



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
OAXACA.**

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA
REMISIÓN DE LA GLOMERULONEFRITIS LÚPICA EN
EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
OAXACA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA
INTERNA**

P R E S E N T A:

LUCERO JASMIN RODRIGUEZ VELÁSQUEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. SERGIO GARCÍA MÉNDEZ**

Ciudad Universitaria, Cd de Mex, Julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Liliam Irasema García Pérez
DIRECCION DE PLANEACIÓN ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Omar Liborio Martínez López
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Dr. Sergio García Méndez
**MÉDICO INTERNISTA ADSCRITO AL HRAEO
DIRECTOR Y ASESOR METODOLÓGICO
DETESIS**

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN DE LA
GLOMERULONEFRITIS LÚPICA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
DE OAXACA.”**

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Quienes siempre me procuraron y fueron pilar para no declinar en este proceso, a pesar de encontrarnos lejos, no hubo día que no estuviera yo en sus pensamientos, ni ellos en los míos, a quienes no solo les debo la vida, sino, mis valores como ser humano. A mi ángel, que desde el cielo ha guiado mis acciones y ha cuidado de mí, me ha enseñado a ser mas fuerte y ver con otros ojos a los pacientes.

CONTENIDO

Título	No. de página
I. TÍTULO	1
II. MARCO TEÓRICO	1
a. Definición del problema	1
b. Antecedentes	2
c. Justificación	9
d. Hipótesis	9
III. OBJETIVOS	10
a. Objetivo General	10
b. Objetivos específicos	10
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	11
a. Tipo de estudio	11
b. Definición del universo	11
c. Tamaño de la muestra	11
d. Definición de las unidades de observación	11
e. Definición del grupo control	11
f. Criterios de inclusión	11
g. Criterios de exclusión	11
h. Criterios de eliminación	11
i. Definición de variables y unidades de medida	12
j. Recolección de la información	13
V. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	14
a. Programa de trabajo	14
b. Recursos humanos	15
c. Recursos materiales	15
d. Presupuesto	15
e. Difusión	16
VI. ASPECTOS ÉTICOS.....	16
VII. RESULTADOS.....	17
VIII. CONCLUSIONES.....	21
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
X. FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES.....	27
XI. ANEXOS	28

I. TÍTULO.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN DE LA GLOMERULONEFRITIS LÚPICA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA.

II. MARCO TEÓRICO.

a. Definición del problema.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad reumática que se considera el prototipo de las enfermedades inmunológicas por el vasto cuadro clínico que presenta, ya que puede afectar cualquier órgano o sistema de la economía corporal; sin embargo, característicamente se observa afección cutánea, musculoesquelética, hematológica, neurológica y renal. La afección renal es una de las complicaciones más serias del LES, puede estar presente en aproximadamente el 60% de los adultos, y entre 25-50% de los pacientes presentan nefritis lúpica (NL) clínica al momento del diagnóstico del LES (1). La mayoría de los pacientes afectados son mujeres menores de 50 años; sin embargo, los pacientes hombres tienden a tener afectación más grave (2,3).

La incidencia de la NL varía dependiendo de la población estudiada, la incidencia acumulada es alta en personas asiáticas (55%) e hispanos (43%) y caucásicos (14%), diversos estudios han demostrado que las poblaciones hispanas mestizas cursan con formas graves de enfermedad renal en comparación con la población blanca. (4, 5)

La presentación clínica de la NL varía desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con desarrollo de insuficiencia renal, por lo tanto, se considera un factor de mal pronóstico que influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa

o indirecta a través de las complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor (6, 7), estas manifestaciones clínicas varían según el tipo histológico de NL, las clases proliferativas (III y IV) y la clase membranosa (V) son las que revisten el mayor interés terapéutico (8).

Históricamente se han empleado diversos esquemas farmacológicos para el tratamiento de esta afección, sin embargo, el esquema de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que emplea ciclofosfamida (CFM) IV más glucocorticoides (GCs), es el esquema más empleado por su alta tasa de remisión y bajo costo. En años recientes, se ha demostrado que el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) en combinación con GCs puede alcanzar tasas de remisión semejantes o inclusive superiores a las observadas con el esquema NIH, principalmente en población latina, a pesar de esto el costo superior de este fármaco ha limitado su uso de forma generalizada (9, 10, 11). En ambos esquemas de tratamiento la respuesta terapéutica debe evaluarse después de los primeros seis meses de inicio, a esta fase se le conoce como inducción a la remisión; para facilitar esta evaluación se han diseñado diversos conjuntos de criterios que cuantifican el grado de remisión alcanzado (total o parcial). Las tasas de respuesta para ambos grupos de tratamiento son similares, sin embargo, en población mexicana la información disponible es escasa.

b. Antecedentes.

El LES es una enfermedad reumática que se considera el prototipo de las enfermedades inmunológicas por el vasto cuadro clínico que presenta, ya que puede afectar cualquier órgano o sistema de la economía corporal; sin embargo, característicamente se observa afección cutánea, musculoesquelética, hematológica, neurológica y renal.

La nefritis lúpica (NL) es un proceso inflamatorio que engloba diversos patrones de enfermedad renal, produciendo afección glomerular, tubulointersticial y vascular. (8). La frecuencia de la NL varía según la población de estudio y es más elevada en personas asiáticas (55%), africanos (51%) e hispanos (43%), mientras que en caucásicos es menos frecuente (14%) (6).

El daño renal se produce por el depósito de complejos inmunes, formados localmente (“in situ”) o transportados desde la circulación sanguínea, estos inmunocomplejos contienen varios anticuerpos dirigidos en contra de DNA, histonas y restos de núcleos celulares, así como componentes de la membrana basal glomerular e inicialmente se localizan en el espacio subendotelial y mesangial y posteriormente en el área subepitelial de la membrana basal glomerular. Estos inmunocomplejos pueden inducir daño tisular, mediado por la vía del receptor Fc, a través de la activación del complemento y de diversas células inflamatorias, principalmente los linfocitos T, así como los neutrófilos, células plasmáticas, macrófagos y linfocitos B, que en conjunto producen una serie de mediadores que incluyen interleucinas, enzimas proteolíticas y factores pro-coagulantes, así como activación del complemento que contribuye a la hiper celularidad glomerular, las modificaciones endoteliales, la síntesis de matriz extracelular y, finalmente, la aparición de proteinuria y hematuria y la disminución de la filtración glomerular (8, 12).

Las manifestaciones clínicas varían según el tipo histológico de NL, en la clase I los pacientes tienen mínima evidencia de enfermedad renal, al igual que la clase II. La clase III (NL focal) es a menudo asociada actividad lúpica y serológica, estos pacientes tienen hipertensión, proteinuria mayor a 1g/día, elevación de creatinina y/o síndrome nefrótico.

Los pacientes con clase IV (NL difusa) presentan síntomas más severos, típicamente con títulos altos de anticuerpos Anti-DNA, complemento bajo, sedimento urinario activo y síndrome nefrótico. Los pacientes con clase V (NL membranosa) usualmente se presentan con síndrome nefrótico y un riesgo elevado de trombosis. Los pacientes con clase VI (esclerosante) y estadios finales de NL, tienen hipertensión, disminución en la tasa de filtrado glomerular, con progresión a esclerosis renal. (8).

Es importante conocer el tipo histológico de la NL, por la variación en la presentación clínica, el pronóstico y el tratamiento que se emplea para cada uno.

La NL progresa a fracaso renal crónico en 5-10% de los pacientes después de 10 años del diagnóstico. Sin tratamiento, el pronóstico es muy malo, especialmente en las formas proliferativas de NL (III y IV); los pacientes con NL clase IV tienen reporte de sobrevida a 5 años de 17% sin tratamiento inmunosupresor intensivo. La NL es, por lo tanto, una causa importante de lesión renal aguda y de enfermedad renal crónica en adultos jóvenes con LES (13).

El avance en diversos esquemas de tratamiento ha favorecido el incremento en los rangos de sobrevida a 10 años en pacientes con afección renal de 44% en 1953-1969, 82% en 1990-1995, hasta el 96% en la época actual. (6)

El tratamiento inmunosupresor de la NL ha evolucionado en las últimas décadas: desde el empleo exclusivo de GCs, pasando por el uso combinado de CFM + GCs hasta el uso actual de MMF + GCs, de forma general el tratamiento se divide en una fase de inducción a la remisión con una duración de 6 meses, seguida por una fase de mantenimiento que dura 18 meses.

La mayoría de los pacientes alcanza la remisión de la enfermedad con el uso de estos esquemas; sin embargo, para los pacientes refractarios se dispone de otras opciones que se emplean de forma combinada al tratamiento convencional (inhibidores de calcineurinas y fármacos biológicos).

La combinación de GCs + CFM ha sido la terapia estándar para el tratamiento de NL grave. Estudios seminales realizados en los NIH han demostrado el beneficio de este esquema terapéutico que ha sufrido diversas modificaciones durante el tiempo hasta conformar el que empleamos actualmente (8). La eficacia terapéutica ha sido reproducida de forma semejante en diversas partes del mundo, de forma adicional, la amplia disponibilidad de estos medicamentos y su bajo costo ha favorecido su empleo como un tratamiento de primera línea de las NL proliferativas y membranosa (III, IV y V) (14, 15). En años más recientes, se han realizado estudios en los que se ha comparado la eficacia del MMF VS CFM en el tratamiento de las NL proliferativas (III y IV). Un ensayo controlado aleatorizado comparó los resultados del uso de la terapia de inducción con MMF VS CFM oral durante 6 meses, seguidos de azatioprina (AZA) por 6 meses (ambos grupos también recibieron prednisolona) en 42 pacientes chinos con NL clase IV activa. Después de 12 meses, las tasas de respuesta en los dos grupos fueron similares, 80% y 15% de remisión completa y parcial respectivamente. (16).

El MMF se ha asociado con respuesta terapéutica y una menor incidencia en los efectos adversos, incluyendo infecciones (17,18). Los informes han confirmado que el MMF es tan eficaz como la CFM cuando se administra como tratamiento de inducción en la NL activa (19, 20).

Los resultados de un ensayo en el que más del 75% de los pacientes eran de origen étnico negro o hispano y que tenían diagnóstico histopatológico de NL clase III, IV y/o V demostraron que después de 24 semanas, la tasa de remisión completa o parcial fue del 52.1% en el grupo de tratamiento con MMF + GCs VS 30.4% en el grupo de CFM IV + GCs (21).

Por otra parte, The Aspreva Lupus Management Study (ALMS), el mayor ensayo de tratamiento de NL realizado hasta la fecha fue un estudio prospectivo, multinacional que se desarrolló en 2 fases. En la 1ª fase se comparó la eficacia del MMF vs CFM IV para el tratamiento de inducción a la remisión, y la segunda fase comparó la eficacia de MMF VS AZA como terapia de mantenimiento. La fase de inducción a la remisión incluyó a 370 pacientes con NL clase III, IV o V, que fueron asignados de al azar para recibir tratamiento con GCs + CFM IV mensual (0.5-1 g/m) o MMF (2.5-3.0 g/día). El desenlace primario fue la proporción de los pacientes que respondieron parcialmente al tratamiento (definido como la disminución de proteinuria a <3 g/día, en pacientes con niveles basales >3 g/día, o a la disminución de >50% en pacientes con niveles basales <3 g/día, además de mantener los niveles de creatinina sérica dentro del 25% del valor inicial). Después de 24 semanas el desenlace primario no fue significativamente diferente entre los dos grupos, ya sea en el análisis por intención a tratar (56.2% MMF VS 57.1% CFM IV) o el análisis por protocolo (63.7% VS 57.1%, respectivamente). Para la remisión completa (proteinuria <0.5 g/día, con creatinina sérica normal y sedimento urinario inactivo) las tasas fueron similares en ambos grupos. Las tasas de respuesta fueron similares en pacientes asiáticos y blancos, en el intervalo de 53-56% con MMF VS 54-64% con CFM IV.

Por el contrario, la tasa de respuesta fue significativamente mayor con MMF VS CFM IV en pacientes negros (60.4% VS 38.5%, respectivamente) o pacientes de raza hispana (60.9% VS 38.8%, respectivamente). Sin embargo, de forma global, el MMF no demostró superioridad sobre CFM en la fase de inducción de NL activa. (22)

En cuanto al seguimiento y monitoreo de la eficacia terapéutica, diversos grupos de estudio han emitido “criterios de respuesta terapéutica” para la evaluación de los distintos regímenes farmacológicos y se consideran adecuados para la evaluación de pacientes con NL en la práctica clínica cotidiana ya que permiten medir de forma muy precisa la evolución clínica de los pacientes, permitiendo detectar pacientes que alcanzan remisión completa, parcial o a aquellos que no tiene respuesta terapéutica. En años recientes, diversos ensayos clínicos han utilizado los criterios de respuesta propuestos en el estudio Lupus Nephritis Collaborative Study Group (23).

Estas herramientas son importantes ya que además de monitorizar el tratamiento también permite realizar cambios tempranos de tratamiento en aquellos sujetos que sean refractarios a tratamiento convencional.

En México existe poca evidencia que evalué la respuesta terapéutica en pacientes con NL, un estudio publicado en 2014 por Mejía-Vilet y colaboradores reportó que la terapia de inducción a la remisión con MMF fue superior a la CFM IV, las tasas de respuesta completa que se alcanzaron fueron mayores con MMF y esta respuesta fue más duradera en comparación con CFM IV.

De forma adicional los autores reportaron que no hubo diferencias para ambos grupos en cuanto a la progresión a IRC o al incremento en los niveles séricos de creatinina (24). La conclusión del estudio fue que el MMF es superior a la CFM IV en el tratamiento de la NL en pacientes mestizos mexicanos.

c. Justificación.

La frecuencia de la NL en pacientes hispanos es elevada y hasta 10% de los pacientes progresa a fracaso renal crónico después de 10 años del diagnóstico. Sin tratamiento el pronóstico es malo, especialmente en las formas proliferativas de NL y, por lo tanto, es una causa importante de incremento de la mortalidad de adultos jóvenes con LES.

En los últimos 30 años los avances en el tratamiento han favorecido el incremento en los rangos de supervivencia de forma sustancial, sin embargo, en pacientes hispanos las tasas de remisión completa que se alcanzan en la fase de inducción a la remisión son variables entre los diferentes grupos de estudio.

Por lo tanto, los autores consideramos que era importante conocer los resultados de la inducción a la remisión de la nefritis lúpica en pacientes atendidos en nuestro hospital, esto permitiría documentar la respuesta al tratamiento empleado en pacientes oaxaqueños.

d. Hipótesis.

Se trató de un estudio observacional, no fue necesaria la formulación de una hipótesis.

III. OBJETIVOS.

a. Objetivo General.

1. Conocer el porcentaje de pacientes que alcanzó remisión completa en el tratamiento de inducción a la remisión de la NL C-III, III + V, IV, IV + V y V en pacientes tratados en el HRAEO.

b. Objetivos específicos.

1. Describir las características clínicas y de laboratorio basales de los pacientes con diagnóstico histopatológico de NL C-III, III + V, IV, IV + V y V
2. Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión completa o remisión parcial con el tratamiento de inducción a la remisión con GCs + CFM IV mensual.
3. Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión completa o remisión parcial con el tratamiento de inducción a la remisión con GCs + MMF o ácido micofenólico (AMF).
4. Conocer el porcentaje de pacientes que tuvieron recaída renal durante el tratamiento de inducción a la remisión.

Conocer el porcentaje de pacientes que progresaron a insuficiencia renal crónica durante la fase de inducción a la remisión.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- a. Tipo de estudio.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.
- b. Definición del universo.** Expedientes de pacientes con diagnóstico de NL que fueron tratados en el HRAEO entre el 1º de enero de 2010 y el 30 de junio de 2018.
- c. Tamaño de la muestra.** Debido a que se trata de una enfermedad de baja frecuencia, para fines de este estudio, incluimos a todos los pacientes con biopsia renal con reporte de NL Clase C-III, III + V, IV, IV + V y V.
- d. Definición de las unidades de observación.** Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de NL Clase I C-III, III + V, IV, IV + V, y V que recibieron tratamiento de inducción a la remisión en el HRAEO entre el 1º de enero de 2010 y el 30 de junio del 2018.
- e. Criterios de inclusión.**
 - 1. Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de NL Clase C-III, III + V, IV, IV + V y V.
 - 2. Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento de inducción a la remisión con GCS + CFM IV o con GCS + MMF o AMF.
- f. Criterios de exclusión.**
 - 1. Expedientes de pacientes que no hayan terminado la fase de inducción a la remisión.
- g. Criterios de eliminación.**
 - 1. Expedientes con información incompleta para fines de este estudio.

h. Definición de las variables y unidades de medida.

Variable	Definición	Tipo	Unidad de medición
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad de diagnóstico de la enfermedad.	Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discontinua	Años
Clase de NL por biopsia renal (25)	Clasificación de acuerdo con la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) 2003.	Cualitativa ordinal	1. Clase III 2. Clase IV 3. Clase III+V 4. Clase IV+V 5. Clase V
Mex-SLEDAI (26)	Índice mexicano desarrollado a partir del SLEDAI, útil para evaluar la actividad atribuible a LES durante los 7 días previos a la visita del paciente, basado en la revisión del expediente clínico se puntúa como activo cuando reúne >7 puntos en la evaluación del expediente clínico.	Cuantitativa discontinua.	Puntos
Títulos de anti-DNAs.	Anticuerpo presente en 50-70% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, Como complejos circulantes de DNA/anti-DNA, sus niveles se asocian con gravedad de las manifestaciones clínicas.	Cuantitativa continua	UI/mL
Niveles del componente 3 del complemento.	Hay hipocomplementemia en la mayoría de los pacientes con enfermedad activa, y, en algunos, los niveles de complemento correlacionan con la actividad de la enfermedad renal.	Cuantitativa continua	g/L
Niveles del componente 4 del complemento.	Hay hipocomplementemia en la mayoría de los pacientes con enfermedad activa, y, en algunos, los niveles de complemento correlacionan con la actividad de la enfermedad renal.	Cuantitativa continua	g/L
Creatinina.	Compuesto orgánico que se produce a partir de la degradación de la creatina. Su eliminación es renal, y se utiliza para estimación de la tasa de filtrado glomerular.	Cuantitativa continua	mg/dL
Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI (27)	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cuantitativa continua	mL/min x 1.73 m3
Albúmina.	Proteína plasmática, presente en 60% del volumen plasmático, genera presión oncótica.	Cuantitativa continua	g/dL
Sedimento urinario activo (23).	5 eritrocitos/campo 5 leucocitos/ campo en ausencia de infección. Cilindros eritrocitarios o cilindros leucocitarios. Cilindros celulares.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Porcentaje de eritrocitos dismórficos en la orina.	La presencia de eritrocitos dismórficos ocurre cuando existe patología glomerular.	Cuantitativa discontinua	Porcentaje
Proteinuria en orina de 24 h.	Miligramos de proteínas que se cuantifican en la orina recolectada en 24 horas.	Cuantitativa continua	mg/día

Esquema de tratamiento recibido.	CFM IV mensual + prednisona oral, MMF o AMF + prednisona oral durante la fase de inducción a la remisión.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. CFM IV mensual + PDN 2. MMF o AMF + PDN
Grado de remisión alcanzada (23).	Los criterios de respuesta que emplearemos son los usados por el Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Remisión completa: Creatinina sérica menor o igual a 1.4 mg/dL y proteinuria menor o igual a 330 mg/día. Remisión parcial: incremento de la creatinina basal mayor o igual a 25%, reducción de la proteinuria basal mayor o igual a 50% pero mayor a 330 mg/día.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remisión completa 2. Remisión parcial
Recaída renal (23).	Las definiciones de recaída renal lúpica que emplearemos son las utilizadas por el Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Recaída renal moderada: incremento súbito de la creatinina basal >0.3 mg/dL o incremento en la proteinuria de >1.0 g/día. Recaída renal grave: incremento súbito de la creatinina sérica >1 mg/dL.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recaída leve 2. Recaída grave

- i. Recolección de la información.** Como primer paso, se realizó la revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de LES a los que se les realizó biopsia renal y el reporte histopatológico concluyó NL C-III, III + V, IV, IV + V y V, que además terminaron el esquema de tratamiento de inducción a la remisión, posteriormente se realizó el registro de la información en la hoja de recolección de datos diseñada para este fin (anexo 1).
- j. Análisis estadístico.** El análisis estadístico se realizó con el software SPSS IBM V 21, en el primer paso empleamos estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de las variables: para las variables cuantitativas, calculamos medias con desviación estándar para las variables con distribución normal y medianas con rangos intercuantiles para las variables con distribución anormal; de forma adicional calculamos porcentajes para las variables cualitativas.

V. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

a. Programa de trabajo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES							
ACTIVIDADES	PERIODO						
	Diciembre 2017 a enero 2018	Febrero a julio 2018	Agosto de 2018	Octubre a diciembre de 2018	Enero a febrero de 2019	Marzo de 2019	Abril – junio de 2019
Selección del tema	X						
Revisión de la literatura y elaboración del protocolo		X					
Envío del protocolo para revisión por los comités de ética en investigación y comité de investigación			X				
Captación de expedientes y recolección de datos				X			
Elaboración de la base de datos					X		
Análisis estadístico						X	
Elaboración de tesis							X

b. Recursos humanos.

Lucero Jasmín Velásquez Rodríguez, investigador principal.

Médico residente de Medicina interna.

Revisión de la literatura, escritura del protocolo de investigación, diseño y elaboración de la hoja de recolección de datos, revisión de expedientes, registro de información en la base de datos, análisis crítico de los resultados y escritura del documento final.

Sergio García Méndez, Asesor clínico y metodológico.

Especialista en Reumatología.

Investigador en Ciencias Médicas.

Formulación de la pregunta de investigación, revisión de la literatura, escritura del protocolo de investigación, diseño y elaboración de la hoja de recolección de datos, diseño de la base de datos, análisis estadístico y crítico de los resultados, escritura del documento final.

c. Recursos materiales.

Computadora

SPSS V 22 IBM

Papelería (bolígrafos, hojas blancas, lápices).

d. Presupuesto.

Este estudio se realizó mediante la revisión de expedientes de pacientes por lo tanto no requirió el empleo de recursos económicos adicionales, los gastos no previstos fueron cubiertos por el investigador principal.

e. Difusión.

La finalidad de este proyecto de investigación fue el desarrollo de la tesis de grado de especialista en medicina interna por parte del alumno/investigador principal. De forma adicional se elaborará un resumen para su envío para que sea evaluada su presentación en congresos nacionales de Medicina interna, Reumatología y Nefrología.

VI. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trató de un estudio retrospectivo que por sus características fue considerado sin riesgos para el paciente.

De forma adicional el investigador principal de este estudio firmó una carta para asegurar la confidencialidad en el manejo de los datos.

VII. RESULTADOS

Incluimos expedientes de 26 pacientes, 20 mujeres (77%) y 6 hombres (23%), con una mediana de edad de diagnóstico de 30.0 años (RIQ 22.0 – 35.0). Tres pacientes tenían TFG basal menor a 30 mL/min.

Encontramos que la clase V de glomerulonefritis fue la más frecuente, seguida por la clase III + V, clase IV + V y finalmente la clase IV.

Con relación al esquema de tratamiento recibido, solo un paciente (4%) recibió ácido micofenólico más prednisona, el resto de los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión con ciclofosfamida mensual más prednisona (96%).

Los resultados de las mediciones basales de todas las variables se encuentran en la tabla 1.

Análisis comparativo de la medición basal y semestral de variables clínicas y de laboratorio.

Encontramos una disminución estadísticamente significativa en el puntaje de actividad medida por Mex-SLEDAI basal en comparación con el semestral [9.0 (7.0 – 12.0) VS 2.0 (2.0 – 6.0) puntos; $p = 0.001$].

En cuanto a las variables de laboratorio, también hubo mejoría estadísticamente significativa en la medición semestral de creatinina sérica, albúmina sérica, en la proporción de pacientes que tuvieron sedimento urinario activo y en la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas ($p < 0.05$); sin embargo, la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI permaneció sin cambio

con relación a la medición basal (tabla 1).

Respuesta terapéutica

La mitad de los pacientes (13 pacientes) evaluados tuvieron remisión completa en el tratamiento de inducción a la remisión con ciclofosfamida más prednisona. La remisión parcial se alcanzó en 8 pacientes (30%) y 2 (15%) pacientes desarrollaron fracaso renal crónico durante los primeros seis meses de tratamiento (tabla 2).

Análisis comparativo de pacientes estratificado por grado de remisión alcanzado.

No hubo diferencias significativas en las variables demográficas medidas (género y edad), ni en la clase de glomerulonefritis que se observó en la biopsia renal (tabla 2).

En cuanto a la actividad de la enfermedad, solo hubo diferencia en el puntaje de Mex-SLEDAI semestral entre ambos grupos de pacientes ($p = 0.022$).

En la medición basal de variables de laboratorio encontramos mayor gramaje de proteinuria de 24 horas en el grupo de pacientes con remisión parcial/sin respuesta en comparación con el grupo de pacientes que alcanzaron remisión completa [6,564.0 (4,150.0 – 8,645.0) VS 1,150.0 mg/día (500.0 – 7,650.0)], y esa diferencia tuvo tendencia a ser significativa ($p = 0.081$). no hubo diferencia en el análisis comparativo de las mediciones basales de creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, albúmina sérica y porcentaje de pacientes con sedimento urinario activo.

En la medición semestral de variables de laboratorio, encontramos diferencias significativas ($p < 0.05$) los pacientes con remisión completa tuvieron una mayor mediana de albumina sérica,

menor proteinuria de 24 horas y ningún paciente con sedimento urinario activo. No hubo diferencia entre ambos grupos para los niveles séricos de creatinina ni en la tasa de filtrado glomerular.

VII. DISCUSIÓN

La afección renal es una de las complicaciones más serias del LES, puede ocurrir en aproximadamente el 50% de los pacientes adultos, y entre 25-50% de los pacientes presentan NL clínica al momento del diagnóstico del LES. Es una causa importante de mortalidad y su remisión mejora significativamente la supervivencia del paciente, además de que disminuye la probabilidad de progresión a fracaso renal crónico (FRC).

La mediana de edad y distribución del género observada en nuestros pacientes fue similar a la reportada en otros estudios que evalúan desenlaces en glomerulonefritis lúpica.

Encontramos que la clase V de glomerulonefritis fue la más frecuente, seguida por la clase III + V, clase IV + V y finalmente la clase IV, a diferencia de Mejía-Vilet en una cohorte de 296 pacientes, la clase de mayor prevalencia fueron clases mixtas (IV+ V y III+V), seguida por la clase pura IV y en cuarto lugar clase V pura. (24)

La remisión completa observada en la clase III+V es mayor con MMF (16%), seguida de AZA (12%) y finalmente 7% con CF, en la clase IV+V tiene mayor tasa de respuesta en los esquemas que utilizan CF (35%), seguida de MFF 32%, la respuesta al tratamiento inmunosupresor de los hispanos con GMNL clase V pura, Mejía-Vilet observó que los pacientes tratados con MMF tuvieron tasas de remisión completa más altas. El MMF puede ser superior a CF en el tratamiento

de inducción para la GMNL V pura en los hispanos. La limitante en nuestro estudio es que solo un paciente recibió este esquema (4%) el resto de los pacientes recibieron ciclofosfamida mensual más prednisona (96%). Sin embargo, no se habla de porcentaje de remisión de cada uno de los pacientes. y los tiempos de esta.

La probabilidad de un resultado inicial exitoso es mayor si la terapia para la NL se inicia relativamente temprano en el curso de la enfermedad, el retraso en el tratamiento debido a la presunta enfermedad leve se puede asociar con un aumento de la lesión glomerular, en nuestro estudio todos los pacientes diagnosticados con NL se incluyeron para recibir manejo de inducción a la remisión, y aun así solo 50% alcanzaron remisión completa. Incluso con los regímenes terapéuticos actuales casi 10% a 20% de los pacientes finalmente desarrollan enfermedad renal terminal. (10)

La biopsia renal es una intervención necesaria para adecuar el tratamiento acorde a la clase de afección renal, sin embargo es un procedimiento que no está exento de complicaciones además de que incrementa el costo en la atención médica; en este sentido, se ha intentado obtener otros marcadores de enfermedad que se puedan identificar la clase de GMNL sin necesidad de biopsia, en un estudio realizado por Reyes-Martínez et se observó que niveles séricos por arriba de 4.91 pg de uTWEAK / mg de Cr tenían una sensibilidad del 81% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de actividad renal debido GMNL, con un área bajo la curva de 0.876 (IC 95% 0.75-0.99). Sin embargo, no se observó una correlación significativa entre los niveles de uTWEAK y los hallazgos histológicos específicos de la actividad y la cronicidad asociados con el LES. En nuestro estudio, aunque se trata de una muestra pequeña, todos los pacientes incluidos tuvieron

una biopsia renal al inicio del diagnóstico y tratamiento médico, sin embargo, por el tamaño de la muestra no fue posible establecer otras inferencias estadísticas entre las variables clínicas y de laboratorio medidas, principalmente sedimento urinario, y la clase histopatológica reportada en la biopsia. (28)

Se ha visto que la población hispana tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica por las condiciones socioeconómicas (29) lo cual es relevante destacar en nuestro estudio, que aunque el fracaso renal crónico a seis meses fue observado en 5 pacientes (38.5%), tener el 50% de remisión parcial en los pacientes incluidos y que además solo recibieron ciclofosfamida a pesar que la literatura describe que tiene mejor respuesta con MMF, condiciona mayor riesgo de progresar a fracaso renal crónico y que precisamente su condición económica no permite que tengan acceso a este tipo de tratamiento.

Al describir las características clínicas y de laboratorio basales de los pacientes con diagnóstico histopatológico de NL C-III, III + V, IV, IV + V y V los resultados pueden ser válidos, pero no confiables por el tamaño de la muestra.

VIII. CONCLUSIONES

El tipo de GMNL más frecuente en los oaxaqueños es la clase V, seguida por formas combinadas de esta III+V, IV+V. El esquema de tratamiento que es más accesible a esta población en CF+PD, con el cual se observó 50% de tener remisión completa.

La limitante en nuestro estudio es que se usó en un solo grupo étnico con un solo esquema de tratamiento, por lo que no se puede generalizar estos resultados.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maroz N, Segal MS. Lupus Nephritis and End-Stage kidney disease. *Am J Med Sci.* 2013; 346(4):319-23.
2. Pateinakis P, Pyrpaopoulou A. Targeting the B-Cell Pathway in Lupus Nephritis: Current Evidence and Future Perspectives. *Scientific Word Journal.* 2013; 2013: 745239.
3. Hsu CY, Chiu WC, Yang TS, Chen CJ, Chen YC, Lai HM. Et al. Age and gender-related long-term renal outcome in patients with Lupus nephritis. *Lupus,* 2011;20(11):1135-1141.
4. Anaya JM, Cañas C, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Tobón GJ, et al. Lupus Nephritis in Colombians: contrast and comparisons with other populations. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2011;40: 199-207.
5. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, 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; 1(83):1-17.
6. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus Nephritis, pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. *Lupus.* 2010; 19: 557-574.

7. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in systemic Lupus Erythematosus During a 10-year Period. A comparison of early and late manifestation in Cohort of 1000 patients. *Medicine*. 2003; 5(82): 299-308.
8. Harris DE., (2000). *Kelley Tratado de reumatología*, ELSEVIER.
9. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment and Management of lupus Nephritis. *Arthritis Care Research*. 2012; 6(64): 797-808.
10. Ponticelli C, Moroni G. Flares in Lupus Nephritis: Incidence, Impact on Renal Survival and management. *Lupus*, 1998; 7(9): 635-638.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric Lupus Nephritis. *Ann Rheum dis*. 2012; 71(11): 1771-82.
12. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus Nephritis: a Critical Review. *Autoimmen Rev*. 2012; 12(2): 174-94.
13. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of epidemiology of systemic Lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(2): 159-168.

14. Austin HA; Klippel JH, Balow JE, Riche Nicole GH, Steinberg AD, Plotz PH. Therapy of Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 1986; 314: 614-619.
15. Gourley MF, Austin III HA, Scott D, Yarburo CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, Alone or in combination in patients with Lupus Nephritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 549-557.
16. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative Lupus Nephritis. Hong Kong Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1156-1162.
17. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term Study of Mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4): 1076-84.
18. Tse KC, Tang CS, Lio WI, Lam MF, Chan TM, Quality of life comparison between corticosteroid and mycophenolate mofetil and corticoid and oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15 (6): 371-9.
19. HW, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2002; 115(5): 705-709.

20. FL, YT, XP, LW, HW, ZS, et al. A prospective multicenter Study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active Lupus Nephritis. *Lupus*. 2008; 17(7): 622-9.
21. Ginzler EM, Douley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon Jill, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2219-28.
22. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ ethnicity on response to lupus nephritis treatment the ALMS study. *Rheumatology (OXFORD)*. 2010; 49(1): 128-40.
23. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):904-14.
24. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol*. 2015;doi:10.3899/jrheum.150395.
25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. p2004; 15:241–250.

26. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1551-8.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
28. Reyes-Martínez F, Pérez-Navarro M, Rodríguez-Matías A, Soto-Abraham V, Gutierrez-Reyes G, Medina-Avila Z, et al, Assessment of urinary TWEAK levels in Mexican patients with untreated lupus nephritis: An exploratory study, *Nefrologia.* 2018; 38(2):152-160.
29. Durán S, Apte M, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc* 2007; 99:1196-8.

X. FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES ASOCIADOS.

NOMBRE Y ADSCRIPCIÓN DE INVESTIGADORES	FIRMA AUTÓGRAFA DE INVESTIGADORES
Lucero Jasmín Rodríguez Velásquez Residente medicina interna Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca	
Sergio García Méndez Director de tesis M. en C. Investigador en Ciencias Médicas B Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca	

XI. ANEXOS.

ANEXO 1. CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Número de registro del paciente		
Sexo	Mujer	Hombre
Edad de diagnóstico		
Clase de GMNL establecida por biopsia renal	Clase III Clase IV Clase III+V Clase IV+V Clase V	
	Basal	semestral
Mex-SLEDAI		
Anti-DNA ds		
C3		
C4		
Creatinina		
TFGE		
Albúmina		
Proteínas en orina		
Eritrocitos por campo		
Porcentaje de eritrocitos dismórficos		
Cilindros hialinos		
Cilindros eritrocitarios		
Cilindros céreos		
Cilindros granulosos		
Cilindros leucocitarios		
Sedimento urinario activo		
Proteinuria de 24 h (mg/día)		
Esquema de tratamiento recibido	CFM IV mensual + PDN	MMF o AMF + PDN
Grado de remisión alcanzada	Remisión completa Proteinuria de 24 h Creatinina sérica TFG CKD EPI Sedimento urinario	Remisión parcial Proteinuria de 24 h Creatinina sérica TFG CKD EPI Sedimento urinario
Tipo de recaída	Leve	Grave
Progresión a insuficiencia renal crónica	Si	No

Anexo 2. Variables demográficas y clínicas de los pacientes con glomerulonefritis lúpica.

Variable*	Evaluación basal n=26	Evaluación semestral n=26	p
Variables demográficas			
Género; n (%)			
Hombre	6 (23)		
Mujer	20 (77)		
Edad, años	30.0 (22.0 - 35.0)		
Actividad de la enfermedad			
Mex-SLEDAI, puntos	9.0 (7.0 – 12.0)	2.0 (2.0 – 6.0)	0.001 [§]
Clase de GMNL			
Clase III + V	7 (27)		
Clase IV	4 (15)		
Clase IV + V	6 (23)		
Clase V	9 (35)		
Variables de laboratorio			
Creatinina, mg/dL	0.8 (0.5 - 1.1)	0.5 (0.3 - 0.9)	0.039 [§]
TFG, mL/min/1.73 m ² SC	124.5 (89.2 - 126.0)	124.5 (120.0 - 126.0)	0.420 [§]
Albúmina, mg/dL	3.1 (1.6 - 4.0)	3.7 (3.0 - 4.0)	0.058 [§]
Sedimento urinario activo	17 (65)	8 (31)	0.022 [£]
Proteinuria de 24 horas, mg/día	4,300.0 (1,087.0 - 8,250.0)	1,340 (243.7 - 4,250.0)	0.016 [§]
Esquema terapéutico recibido			
CFM mensual + PDN	25 (96)		
AMF + PDN	1 (4)		

Respuesta terapéutica

Remisión completa	13 (50)
Remisión parcial	8 (30)
Sin respuesta	5 (19)
Fracaso renal crónico	2 (8)

*Resultados expresados con n (%), excepto cuando se especifique algo distinto.

§Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas.

£Prueba de McNemar para muestras relacionadas.

Mex-SLEDAI: versión validada para población mexicana del Scleroderma Lupus Erythematosus

Disease Activity Index, TFG: tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación Chronic

Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CFM: Ciclofosfamida, AMF: Ácido micofenólico.

Anexo 4. Análisis comparativo entre pacientes con remisión completa y pacientes con remisión parcial/sin respuesta.

Variable	Remisión completa	Remisión parcial/ Sin respuesta	P
	n=13	n=13	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Género, n (%)			
Hombres	2 (15)	4 (31)	0.645 [§]
Mujeres	11 (85)	9 (70)	0.645 [§]
Edad, años	30.0 (19.0 - 34.5)	30.1 (23.5 - 36.5)	0.479 [£]
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD			
Mex-SLEDAI basal, puntos	8.0 (6.0 – 1.0)	10.0 (8.0 – 14.0)	0.125 [£]
Mex-SLEDAI semestral, puntos	2.0 (1.0 – 2.0)	6.0 (2.0 – 10.0)	0.022 [£]
CLASE DE GMNL			
Clase III + V	3 (23)	4 (31)	0.740 [§]
Clase IV	3 (23)	1 (8)	0.478 [§]
Clase IV + V	3 (23)	3 (23)	1.000 [§]
Clase V	4 (31)	5 (38)	0.740 [§]
VARIABLES DE LABORATORIO BASAL			
Creatinina, mg/dL	0.70 (0.5 - 1.0)	0.90 (0.2 - 1.6)	0.840 [£]
TFG, mL/min/1.73 m ² SC	125.00 (98.5 - 126.5)	120.0 (61.0 - 125.5)	0.362 [£]

Albúmina, mg/dL	3.3 (1.3 - 4.0)	2.3 (1.6 - 4.0)	0.545 [£]
Sedimento urinario activo	10 (77)	7 (54)	0.411 [§]
Proteinuria de 24 horas, mg/día	1,150.0	6,564.0	.081 [£]
	(500.0 - 7,650.0)	(4,150.0 - 8,645.0)	

Variables de laboratorio semestral

Creatinina, mg/dL	0.50 (0.40 - 0.65)	0.80 (0.1 - 1.5)	0.362 [£]
TFG, mL/min/1.73 m ² SC	125.00	124.0	0.448 [£]
	(122.0 - 126.0)	(60.5 - 127.0)	
Albúmina, mg/dL	4.0 (3.7 - 4.0)	3.0 (1.7 - 3.7)	0.003 [£]
Sedimento activo	0 (0)	8 (61)	0.002 [§]
Proteinuria de 24 horas, mg/día	250.0	5,429.0	0.001 [£]
	(125.0 - 428.0)	(2,400.0 - 7,500.0)	

Esquema terapéutico recibido

CFM mensual + PDN	13 (100)	12 (92)	1.000 [£]
MMF + PDN	0 (0)	1 (8)	1.000 [£]
Fracaso renal crónico a 6 meses	0 (0)	2 (15)	0.480 [§]

*Resultados expresados con n (%), excepto cuando se especifique algo distinto.

§Chi cuadrada.

£U de Mann-Whitney.

Mex-SLEDAI: versión validada para población mexicana del Scleroderma Lupus Erythematosus Disease Activity Index, TFG: tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CFM: Ciclofosfamida, AMF: Ácido micofenólico.