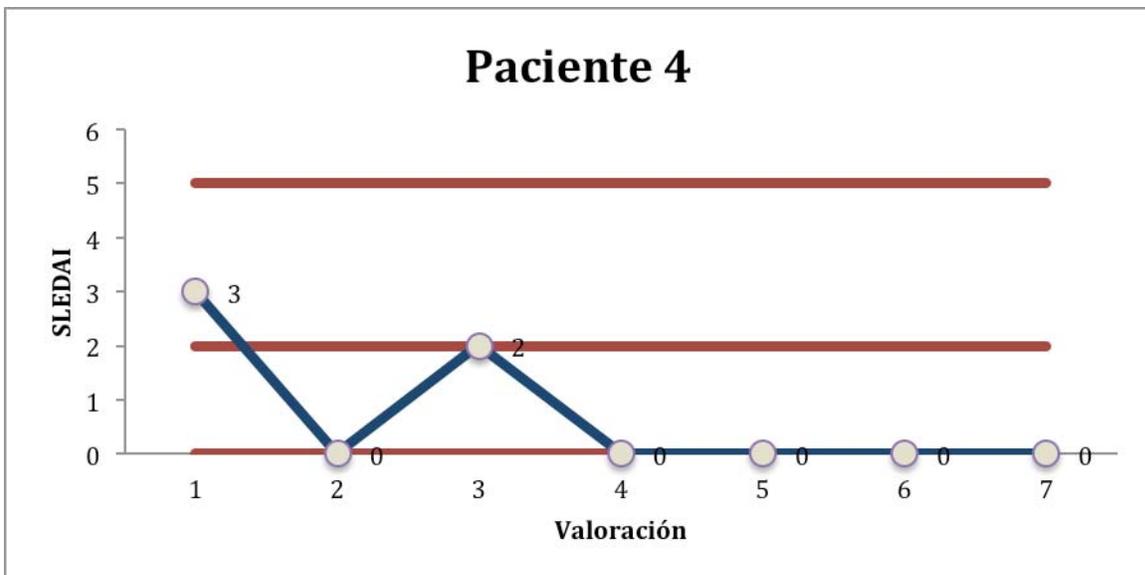


Figura 10

El quinto paciente tuvo un brote en su segunda evaluación, con afección Neuropsiquiátrico y hematológica, se presentó a los 3 meses de inicio de hemodiálisis; en su siguiente evaluación presentó descenso de puntaje a 1 punto de SLEDAI, a expensas de trombocitopenia. Figura 11

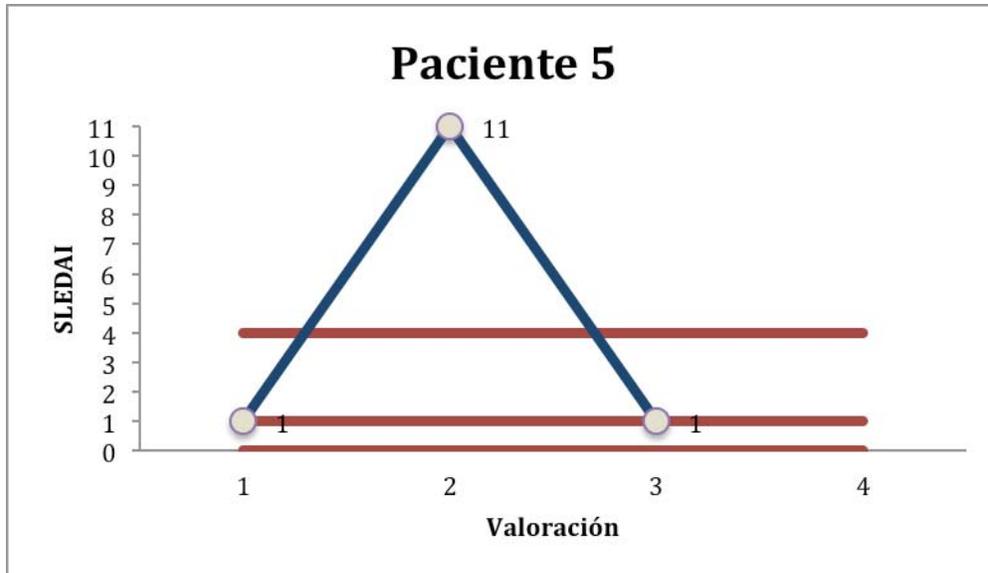


Figura 11

El paciente 6 no presentó brote, con un SLEDAI de 1 punto a expensas de trombocitopenia. Figura 12

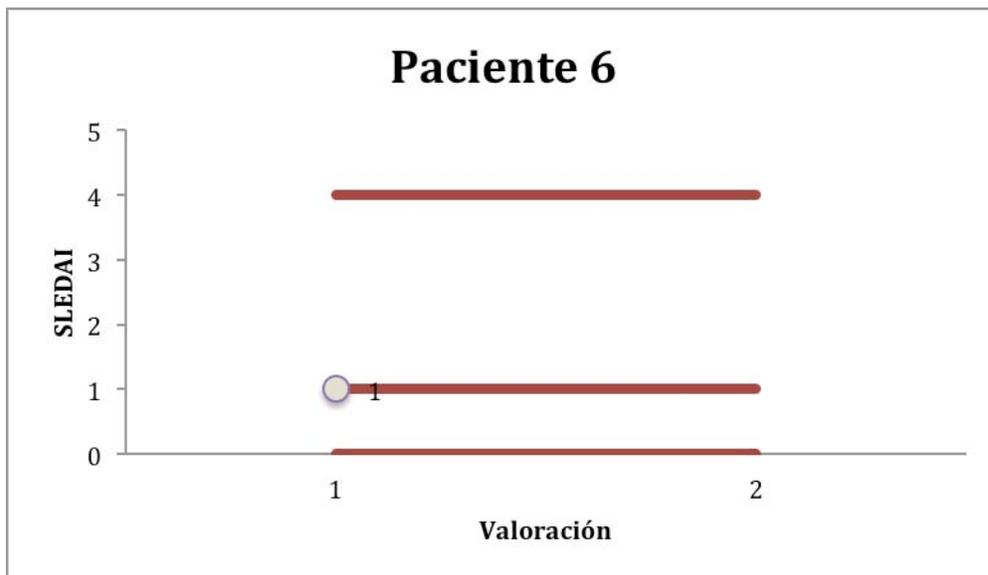


Figura 12

Paciente 7 ha tenido dos evaluaciones en su seguimiento, con puntaje de cero. Figura 13

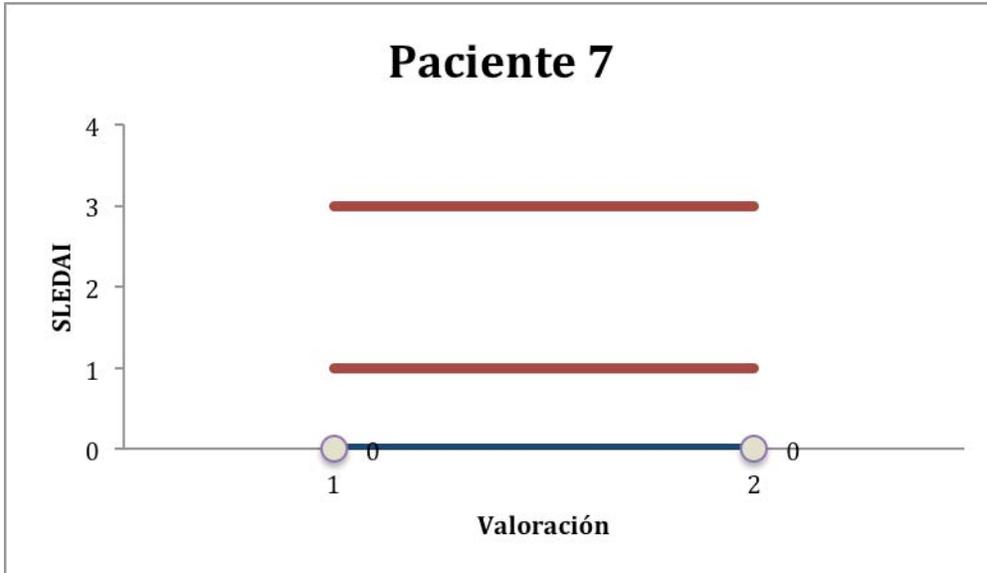


Figura 13

El octavo paciente no presentó brote, se mantuvo con SLEDAI 2 a expensas de hipocomplementemia. Figura 14

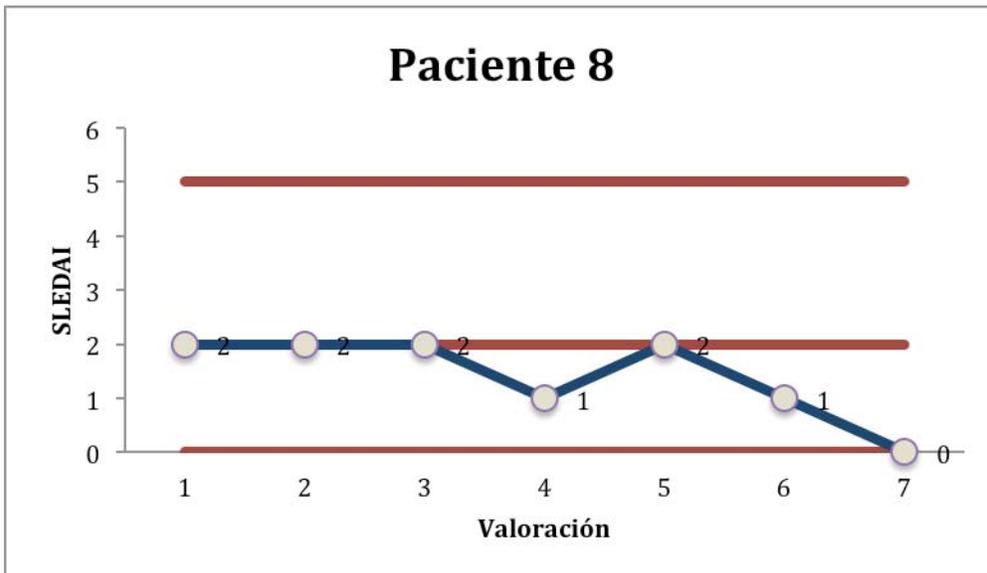


Figura 14

El noveno y décimo paciente tuvieron dos evaluaciones respecto a su actividad inmunológica, con determinación de cero en SLEDAI. Figuran 15 y 16

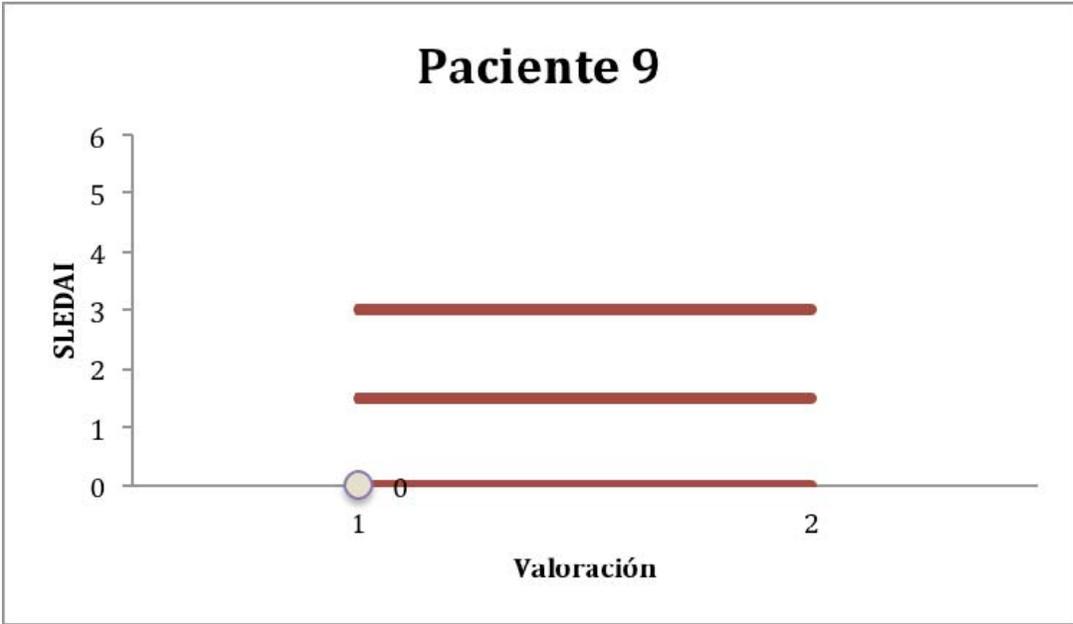


Figura 15

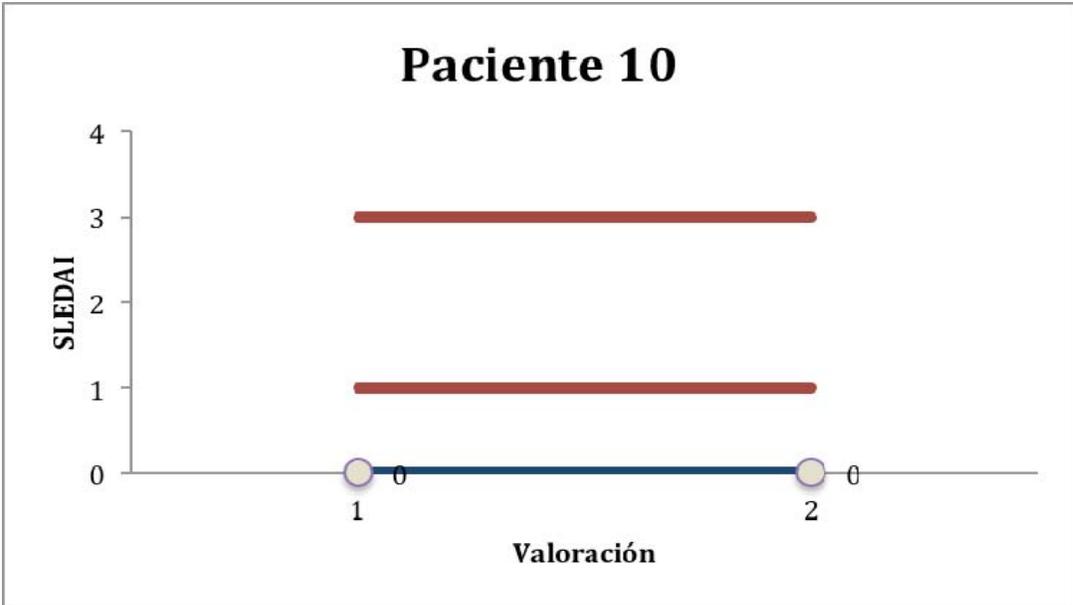


figura 16

El paciente número 11 no presentó brote, con SLEDAI de 4 de forma inicial a expensa de Hipocomplementemia y anti-DNA elevado respecto a determinación previa, al inicio de su evaluación, siendo valorado por Reumatología, no considerado como brote. Durante su seguimiento evolucionó a descenso de puntaje de SLEDAI. Figura 17

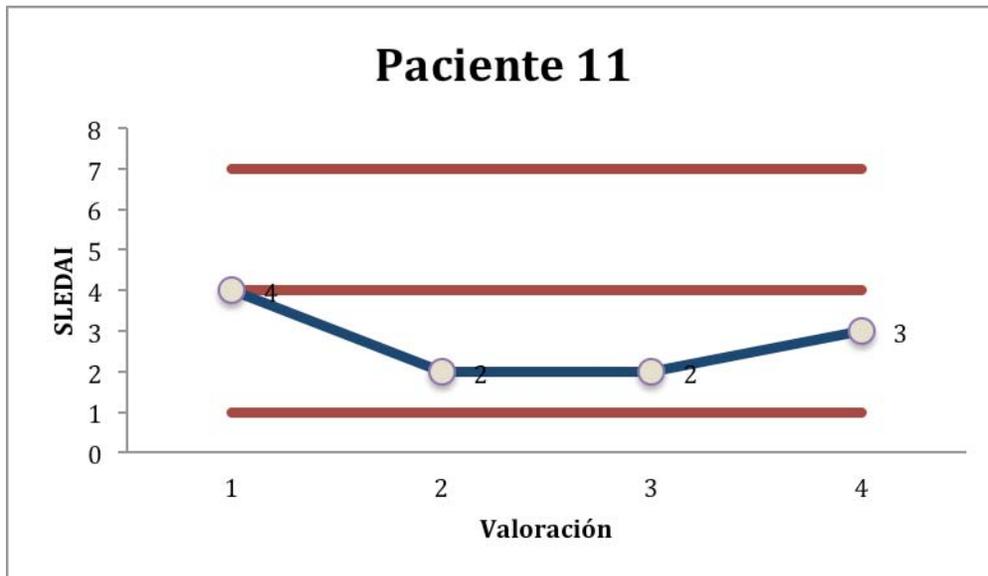
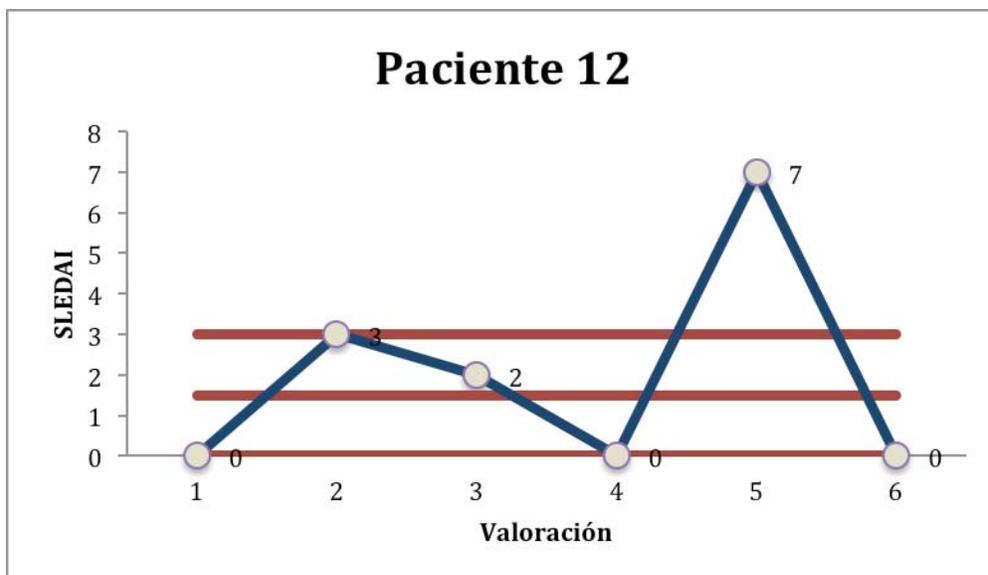


Figura 17

El doceavo paciente presentó dos brotes, el primero con afección hematológica y el segundo con afección hematológica y articular.



La medicación utilizada en los pacientes (n=4) previo al brote (n=6) fue Prednisona en 4 eventos (66%); el tratamiento utilizado en los otros dos eventos fue Prednisona con Micofenolato y ausencia de manejo con inmunosupresor.

Dentro de los pacientes que utilizaron Prednisona, se registró un incremento de dosis posterior a la presentación del brote extrarrenal, se expone en la tabla 1.

Pacientes con brote extrarrenal		
	Tratamiento inicial	Tratamiento Final
	Prednisona (mg)	Prednisona (mg)
Paciente 1	5	50
Paciente 3	10	15
Paciente 5	30	60

Tabla 1.

Medimos correlación entre las dosis de Prednisona previo al brote y posterior a éste, reportada de 0.27026. Figura 7.

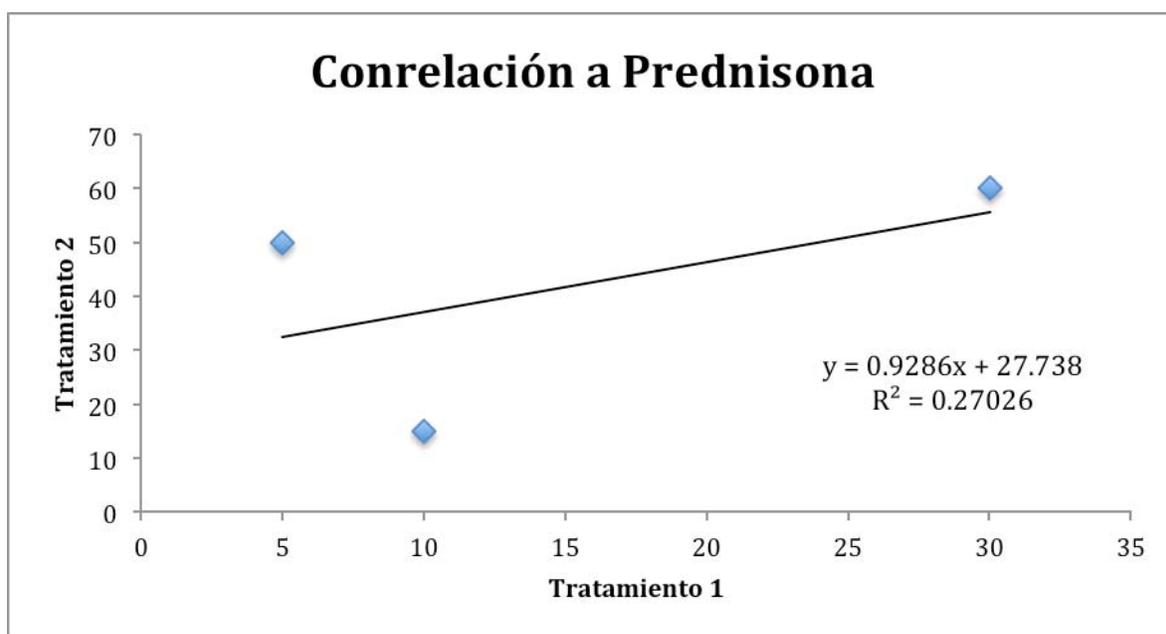


Figura 7

DISCUSIÓN

Se ha reportado en la literatura universal que la actividad extrarrenal de Lupus Eritematoso Sistémico tanto clínico como serológico disminuye en los pacientes que inician terapia sustitutiva de la función renal, independiente del uso de terapia inmunosupresora.¹⁹ Los resultados encontrados en nuestro estudio de serie de casos, reportan contrario a la hipótesis, que si se presentaron brotes posterior a su inclusión en hemodiálisis, un total de 6 brotes en el 33% de la población (n=4), sin asociación con tiempo de inicio de terapia sustitutiva de la función renal, ya que la presentación del primer brote fue a los 3 meses de inclusión a Hemodiálisis y el brote con mayor intervalo desde su inclusión fue de 51 meses, lo que concuerda con la bibliografía que reporta mayor incidencia de brotes en los primeros 5 años de tratamiento dialítico. El género más afectado fue el femenino, la edad promedio de presentación de brote fue de 34 años. Los sistemas más frecuentemente afectados son el hematológico, mucocutáneo y articular. El tratamiento inmunosupresor utilizado con mayor frecuencia fue la Prednisona, sin encontrar correlación que sugiera efectividad de ajuste de dosis para disminuir incidencia de brotes.

Una limitación en el estudio, es que la muestra solo incluyo pacientes en hemodiálisis crónica, sin poder analizar a la población en diálisis peritoneal; una asociación entre la modalidad de diálisis y el nivel de actividad inmunológica. Por otra parte la muestra es pequeña limitando la posibilidad de establecer grupos y factores de riesgo.

El 67% (n = 8) de nuestra población no presentó brotes extrarrenales durante su seguimiento, lo cual aunado a la información mundial, sugiere una menor actividad de la enfermedad posterior a inicio de hemodiálisis y menor beneficio de una terapia inmunosupresora. Nuestro estudio resalta la importancia del seguimiento y determinación de actividad de la enfermedad de forma periódica, principalmente en los primeros años en hemodiálisis, por un grupo interdisciplinario que comprenda nefrólogos y reumatólogos, con el objetivo de ajustar el tratamiento inmunosupresor de forma oportuna, ya que la remisión de la enfermedad no es indefinida

CONCLUSIONES:

Los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico disminuyen su actividad inmunológica posterior a iniciar terapia sustitutiva de la función renal, sin embargo continúan con riesgo de presentar actividad de la enfermedad extrarrenal durante su evolución, principalmente El principal sistema afectado por actividad de la enfermedad fue el hematológico, a expensas de trombocitopenia y leucopenia, no se consideró como variable de actividad la anemia, por origen multifactorial en nuestra población. Se observó en los pacientes que no desarrollaron brote, positividad en marcadores serológicos (Niveles de complemento, Anti-DNAs), lo cual no se correlacionó con actividad clínica. Por la naturaleza del estudio, no se pueden realizar asociaciones entre las características de la población y el desarrollo de un brote, por lo que es necesaria la realización de mayores estudios en el área.

ANEXO 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
“FRECUENCIA DE LOS BROTES EXTRARENALES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS”

Lugar y Fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: El daño renal en Lupus Eritematoso Sistémico es frecuente, en más de la mitad de los pacientes, de los cuales aproximadamente el 40% evoluciona a la Enfermedad Renal Crónica Terminal y requerimiento de terapia sustitutiva.

Se espera de acuerdo a teorías de desgaste inmunológico que la actividad de la enfermedad lúpica disminuya al inicio de la terapia sustitutiva, sin embargo existe discordancia en la bibliografía mundial, por ello la importancia de conocer el estado actual de nuestros pacientes respecto a la frecuencia de actividad de la enfermedad autoinmune y la relación de los brotes con el tiempo en terapia dialítica que justifique continuar terapia inmunosupresora de mantenimiento. El objetivo de la investigación es determinar la frecuencia de los brotes extrarrenales de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con ERCT en Hemodiálisis, la existencia de relación entre la frecuencia de brotes y el tiempo de inicio de terapia sustitutiva de la función renal, la asociación entre tipo de tratamiento inmunosupresor con el número de brotes.

Procedimientos: Se revisarán expedientes clínicos de paciente mayores de 18 años de edad con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, sin importar el género y cuenten con laboratorios completos, que incluyan biometría hemática completa, niveles de complemento, anticuerpos Anti-DNAs, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C Reactiva y registro de evaluación clínica sistemática de actividad por médico; realizados en el Hospital de especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI y registro de en el período comprendido del **01 de Enero de 2015 a 01 de Marzo de 2018**

Posibles riesgos y molestias: No existe riesgo ya que no se realiza ninguna intervención en el paciente, todos los datos son tomados del expediente clínico y registro de hoja de enfermería en hemodiálisis, además de que se resguardará la información conforme a la ley.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Ninguno beneficio directo para el participante, sin embargo si para la población de pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis al identificar nivel de actividad de la enfermedad posterior al inicio de terapia sustitutiva de la función renal y ajuste de tratamiento inmunosupresor

Privacidad y confidencialidad: La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes, siendo únicamente del conocimiento del investigador y tutor.

No se recolectará material biológico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio, dirigirse a:

Investigador responsable: Verónica del Carmen Parra Contreras residente de Nefrología.

Colaboradores:

Dr. Pedro Trinidad Ramos. Jefatura del servicio de Nefrología UMAE CMN Siglo XXI.

Dr. Javier Rivera Flores. Médico Adscrito del servicio de Nefrología UMAE Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso bloque “B” de la unidad de congresos, colonia Doctores. México, DF. CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comisión.ética@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma.

Nombre, dirección, relación y firma.

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“FRECUENCIA DE LOS BROTES EXTRARENALES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS”

A. Información General

1) Nombre del paciente: _____ 2) Folio asignado: _____ 3) Edad: _____ 5) Género: (Masculino)
(Femenino)

B) Variables

Variable	Resultado	Variable	Resultado
Años de diagnóstico de LES		Órgano comprometido previo previo al inicio TRR**	
Años en Hemodiálisis		Comorbilidades***	
Tx previo a brote*			

Variables SLEDAI	Puntos	1º Año en HD				2º Año en HD				3º Año en HD			
		Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
Convulsión	8												
Psicosis	8												
Sx cerebral orgánico	8												
Alteración visual	8												
Alteración de N. Craneales	8												
Cefalea LES	8												
Accidente Cerebrovascular	8												
Vasculitis	8												
Artritis	4												
Miositis	4												
Erupción	2												
Alopecia	2												
Úlcera mucosa	2												
Pleuresia	2												
Pericarditis	2												
C3,C4 Bajo	2												
Aumento DNAds (> 25%)	2												
Fiebre (>38°) Descartar infección	1												
Trombocitopenia (100,000)	1												
Leucopenia (<3000)	1												
SLEDAI no Renal Total													
Brote (Incremento SLEDAI = 0 > 3 pts y/o incrém. Tx inmunosupresor		Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Localización de Brote													

* a) Prednisona b) AZA c) MMF d) PDN+ AZA e) PDN+ MMF f) Otro. **a) Neuropsiquiátrico b) Vasculitis c) Poliartritis d) Muco-cutáneo e) Serositis f) Hematólog.

*** a) HAS b) DM c) Obesidad d) Cardiopatía e) Cáncer f) SAAF g) AR

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“FRECUENCIA DE LOS BROTOS EXTRARENALES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS”

Variable de Actividad no Incluida en SLEDAI	Resultado
Hb	g/dl
BT	g/dl
BI	g/dl
Coombs	Pos/Neg
VSG	mm/hr
PCR	
Anticoagulante lúpico	
Anticardiolipina	

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel J. Birmingham. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: i71–i79.
2. Birmingham, Irshaid F, Nagaraja H N et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010; 19: 1272–1280.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P. Original article The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology Oxford*. 2017;1–17.
4. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;825–35
5. Pang Y, Yang XW, Song Y, Yu F, Zhao MH: Anti-C1q autoantibodies from active lupus nephritis patients could inhibit the clearance of apoptotic cells and complement classical pathway activation mediated by C1q in vitro. *Immunobiology* 219: 980– 989, 2014
6. McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, Lyons PA, Smith KG: T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature* 523: 612–616, 2015.
7. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, Zhang H, Liu Z: Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 585–592, 2016.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi L-M, Makino H, Moura LA, Nagata M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15: 241–250, 2004.

9. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, Rovin BH: The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 23: 840– 847, 2014. Tambien va en manifestaciones
- 10.10 Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, ullah A, Kfoury H: Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1472–1478, 2012.
11. Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 221–232.
12. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N; ALMS Group: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 365: 1886–1895, 2011.
13. Galbraith L, Manns B, Hemmelgarn B, Walsh M: The Steroids In the Maintenance of remission of Proliferative Lupus nephritis (SIMPL) pilot trial. *Can J Kidney Health Dis* 1: 30, 2014.
- 14.1. Guzmán-silahuá S, Mendoza-vázquez G. Lupus eritematoso sistémico y su relación con el biomarcador alfa-klotho. *Meidgraphic*. 2017;58–66.
15. Rivera F, Romera A, Anaya S, González-López, Vozmediano C. Universitario HG, Real C. Nefropatía Lúpica. Sociedad Española de Nefrología. 2012.

16. Larissa Lisnevskaja, Grainne Murphy, David Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 384: 1878-88. 2014.
17. Jamal Mikdashi, and Ola Nived. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*. 17:183 .2015.
18. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011;20:453 62.
19. Ana Barrera-Vargas, Mariana Quintanar-Martínez, Javier Merayo-Chalico, Jorge Alcocer-Varela and Diana Gómez-Martín. Risk factors for systemic lupus erythematosus flares in patients with end-stage renal disease: a case control study. *British Society for Rheumatology*. 2015.
20. Naglaa S. Ghazy a, Rasha A. Abdel Noor b,↑,1, Maaly M. Mabrouk c, Wael F. Mohammed. Assessment of lupus activity for Egyptian patients on regular hemodialysis, is there a need for prolonged immunosuppressive therapy?. *The Egyptian Rheumatologist xxx*. 2018.
21. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010.
22. George Bertsias, Ricard Cervera, Dimitrios T Boumpas. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 20: 476. 2012.

- 23.23. Zahi Touma, Dafna D. Gladman, Dominique Ibañez, Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50 enhances the ability of SLE responder index to identify responders in clinical trials. *the journal of rheumatology* 2011; 38:11
24. Lei Zhang. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney International* (2016)
25. Jaime Calvo-Alén. Consenso de la sociedad Española sobre el uso de terapias biológicas en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):281–296
26. Anna Broder. Undertreatment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Endstage Renal Failure Is Associated with Increased All-cause Mortality. *J Rheumatol* 2011;38;2382-2389
27. Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004; 45:199-206.
28. Francinne M. Ribero. Activity of Systemic Lupus Erythematosus in End-Stage Renal Disease Patients: Study in a Brazilian Cohort. *Am J Nephrol* 2005;25:596–603.
29. Xibillé-Friedmann D, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2017.

30. Antonio Inda-Filho, Improving Outcomes in Patients with Lupus and End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*—Vol 26, No 5 (September–October) 2013 pp. 590–596.
31. Kazuhiro Okano. Analysis of Lupus Activity in End-stage Renal Disease treated by hemodialysis. *Internal Medicine* 40: 598-602, 2001.
32. David Cucchiari. The dialysis scenario in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 1507–1513
33. Patrícia Mattos. Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literatura. *Clin Rheumatol* (2012) 31:897–905
34. G Bertsias. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
35. Anke Rietveld. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 3056–3060