



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE HILL MODIFICADO CON
DESENLACES RENALES EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:
DR. ULISES HERNÁNDEZ DÁVALOS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JUAN CARLOS DÍAZ NÚÑEZ



CIUDAD DE MÉXICO 22 DE SEPTIEMBRE DE 2023



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.

CONTENIDO

RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
DEFINICIÓN DE VARIABLES	11
PROCEDIMIENTO	17
CRONOGRAMA	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	20
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	20
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	29

I. **RESUMEN ESTRUCTURADO**

II. **TÍTULO**

Correlación del índice de Hill modificado con desenlaces renales en pacientes con nefritis lúpica

Antecedentes

La clasificación histopatológica actual de nefritis lúpica (NL) describe seis lesiones glomerulares, sin embargo, fisiopatológicamente la NL también afecta el tubulointersticio renal y están descritas diferentes lesiones tubulointersticiales, como la tubulitis, en las biopsias de pacientes con NL. Hill describió un índice de actividad tubulointersticial (índice de Hill), que no incluye tubulitis, en pacientes con NL.

Objetivos

Determinar la correlación que hay entre el índice de Hill al agregarle la presencia de tubulitis (índice de Hill modificado) con la tasa de filtración glomerular calculada (TFGc) y la proteinuria en orina de 24 horas a los seis meses de realizada la biopsia renal en pacientes con NL.

Justificación

La clasificación de NL no toma en cuenta las lesiones tubulointersticiales. Actualmente la evidencia no es concluyente con respecto a si la presencia o ausencia de tubulitis en las biopsias de pacientes con NL correlaciona con los desenlaces renales, algunos autores han encontrado correlación y otros no. El índice de Hill modificado (agregándole tubulitis) nos permitirá abarcar todas las lesiones activas de la NL a nivel tubulointersticial que correlacionan con los desenlaces renales (TFGc y proteinuria), lo que debe ser tomado en cuenta en las decisiones de tratamiento de un evento de NL.

Material y métodos

Se realizará un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico. Incluirá pacientes >18 años con clases proliferativas de NL, diagnosticadas por biopsia renal, en dichas biopsias se calculará el índice de Hill modificado y se evaluará la correlación que hay entre este y los desenlaces renales a los 6 meses de realizada la biopsia renal.

Resultados esperados

El índice de Hill modificado correlacionará negativamente con la TFGc y positivamente con la proteinuria a los 6 meses de realizada la biopsia renal.

III. **Palabras clave:** nefritis lúpica, índice de Hill, tubulitis, proteinuria, TFGc.

Correlación del índice de Hill modificado con desenlaces renales en pacientes con nefritis lúpica

1. ANTECEDENTES

La nefritis lúpica (NL) es la manifestación renal del lupus eritematoso generalizado, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares, que lleva a la formación de complejos inmunes (CI), los cuáles se acumulan y depositan a nivel renal.(1) La prevalencia de NL varía de acuerdo con la raza y grupo étnico, en los hispanos se ha reportado una prevalencia que va del 31 al 49%. (2,3) Así mismo, los pacientes hispanos tienen un mayor riesgo de desarrollar nefritis lúpica con un HR reportado de 2.3 (IC 95% 1.4-3.8)(3).

La última revisión de la clasificación histológica de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS por sus siglas en inglés, respectivamente) incluye 6 clases principales, todas estas clases describen lesiones histológicas exclusivamente a nivel glomerular.(4)

En esta misma revisión se hace una modificación de los índices de actividad y cronicidad de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés), el índice de actividad abarca seis tipos de lesiones: cinco a nivel glomerular (hipercelularidad endocapilar, cariorexis o neutrófilos, necrosis fibrinoide, depósitos hialinos y medialunas celulares o fibrocelulares) una a nivel intersticial (inflamación intersticial), a cada lesión se le asigna un puntaje de 0-3 de acuerdo al porcentaje que abarca la lesión a nivel glomerular o intersticial y en el caso de las medialunas y la necrosis fibrinoide el resultado final se multiplica por 2, quedando un índice de actividad que va de 0 a 24 puntos.(4)

En cuanto al índice de cronicidad se abarcan 4 tipos de lesiones: 2 glomerulares (puntaje total de glomeruloesclerosis y medialunas fibrosas) y 2 tubulointersticiales (atrofia tubular y fibrosis intersticial), a cada lesión se le asigna un puntaje de 0-3 de acuerdo con el porcentaje que abarca la lesión a nivel glomerular o intersticial, quedando un índice de cronicidad que va de 0 a 12 puntos.(4)

Estas 6 clases no se basan en la fisiopatología subyacente a la NL y dejan fuera otras lesiones que contribuyen a la enfermedad (lesiones tubulointersticiales, lesión podocitaria y lesiones vasculares).(5)El aporte sanguíneo al tubulointersticio se proporciona por la arteriola eferente de cada glomérulo, por lo tanto, la pérdida glomerular compromete la viabilidad tubulointersticial.(6)Los cambios generados a nivel tubulointersticial por esta pérdida de viabilidad son: infiltrados intersticiales, atrofia tubular y fibrosis.(6)

En 1980 Makker describió el caso de un niño de 2 años con NL en el que los hallazgos de la biopsia renal predominaban en el tubulointersticio: con edema intersticial, infiltración monocítica y áreas focales de fibrosis; la inmunofluorescencia a nivel tubular describió para IgG humana tinción lineal difusa de la membrana basal de los túbulos proximales 3+, a nivel de los capilares peritubulares para IgG y C1q 2+, y tinción intensa para fibrina en el intersticio.(7)En dicho paciente se identificaron a nivel sérico autoanticuerpos que reaccionaban con la membrana basal tubular de los túbulos renales proximales y concluye que la nefritis intersticial inducida por autoanticuerpos puede estar presente en la NL.(7)

En 1982 se publicó una de las primeras descripciones de los cambios patológicos en el túbulo renal en pacientes con NL. El objetivo fue determinar qué cambios morfológicos correlacionaban con la función

renal; las características morfológicas de la nefritis intersticial analizadas fueron: volumen intersticial relativo, puntaje de fibrosis intersticial, puntaje de nefritis intersticial, puntaje de inmunofluorescencia, y el porcentaje de túbulos y vasos sanguíneos con depósitos electrodensos. Concluyendo que sólo el volumen intersticial relativo (una medida de daño tubular y expansión intersticial) correlacionaba con la función renal. Adicionalmente, encontraron en los estudios ultraestructurales que los sitios en donde encontraron depósitos fueron: la membrana basal tubular, los capilares peritubulares o ambos, sugiriendo un probable rol del depósito de complejos inmunes (CI) en la patogénesis de las lesiones tubulointersticiales en la NL.(8)

Vías moleculares en modelos murinos de NL y seres humanos con NL. Con el fin de evaluar el probable papel fisiopatológico del depósito de CI como causa de las lesiones tubulointersticiales, se han realizados estudios en modelos animales. En uno de estos estudios se indujo de manera experimental la formación de CI, demostrando por medio inmunofluorescencia el depósito lineal de IgG y C3 sobre el endotelio de los capilares peritubulares, estos CI permanecieron hasta pasada una hora de su formación inicial para posteriormente desaparecer a las 4 horas.(9) Recientemente, en un estudio de pacientes con NL, realizado en dos centros, se analizó de manera retrospectiva el depósito de CI en la membrana basal tubular, encontrando una asociación con la actividad clínica de NL y el desenlace renal. (10)

En un intento por descifrar las vías moleculares que llevan a la lesión tubulointersticial en la NL se ha demostrado en modelos murinos de NL: La expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (IACM por sus siglas en inglés) por parte de las células del epitelio tubular renal es necesaria pero no suficiente para inducir la proliferación de linfocitos. (11) La expresión de la glucoproteína CD44 está aumentada en los riñones nefríticos de ratones MRL-Fas (lpr), destacando su expresión en los infiltrados perivasculares y además de su expresión focal por las células del epitelio tubular cortical, y lo más interesante, la estimulación de las células del epitelio tubular renal con las citocinas proinflamatorias: TNF-alfa, INF-gamma, e IL-1, regula al alza la expresión del ARNm de CD44.(11)

Otra citocina producida por las células del epitelio tubular renal es la IL-12, esto se identificó en el modelo murino de NL MRL-Fas (lpr), en el que se observó que la expresión de las subunidades p35 y p45 de la IL-12 estaba aumentada en los ratones MRL-Fas (lpr) comparada con los ratones normales, esta expresión se localizó por medio de inmunofluorescencia a nivel de las células del epitelio tubular proximal y las células mononucleares infiltrantes.(12) Posteriormente, en el mismo modelo murino de NL [MRL-Fas (lpr)] pero modificado para ser deficiente en IL-12 [MRL-Fas (lpr) (IL-12 (-/-))], se demostró que cepas deficientes en IL-12 tenían menos lesiones tubulares a nivel histológico, comparados con controles salvajes, con una menor acumulación tubulointersticial de linfocitos CD4+, CD8+ y macrófagos, así como menor expresión de IFN-gamma.(13)

La clusterina es una glucoproteína heterodimérica de 80 kDa, que se expresa de manera constitutiva por las células del epitelio tubular renal y se eleva en situaciones de lesión o reparación tubular.(14) En un estudio de la expresión del ARNm de la clusterina en el ratón con NL MRL-Fas (LPR), se evidenció un incremento significativo de su expresión localizado a nivel de las células del epitelio tubular renal que exhibían alteraciones tubulointersticiales.(14) Mientras que, en un estudio con 60 pacientes pediátricos con NL se identificó que los niveles urinarios de clusterina estaban significativamente elevados en aquellos

que tenían lesiones a nivel tubulointersticial comparados con pacientes con LES sin NL y controles sanos.(15)

El receptor tipo Toll 9 (TLR-9 por sus siglas en inglés), un receptor para ADN CpG está implicado en la activación de células inmunes en la NL.(16)Estudios con ratones F1 (NZB x NZW), BXSB/MpJ-Yaa, y pacientes con NL analizaron la expresión de TLR-9.(16,17)Encontrando en los ratones una expresión marcada de TLR-9 localizada en las células del epitelio tubular proximal, y las células endoteliales de los capilares tubulares proximales (17), además, los niveles de expresión deTLR-9 correlacionaron con las lesiones tubulointersticiales y proteinuria.(16)Más importante aún fue el hallazgo en pacientes con NL de una marcada tinción para TLR-9 en las células del epitelio tubular proximal, que correlacionó con el daño tubulointersticial.(16)Adicionalmente, se demostró que la purificación de CI que contenían ADN, de suero de pacientes con NL, inducía la expresión de TLR-9 en células cultivadas del epitelio tubular proximal.(16)Concluyendo que sus hallazgos sugieren que la activación tubular de TLR-9, tiene un papel fisiopatogénico en la inflamación y daño tubulointersticial en modelos experimentales y humanos de NL.(16,17)

Otra vía molecular que se ha estudiado en las lesiones tubulointersticiales es la vía del factor de transcripción NF- κ B. En un estudio de 50 pacientes con NL comprobada con biopsia, comparados con controles, se analizó la expresión renal de la vía del NF- κ B, encontrando una extensa regulación al alza de NF- κ B activado, tanto en células del epitelio tubular renal como células intersticiales, comparadas con los controles y esta expresión correlacionó con el grado de los índices histopatológicos tubulointersticiales y la función renal.(18)

Análisis previos y tipo de lesiones tubulointersticiales en pacientes con NL. Pese a que las lesiones tubulointersticiales en pacientes con NL se han analizado desde hace varias décadas, la mayoría de estos análisis se han centrado en sólo 3 tipos de lesiones: inflamación intersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial(19–25) siendo la mayoría de estos estudios retrospectivos.(19–25)

La tubulitis ha sido evaluada en pocos estudios.(19,26)Uno de estos evaluó la presencia tubulitis, definida como: infiltración tubular por células mononucleares y dividida en 3 grados de acuerdo con el número de células infiltrantes ($S_1= 1-4$ leucocitos, $S_2= 5-10$ leucocitos y $S_3 > 10$ leucocitos); y la extensión de tubulitis, se valoró en un área de 3 mm² en cuatro categorías de acuerdo con el número de perfiles tubulares con tubulitis ($E_1= 1-10$, $E_2= 11-20$, $E_3= 20-30$ y $E_4 > 30$ perfiles tubulares con tubulitis), que dan al final 3 categorías de tubulitis: leve ($E_1+ S_{2-3}$ o $E_2 + S_1$), moderada ($E_2 + S_{2-3}$ y $E_{3-4} + S_1$) y graves ($E_{3-4} + S_2$ y $E_{3-4} + S_3$). (26) De los 274 pacientes, identificaron 28 pacientes con NL todos con clase IV de la OMS, de estos: 12 no tuvieron tubulitis, 7 tubulitis leve, 7 tubulitis moderada y 2 con tubulitis grave, de los 16 casos con tubulitis en 12 se ubicaban las zonas de tubulitis tanto en áreas con o sin atrofia tubular.(26)

Recientemente, otro estudio de una cohorte de 142 pacientes con NL que fueron rebiopsiados por diferentes indicaciones, evaluó diferentes parámetros túbulointersticiales, entre otros hallazgos tubulointersticiales, la presencia de tubulitis, e investigó el impacto de éstas, incluida la tubulitis, en la TFGc y la proteinuria.(19)Las características túbulo intersticiales se clasificaron de acuerdo con el porcentaje de afección global de la superficie tubular e intersticial: ausente 0%, leve 1-24 %, moderada 25-49% y grave $\geq 50\%$, el porcentaje túbulos con tubulitis solamente fue evaluado en túbulos corticales

sin atrofia.(19)En este estudio se concluye como hallazgo importante que la presencia de tubulitis moderada a grave tu asociación con la TFGc en el análisis multivariado (Coeff -17.63, P 0.016), sin encontrarse asociación entre la presencia de tubulitis y proteinuria en el análisis multivariado.(19)

Otros hallazgos histológicos que menos estudios han analizado son: dilatación tubular y plegamiento de la membrana basal tubular(21), picnosis epitelial tubular, macrófagos en la luz tubular, activación nuclear del epitelio tubular (27); cilindros tubulares, gotas de reabsorción tubular(25); inflamación intersticial detectada con un anticuerpo monoclonal contra CD45 (un marcador pan-leucocítico)(28);depósito granular focal en la membrana basal tubular de CI detectados por inmunofluorescencia y microscopia electrónica (adicionalmente se analizó la presencia, apariencia y distribución de depósitos intersticiales, y a nivel de capilares peritubulares).(29)

En el año 2000 el grupo de Hill y colaboradores propuso un nuevo índice morfológico para la evaluación de la nefritis lúpica, con la finalidad de buscar una mejor correlación de los hallazgos histológicos con las variables clínicas y los desenlaces.(30)Este incluyó 71 pacientes, cada uno con dos biopsias (una al inicio del tratamiento y otra al final del tratamiento de inducción a remisión).(30) De manera interesante este índice morfológico tiene un dominio que abarca lesiones túbulointersticiales, en conjunto las llaman “índice de actividad túbulointersticial” (TIAI por sus siglas en inglés), estas lesiones túbulointersticiales son: picnosis tubular nuclear, activación nuclear tubular, necrosis tubular, aplanamiento celular tubular, presencia de macrófagos en las luces tubulares, presencia de células epiteliales en las luces tubulares. (30) Todas estas lesiones fueron graduadas en una escala de 0a 3+, de acuerdo con el porcentaje de perfiles tubulares involucrados, 0= lesiones ausentes, 1= lesiones que abarcan hasta el 25% de perfiles tubulares, 2+= de 26 a 50% de perfiles tubulares involucrados y 3+= más de 50% de afecciones en los perfiles tubulares. (30)Ellos encontraron que el TIAI tuvo una excelente correlación con la creatinina sérica en la biopsia inicial ($r=0.43$, $P < 0.001$) y en la biopsia al final del tratamiento de inducción ($r= 0.66$, $P= <0.0001$), en cuanto a la correlación con proteinuria el TIAI se correlacionó con esta sólo en la biopsia 2al final del tratamiento.(30)Por último, otros componentes tubulares que evaluaron fueron: tubulitis, vacuolas citoplásmicas tubulares, eritrocitos en las luces tubulares, polimorfonucleares en las luces tubulares y cilindros hialinos, pero estos al final no fueron incluidos en el TIAI por tener una pobre correlación con los parámetros y desenlaces clínicos. (30)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La clasificación histopatológica actual de la NL es glomerulocéntrica, es decir, no incluye ninguna lesión a nivel túbulointersticial. Dicha clasificación no abarca todo el espectro de afección renal por nefritis lúpica. Por otro lado, el índice de actividad de esta clasificación, de las seis lesiones histológicas que lo componen, sólo una de estas es a nivel intersticial, inflamación intersticial, dejando fuera todas las demás lesiones túbulointersticiales. Actualmente existe escasa información sobre la correlación que hay entre las lesiones túbulointersticiales y los desenlaces renales más importantes como: supervivencia renal, TFGc, proteinuria, requerimiento de inicio de terapia de reemplazo renal.

La evidencia actual con respecto a una de estas lesiones túbulointersticiales, la tubulitis, no son concluyentes ya que algunos grupos han encontrado una correlación con desenlaces renales y otros no.

- 1. Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la correlación que hay entre el índice de Hill modificado con la TFGc y la proteinuria a los 6 meses de realizada la biopsia renal en pacientes con nefritis lúpica?

3. JUSTIFICACIÓN

La clasificación de NL no toma en cuenta las lesiones tubulointersticiales. Se han descrito por lo menos quince lesiones a nivel tubulointersticial en las biopsias de pacientes con NL y se describió sólo parcialmente la correlación de algunas de estas con los desenlaces renales. El índice de Hill considera siete lesiones tubulointersticiales y dicho índice correlaciona con la creatinina sérica y la proteinuria, sin embargo, este índice no contempla la presencia de tubulitis como uno de sus componentes. Actualmente la evidencia no es concluyente con respecto a si la presencia o ausencia de tubulitis en las biopsias de pacientes con NL correlaciona con los desenlaces renales. El índice de Hill modificado (al agregar la presencia de tubulitis) nos permitirá abarcar todas las lesiones activas de la NL a nivel tubulointersticial que correlacionan con los desenlaces renales (TFGc y proteinuria).

Al conocer la correlación que existe entre el índice de Hill modificado y los desenlaces renales (TFGc y proteinuria) se podrá contar con una herramienta más completa a la hora de tomar decisiones clínicas de tratamiento y pronóstico en pacientes con nefritis lúpica.

4. HIPÓTESIS

Sí en pacientes con nefritis lúpica el índice de Hill correlaciona con la TFGc y la proteinuria, entonces, al agregar la presencia de tubulitis al índice de Hill (índice modificado) en la biopsia inicial, se identificará una correlación ($r \geq 0.65$) con la TFGc y la proteinuria en orina de 24 horas determinados a los seis meses.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

Determinar la correlación entre el índice de Hill modificado en la biopsia inicial y la tasa de filtración glomerular calculada (TFGc), proteinuria en orina de 24 horas, actividad lúpica y desenlaces renales determinados a los seis meses.

5.2. Objetivos específicos

- 5.2.1.** Estimar qué tipo de correlación existe entre el índice de Hill modificado y la actividad del lupus eritematoso generalizado (medida con la escala SLEDAI-2K) a los 6 meses de realizada la biopsia renal en pacientes con NL.
- 5.2.2.** Estimar qué tipo de correlación existe entre el índice de Hill modificado y los niveles de séricos de: albúmina, anti-ADN, C3, C4 a los 6 meses de realizada la biopsia renal en pacientes con NL.
- 5.2.3.** Medir la correlación que hay entre el índice de Hill modificado y los desenlaces renales (remisión parcial, remisión completa, refractario, inicio de terapia de reemplazo renal o muerte) a los 6 meses de realizada la biopsia renal en pacientes con NL.
- 5.2.4.** Identificar cuál es la tasa de prevalencia de las lesiones tubulointersticiales en las biopsias de pacientes con NL.
- 5.2.5.** Medir la correlación que hay entre el índice de Hill modificado y la respuesta al tratamiento de inducción a remisión en los pacientes con NL diagnosticada con biopsia renal.

- 5.2.6. Definir la frecuencia con la que se presentan las ocho lesiones que componen el índice de Hill modificado en las biopsias de pacientes con NL.
- 5.2.7. Deducir si el índice de Hill modificado es mejor que el índice de actividad de los NIH para predecir los diferentes desenlaces renales en los pacientes con NL diagnosticados con biopsia renal.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

- 6.1.1. Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico.

6.2. Población

- 6.2.1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico inicial de NL clases III, IV, III + V o IV+ V, corroborado por biopsia renal del Hospital General de México.

6.3. Tamaño de la muestra

- 6.3.1. Con ayuda del paquete G*Power3.1.9.2 el tamaño de muestra se determinó mediante el método de correlación para 2 variables continuas. Para la TFGc, considerando lo reportado por Hill (30), un coeficiente de correlación 0.53, a una cola, error alfa 0.05 y un poder estadístico de 95%, se obtiene un resultado de 30 pacientes en total. Para el IPC en orina de 24 horas considerando lo reportado por Hill (30), un coeficiente de correlación 0.39, a una cola, error alfa 0.05 y un poder estadístico de 95%, se obtiene un resultado de 62 pacientes en total. Tomando en cuenta las 2 variables, el tamaño de la muestra requerido es de 62 pacientes.

6.4. Criterios de Selección

6.4.1. Inclusión

- 6.4.1.1. Se incluirán los expedientes de pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de nefritis lúpica clase III, IV, III + V o IV+ V, de acuerdo con la clasificación de la ISN/RPS.
- 6.4.1.2. Que en los expedientes de los pacientes se cuente con determinación basal (en el momento de la biopsia) y a entre los 5 y 7 meses de realizada la biopsia de: creatinina sérica, proteinuria en orina de 24 horas, índice proteínas urinarias/creatinina urinaria en orina de 24 horas (IPC).
- 6.4.1.3. Que en los expedientes de los pacientes se cuente con la información respecto a estado clínico entre los 5 y 7 meses de la biopsia renal: fallecimiento, enfermedad renal crónica terminal, inicio de terapia de reemplazo renal y/o trasplante renal.
- 6.4.1.4. Que después de la biopsia renal hayan sido sometidos a algún esquema de inducción a la remisión de NL de acuerdo con las guías internacionales correspondientes al año en que se realizó la biopsia renal.

6.4.2. Exclusión

- 6.4.2.1. Pacientes que iniciaron algún esquema de tratamiento de inducción a la remisión de NL con más de 2 meses previos a la toma de la biopsia renal.
- 6.4.2.2. Pacientes con antecedente de síndrome de Sjögren primario o secundario.
- 6.4.2.3. Pacientes con otra etiología diferente de LES que sea la causa de las lesiones a nivel túbulointersticial.

6.4.2.4. Pacientes que estén consumiendo fármacos que causen nefritis túbulointersticial.

6.5. Definición de las variables

6.5.1. Independientes: puntaje en la biopsia renal del índice de Hill modificado.

6.5.2. Dependientes:

6.5.2.1. Tasa de filtración glomerular calculada a los 6 meses de realizada la biopsia renal.

6.5.2.2. Proteinuria en orina de 24 horas a los 6 meses de realizada la biopsia renal.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Índice de Hill	Índice histológico que describe siete lesiones activas a nivel tubulointersticial: picnosis celular tubular, activación nuclear tubular, necrosis celular tubular, aplanamiento células tubulares, macrófagos en luces tubulares, células epiteliales en luces tubulares, e inflamación intersticial. Cada lesión puede tener un puntaje de 0+ a máximo 3+.	Cuantitativa	Puntos	0-21
Tubulitis	Inflamación a nivel del epitelio tubular renal que se caracteriza por el paso de células inflamatorias a través de la membrana basal tubular. Cada lesión puede tener un valor de 0+ a 3+ de acuerdo con el porcentaje de perfiles del epitelio tubular renal que están afectados.	Cuantitativa	Puntos	0 a 3
Índice de Hill modificado	Índice histológico que describe ocho lesiones activas a nivel tubulointersticial: picnosis celular tubular, activación nuclear tubular, necrosis celular tubular, aplanamiento células tubulares, macrófagos en luces tubulares, células epiteliales en luces tubulares, inflamación intersticial y tubulitis. Cada lesión puede tener un puntaje de 0+ a máximo 3+.	Cuantitativa	Puntos	0-24
Índice de actividad de NL de los NIH	Índice histológico que describe seis lesiones renales indicativas de NL activa (5 glomerulares y 1 intersticial): proliferación endocapilar, neutrófilos/cariorexis, proliferación extracapilar, necrosis fibrinoide, depósitos hialinos e inflamación intersticial, cada lesión puede tener un valor de 0+ a 3+, de acuerdo con el porcentaje de área glomerular o intersticial afectada.	Cuantitativa	Puntos	0-24
Índice de cronicidad de NL de los NIH	Índice histológico que describe 4 lesiones renales indicativas de NL crónica (2	Cuantitativa	Puntos	0-12

	glomerulares y 2 intersticiales): glomeruloesclerosis global y/o segmentaria, semilunas fibrosas, fibrosis intersticial, atrofia tubular: cada lesión puede tener un valor de 0+ a 3+, de acuerdo con el porcentaje de área glomerular o intersticial afectada.			
Tasa de filtración glomerular calculada	Medida de la función de depuración o aclaramiento renal. Es el volumen de líquido filtrado, por unidad de tiempo, desde los capilares glomerulares hasta la cápsula de Bowman.	Cuantitativa	ml/min/1.73 m ²	1-150
Proteinuria	Es la presencia de un exceso de proteínas en la orina, esto refleja una lesión del diafragma de filtración glomerular por múltiples etiologías. En los pacientes con NL la presencia de proteinuria es un marcador de actividad renal de LES y su disminución es un marcador de respuesta al tratamiento.	Cuantitativa	mg/24 horas	0 – 30 000
Índice proteinuria/creatinuria en orina de 24 horas	Es la relación que existe entre la proteinuria en orina de 24 horas ajustada a la creatinina en orina de 24 horas. Actualmente este índice es uno de los principales criterios usados para evaluar la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con NL.	Cuantitativa	gramos/gramos en 24 horas	0-15
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años	18-75
Urea	Molécula que se produce a nivel hepático como producto terminal del metabolismo de las proteínas en los mamíferos.	Cuantitativa	mg/dl	10-10000
Creatinina	Molécula orgánica que se genera principalmente a nivel muscular como resultado del metabolismo de la creatina.	Cuantitativa	mg/dl	0.1-50
Anticuerpos Anti-ADN	Autoanticuerpos que se generan como resultado de una respuesta autoinmunitaria en los pacientes con lupus y que se dirigen contra antígenos del ADN de doble cadena.	Cuantitativa	UI/ml	0-5000
Anticuerpos Anti-Sm	Autoanticuerpos que se generan como resultado de una respuesta autoinmunitaria en los pacientes con lupus y que se dirigen contra el antígeno Smith.	Cuantitativa	U/ml	0-300
Complemento C3	Proteína que pertenece a las 3 vías de activación del complemento, se produce a nivel hepático y circula en la sangre, se activa en sitios de inflamación aguda o crónica y sus niveles séricos pueden disminuir durante estos procesos inflamatorios.	Cuantitativa	mg/dl	0-200
Complemento C4	Proteína que pertenece a las vías clásica y de manosa de activación del complemento, se produce a nivel hepático y circula en la sangre, se activa en sitios de inflamación aguda o	Cuantitativa	mg/dl	0-30

	crónica, sus niveles séricos pueden disminuir durante estos procesos inflamatorios.			
Albúmina	Proteína producida a nivel hepático es la principal proteína sanguínea y le otorga su potencial oncótico, en los pacientes con NL se filtra hacia la orina.	Cuantitativa	g/L	0-6
Hematuria microscópica	Presencia de eritrocitos en la orina que sólo se pueden observar mediante examen microscópico, se pueden originar desde el glomérulo hasta el meato uretral.	Cuantitativa	Número/campo de alto poder	0 - incontables
Cilindros urinarios de eritrocitos	Formación que se produce como resultado de la filtración de eritrocitos en la barrera de filtración glomerular y que al pasar por el sistema tubular de la nefrona y mezclarse con la proteína de Tamm-Horsfall se aglutinan y adquieren la forma cilíndrica de los túbulos renales.	Cuantitativa	Número/campo de alto poder	0- incontables
Tratamiento NIH-CYC	Esquema de tratamiento de inducción a remisión por nefritis lúpica que consiste en la administración mensual intravenosa de ciclofosfamida a dosis de 0.5-1 gramos/m ² de superficie corporal durante 6 meses.	Cuantitativa	gramos/m ² de superficie corporal	0.5 -1
Tratamiento MMF	Esquema de tratamiento de inducción a remisión por nefritis lúpica que consiste en la administración diaria de 1500 mg a 3000 mg de micofenolato de mofetilo durante 6 meses.	Cuantitativa	mg/día	1500-3000
Remisión parcial	Reducción en la proteinuria en orina de 24 horas a <0.5 g/g en 24 horas y estabilización o mejoría de la función renal (\pm 10-15% de la basal) a los 6-12 meses de iniciar el tratamiento de inducción a remisión.	Cualitativa	Sí/No	0-1
Remisión completa	Reducción de la proteinuria en orina de 24 horas de mínimo el 50 % y que sea menor a 3 g/g en 24 horas y estabilización o mejoría de la función renal (\pm 10-15% de la basal) a los 6-12 meses de iniciar el tratamiento de inducción a remisión.	Cualitativa	Sí/No	0-1
Lupus refractario	Falta de respuesta a 2 o más esquemas de inducción a remisión.	Cualitativa	Sí/No	0-1
Insuficiencia Renal crónica terminal	Pérdida de la función renal que se expresa como una TFGc <15 ml/min/1.73 m ² .	Cualitativa	Sí/No	0-1
Terapia de reemplazo renal	Diferentes modalidades de terapias extracorpóreas que buscan suplir parcialmente algunas de las funciones renales como depuración de toxinas, eliminación de líquidos, reposición de bicarbonato, etc. Las principales con hemodiálisis y diálisis peritoneal.	Cualitativa	Sí/No	0-1

Mortalidad	Proporción de personas que fallecen con respecto al total de una población en un período de tiempo.	Cualitativa	Sí/No	0-1
SLEDAI-2K	Índice que evalúa diferentes manifestaciones clínicas y bioquímicas del lupus eritematoso generalizado y se la asignan puntos a cada una. Se utiliza como parte de evaluación de la actividad de la enfermedad a nivel sistémico.	Cuantitativa	Puntos	0-105

6.6. Procedimiento

1. Se realizará revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico por biopsia renal de NL, durante el período de enero de 2015 a junio de 2023.
2. Se recabarán datos sociodemográficos, antecedentes de comorbilidades, factores de riesgo, cuadro clínico y parámetros de exploración física, los cuales se recabarán mediante un software que registrará los datos. "Hoja de recopilación de datos". **Anexo I.**
3. Se obtendrán datos del expediente clínico y/o expediente electrónico sobre estudios de laboratorio y estudios de imagen. "Hoja de recopilación de datos". **Anexo I.**
4. Se obtendrán reportes del sistema de las biopsias renales de cada paciente y se recopilarán en la "Hoja de recopilación de biopsias". **Anexo II.**
5. Posteriormente, se procederá a realizar el análisis de los resultados.

6.7. Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se obtendrán frecuencias y proporciones de las variables categóricas.

Las variables continuas con distribución normal se expresarán en media y desviación estándar (\pm DE), se informarán valores de medianas con rango intercuartil (IQR) para las variables con distribución no normal. Para determinar la diferencia de medias y proporciones se utilizará t de student y chi-cuadrada según corresponda.

Para determinar el componente de condición (disminución de TFG y remisión), se calcularán las razones de riesgo ajustados y los IC del 95% mediante un análisis de regresión logística multivariable.

Para determinar la correlación entre las variables cuantitativas se utilizarán los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman según corresponda.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Ene-Feb 2023	Feb-Mar 2023	Abr-May 2023	Jun-Jul 2023	Ago-Sep 2023	Oct-Nov 2023	Dic-Ene 2024
Investigación bibliográfica	▶	▶					
Elaboración del proyecto	▶	▶					

Presentación al comité local de investigación			▶				
Recolección de datos			▶				
Análisis de los resultados				▶			
Reporte de resultados					▶		
Entrega de la tesis						▶	
Presentación en congreso							▶

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La presente investigación se apegará a la normatividad internacional, nacional e institucional sobre investigación y se mantendrá estrictamente la confidencialidad de los datos individuales. Esta investigación no afecta a los seres humanos en estudio, y se ajusta a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y a la Declaración de Helsinki con modificación en Tokio, en 1983 y actualizada en la Declaración de Fortaleza en Brasil en el año 2013.

El presente protocolo de investigación se apegará a la Declaración de Fortaleza, Brasil 2013, en lo que se refiere a los Principios generales, riesgos, costos, beneficios, principios científicos, así como, se mantendrán los principios de privacidad y confidencialidad de cada paciente durante todo el proceso de investigación. Al ser un protocolo de investigación de tipo retrospectivo, no se requiere la firma de consentimiento informado, ya que se trabajará únicamente con los expedientes de pacientes.

Se cumplirá con las pautas especificadas asegurando el control y calidad de los datos. No se manipulará ningún dato que arroje la investigación para ningún propósito ajeno a la investigación en cualquier momento de esta. No se publicarán de ninguna forma los datos personales de los pacientes extraídos de los expedientes clínicos.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

A partir de este estudio, se generará conocimiento sobre la población mexicana que presenta lupus eritematoso sistémico con NL y el análisis de los datos permitirá identificar características clínicas que orienten al pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

Adicionalmente se planea obtener con la presente investigación: una tesis de especialidad médica, presentar dicha tesis una vez finalizada en un congreso nacional o internacional de nefrología con la finalidad de difundir los resultados y de ser pertinente su aplicación clínica.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

- a. Expedientes clínicos.
- b. Registro de estudios de laboratorio (Infolab).
- c. Asesores metodológicos: Dr. Juan Carlos Díaz Núñez.

d. Un médico recolector de datos: Dr. Ulises Hernández Dávalos.

11. RECURSOS NECESARIOS

1. Recursos humanos: un analista de datos, un recabador de datos.
2. Recursos materiales: computadora portátil de 1 GB de memoria, programa SPSS versión 24, bolígrafos de color negro, hojas blancas tamaño carta, impresora digital.
3. Recursos financieros: papel bond, paquete de 500 hojas tamaño carta con costo de \$100.
4. Nombre del personal: Ulises Hernández Dávalos.
5. Lugar: Unidad de consulta externa de Nefrología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” este es el nombre oficial. El reclutamiento de los expedientes se llevará a cabo a través del sistema electrónico y en la consulta externa.
6. Se solicitará apoyo por parte del servicio de Archivo clínico en caso de requerir algún dato adicional.

12. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 80 pacientes. 86% fueron del sexo femenino (69/80), con una mediana de edad de 28 años, máximo y mínimo de 11 a 55 años. La mediana de creatinina al momento que se realizó la biopsia renal fue de 0.96 mg/dl, con una mediana de TFGc al momento de realizar la biopsia renal de 89 ml/min/1.73m² de superficie corporal.

La mediana de proteinuria al momento del estudio fue de 2277 mg/24 horas con un valor máximo de 19,791 mg/24 horas y un valor mínimo de 348 mg/dl. El resto de las características basales se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características basales de la población. *	
	n= 80
Sexo femenino	69/80 (86%)
Edad -años	28 (11-55)
Creatinina - mg/dl	0.96 (0.38-13)
TFGc - ml/min/1.73 m ²	89 (4-148)
Albúmina - mg/l	3.03 (1.12-4.48)
Proteinuria mg/24 horas	2277 (348-19791)
Anti-ADN - UI/l †	410 (27-1868)
C3 - mg/dl	52 (12-147)
C4 - mg/dl	7.98 (1.67-47)
Hematuria - eritrocitos /campo	10 (1-900)
SLEDAI-2K - puntos ¶	12 (0-26)

*Valores expresados como mediana (mínimo-máximo).

† ADN positivos > 300 UI/l.

¶ Valores de 0-123, LES activo >4 puntos.

Resultados de nefropatología

Microscopia de luz. De las 80 biopsias de pacientes incluidas el 52.5% correspondieron a NL clase IV+V, 26.25% a NL clase III+V, el 7.50 % y 8.75% a clases IV y clase III aisladas, respectivamente, se resumen en la **figura 1**. En cuanto al grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular el 15% no presentaban fibrosis ni atrofia tubular, el 48.1% tuvieron fibrosis grado 1, lo que corresponde a un área de afección en menos del 25% de todo el tubulointersticio de la muestra, 27.85% con fibrosis grado 2, correspondiente a afección de 25-50% del tubulointersticio y sólo un 8.86% con afección de más de 50% del tubulointersticio, se resumen en la **figura 2**.

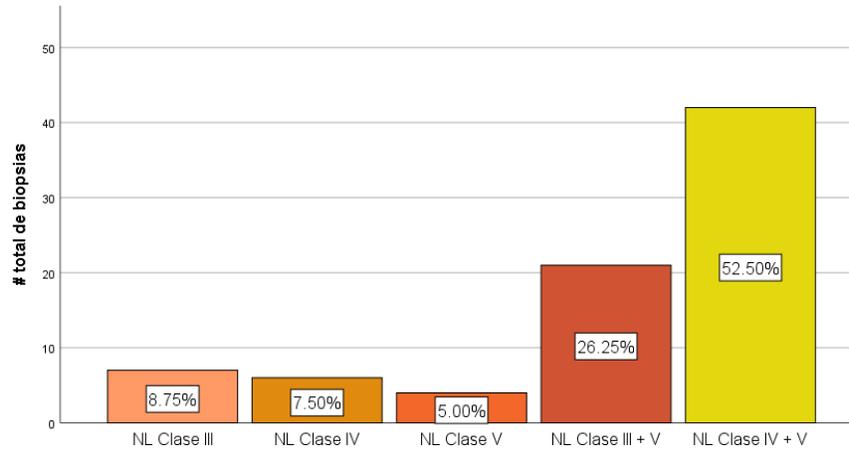


Figura 1. Clase nefritis lúpica por biopsia renal

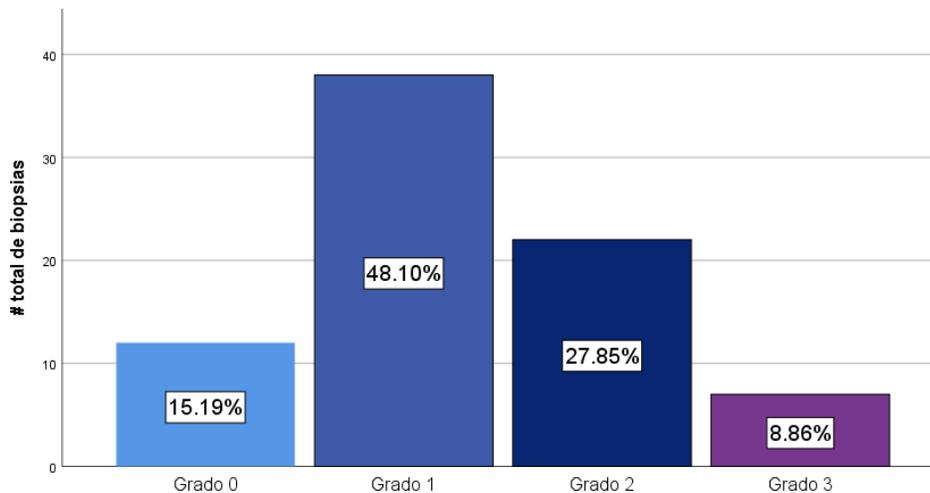


Figura 2. Grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Inmunofluorescencia. El depósito a nivel túbulointersticial de inmunoglobulinas detectado por inmunofluorescencia directa en tejido congelado se presentó en el 70% de las biopsias para IgG, en diferentes grados, el depósito de IgM fue menor estando ausentes los depósitos en más de 50 % de las biopsias y reportándose algún grado de depósito en el resto de biopsias, por último el depósito menos común fue para

IgA en el tubulointersticio estando ausente en prácticamente el 60% de las biopsias. Los resultados se resumen en las **figuras 3-5**.

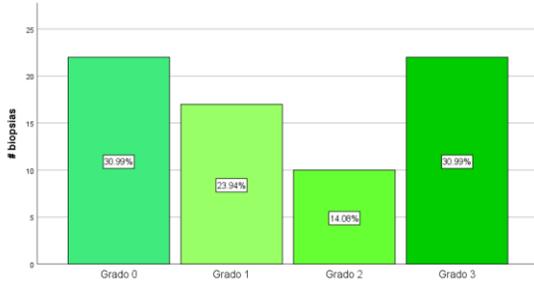


Figura 3. Inmunofluorescencia para IgG en tubulointersticio

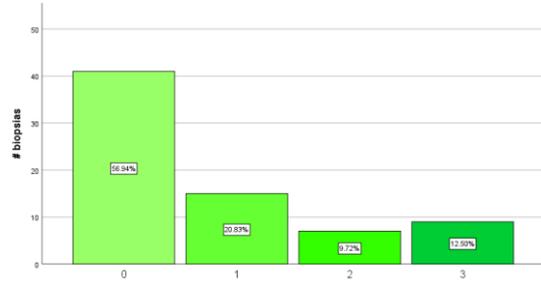


Figura 4. Inmunofluorescencia para IgM en el tubulointersticio

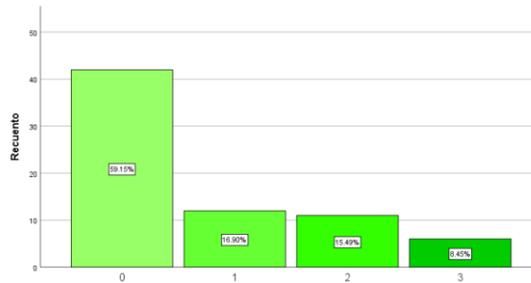


Figura 5. Inmunofluorescencia para IgA en el tubulointersticio

Y por último los resultados de inmunofluorescencia para depósito de complemento en el tubulointersticio fue el siguiente: para C1q grado 0 en 43%, grado 1 en 16%, grado 2 en 19% y grado 3 otro 19%; para C3C grado 0 36.11%, grado 1 en 25%, grado 2 22.22% y grado 3 en el 16.67% de las biopsias; para C4C grado 0 en 58.57%, grado 1 en 18.57%, grado 2 en 7.14% y grado 3 en el 15.71%. Se muestran en las **figuras 6-8**.

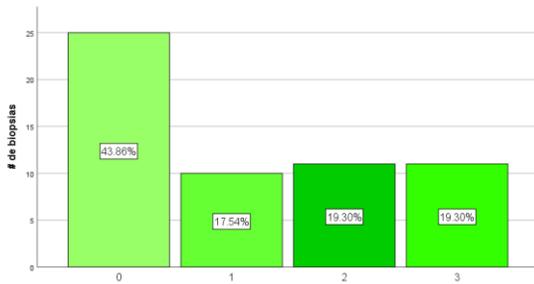


Figura 6. Inmunofluorescencia para C1Q en el tubulointersticio

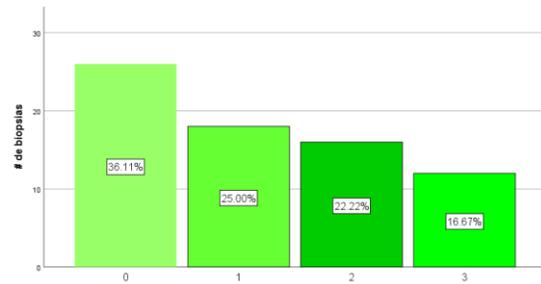


Figura 7. Inmunofluorescencia para C3C en el tubulointersticio

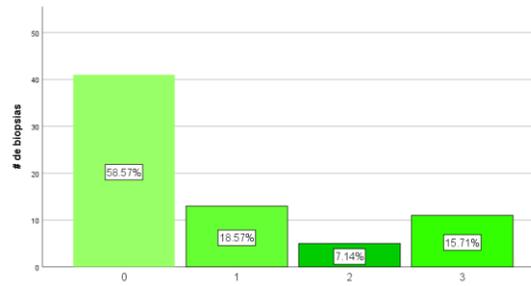


Figura 8. Inmunofluorescencia para C4C en el tubulointerstitio

Lesiones túbulointersticiales. Se resumen las frecuencia y porcentajes de las diferentes lesiones túbulointersticiales que componen el índice de Hill, así como la frecuencia y porcentajes del índice de Hill en la **tabla 2 y figura 9**, respectivamente. En el 100% de las biopsias se reportó alguna de las siete lesiones que componen el índice de Hill, estas de igual manera se reportan en grado de 0 a 3 dependiendo del porcentaje de afección a nivel túbulointerstitial, lo grados de afección más comunes fueron grado 1 y 2, estos grados se reportaron en el 85.5% de las biopsias en lo que respecta a la picnosis celular tubular y en el 57.9% en cuanto a células epiteliales en las luces tubulares, el resto: activación nuclear tubular, necrosis celular tubular, aplanamiento de celular tubulares e inflamación intersticial tuvieron grados de afección 1 y 2 entre el 57.9% y el 85.5%, la excepción fue la presencia de macrófagos en las luces tubulares que fue la menos común reportándose ausente en el 53.9% y de grados 1 a 3 en el porcentaje restante.

En cuanto a la tubulitis estuvo presente en diferentes grados en el 95% de las biopsias. Para la clasificación y reporte de esta lesión se utilizó la clasificación de BANFF 2019, que evalúa la presencia de tubulitis en áreas de corteza renal no cicatrizadas y tampoco la toma en cuenta si está presente en túbulos severamente atroficos, grado 0 (ausente), grado 1 (leve, de 1 a 4 células mononucleares por sección transversal tubular o 10 células mononucleares en el túbulo más afectado), grado 2 (moderada, de 5 a 10 células mononucleares por sección transversal tubular) y grado 3 (grave > 10 células mononucleares por sección tubular). En nuestra población el 5% de las biopsias tuvieron tubulitis grado 0, el 32.91% tubulitis grado 1, el 35.44% tubulitis grado 2 y 26.58% restante tubulitis grado 3.

Tabla 2. Frecuencia de componentes individuales del índice de Hill. *							
	Picnosis celular tubular	Activación nuclear tubular	Necrosis celular tubular	Aplanamiento células tubulares	Macrófagos en luces tubulares	Células epiteliales en luces tubulares	Inflamación intersticial
Grado 0	1 (1.3)	1 (1.3)	9 (11.8)	7 (9.2)	41 (53.9)	21 (27.6)	2 (2.6)
Grado 1	32 (42.1)	20 (26.3)	23 (30.3)	33 (43.4)	11 (14.5)	21 (27.6)	25 (32.9)
Grado 2	33 (43.4)	38 (50%)	28 (36.8)	24 (31.6)	19 (25)	23 (30.3)	21 (27.6)
Grado 3	10 (13.2)	17 (22.4)	16 (21.1)	12 (15.8)	5 (6.6)	11 (14.5)	28 (36.8)

*Valores expresados como frecuencias (%).

Grado 0, lesiones ausentes.

Grado 1, lesiones presentes en 1-24%.

Grado 2, lesiones presentes en 25-50%.

Grado 3, lesiones presentes en >50%.

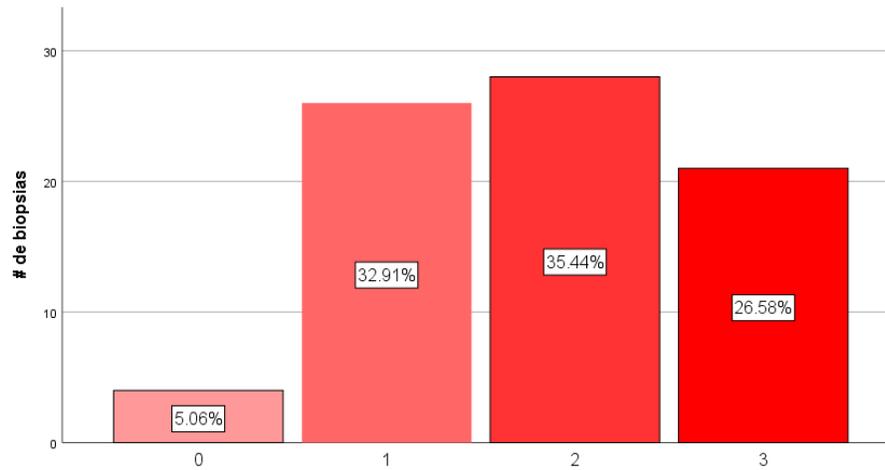


Figura 9. Grado de tubulitis

Índice de actividad histológica y correlacione con TFGc.

El índice de actividad modificado de los NIH tuvo una median de 9 de 24 puntos totales y el índice cronicidad una mediana de 4 de un total de 12 puntos. En cuanto al índice de actividad túbulointersticial de Hill obtuvimos una mediana de 11 de un total de 21 puntos.

Correlaciones. La correlación del índice de Hill con la TFGc a los 6 meses de realizada la biopsia renal fue de $r=-0.447$ con significancia estadística de $p= 0.01$. La correlación de tubulitis con la TFGc a los 6 meses fue de $r= -0.383$ con una significancia estadística de 0.01 .

En el modelo de regresión lineal al agregar la tubulitis al índice de Hill se obtuvo una correlación de $r= 0.458$, R^2 ajustado= 0.186 con un valor de Beta= -8.737 y $p= 0.032$.

13. DISCUSIÓN

Desde hace algunos años se ha planteado por diferentes grupos que la clasificación histopatológica de NL es incompleta y no abarca todo el espectro de lesiones histológicas que se pueden presentar en las biopsias renales de pacientes con NL. De hecho, recientemente la ISN/RPS en el año 2018, realizaron una revisión de esta clasificación y una modificación de los índices de actividad y cronicidad de las clases de NL. (4) En esta revisión de 2018 se propone plantea que dichos índices de actividad y cronicidad de la NL requieren de validar su reproductibilidad interobservador y de manera más importante para el presenta trabajo de tesis se debe validar también su valor pronóstico, es decir, se desconoce y no existe la suficiente evidencia de que estos índices tengan un valor pronóstico en los pacientes con NL.

Derivado de lo anterior se llevó a cabo en el presente trabajo de tesis una evaluación de un subgrupo de lesiones histológicas que actualmente están descartadas en la clasificación oficial de NL, es decir, las lesiones de actividad a nivel túbulointersticial, como se comenta en la sección de resultados, el 100% de las biopsias reportan una o varias lesiones de actividad túbulointersticial en diferentes grados, adicionalmente corroboramos que un porcentaje alto de estas lesiones se justifican por el depósito de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) así como los componente del complemento (C3C, C4C y C1Q) a nivel túbulointersticial, lo que justifica que estás lesiones están mediadas en parte por el componente fisiopatológico central del lupus

eritematoso sistémico, es decir, el depósito de complejos inmunes y la activación de las vías clásica y alternativa del complemento a nivel túbulointersticial, que también ha sido verificado por otros grupos de estudio de NL. (1,9,29)

Por último, nuestro trabajo demuestra a que a diferencia del índice de actividad de los NIH modificada el índice de Hill, la tubulitis y el índice de Hill modificado al agregar tubulitis tienen una correlación negativa con la TFGc a los 6 meses de realizada la biopsia renal, es decir tienen un factor pronóstico con el principal desenlace renal que nos interesa a la hora de tomar decisiones de tratamiento de pacientes con NL. Como parte importante el índice de Hill, la tubulitis y la versión modificada del índice de Hill requieren de validación en estudios prospectivos. De igual manera se requiere contestar si dichas lesiones de actividad nivel túbulointersticial son susceptibles de responder a tratamiento inmunosupresor y en caso de ser así si deberán ser tomadas en cuenta a la hora de planear los esquemas de tratamiento para inducción a remisión.

14. CONCLUSIONES

La correlación del índice de Hill con la TFGc a los 6 meses de la biopsia renal fue similar en nuestro grupo a la reportada por Hill y colaboradores. Al igual que los grupos de y contrario al grupo de Hill, encontramos que la presencia de tubulitis se correlaciona con desenlaces renales, específicamente la TFGc. El porcentaje de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el túbulointersticio fue similar a lo reportado por el grupo de Wang. El índice de Hill tiene una correlación negativa media (-0.447) con la TFGc a los 6 meses de realizada la biopsia renal. La tubulitis tiene una correlación negativa media (-0.383) con la TFGc a los 6 meses de realizada la biopsia renal.

15. REFERENCIAS

1. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265–81.
2. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;55(2):252–62.
3. Maningding E, Dall’Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res.* 2020;72(5):622–9.
4. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789–96.
5. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Aug 3;13(8):483–95.
6. Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 May;31(2):xi–xii.
7. Makker SP. Tubular basement membrane antibody-induced interstitial nephritis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1980;69(6):949–52.
8. Fennell JS, Lewis EJ. Pathologic changes in the renal tubule in systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol.* 1982 Jun;13(6):534–47.
9. Alpers CE, Hudkins KL, Pritzl P, Johnson RJ. Mechanisms of clearance of immune complexes from peritubular capillaries in the rat. *Am J Pathol.* 1991;139(4):855–67.

10. Wang H, Xu J, Zhang X, Ren YL, Cheng M, Guo ZL, et al. Tubular basement membrane immune complex deposition is associated with activity and progression of lupus nephritis: a large multicenter Chinese study. *Lupus*. 2018;27(4):545–55.
11. Benz PS, Fan X WR. Benz PS, Fan X, Wüthrich RP. Enhanced tubular epithelial CD44 expression in MRL-lpr lupus nephritis. *Kidney Int*. 1996;50(1):156–163..pdf. *Kidney Int*. 1996;50(1):156–63.
12. Fan X, Oertli B, Wüthrich RP. Up-regulation of tubular epithelial interleukin-12 in autoimmune MRL-Fas mice with renal injury. *Kidney Int*. 1997 Jan;51(1):79–86.
13. Kikawada E, Lenda DM, Kelley VR. IL-12 Deficiency in MRL- Fas lpr Mice Delays Nephritis and Intrarenal IFN- γ Expression, and Diminishes Systemic Pathology. *J Immunol*. 2003;170(7):3915–25.
14. Moll S, Menoud PA, French L, Sappino AP, Pastore Y, Schifferli JA, et al. Tubular up-regulation of clusterin mRNA in murine lupus-like nephritis. *Am J Pathol*. 1998;152(4):953–62.
15. Wu CY, Yang HY, Chien HP, Tseng MH, Huang JL. Urinary clusterin—a novel urinary biomarker associated with pediatric lupus renal histopathologic features and renal survival. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1189–98.
16. Benigni A, Caroli C, Longaretti L, Gagliardini E, Zoja C, Galbusera M, et al. Involvement of renal tubular toll-like receptor 9 in the development of tubulointerstitial injury in systemic lupus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1569–78.
17. Masum MA, Ichii O, ELewa YHA, Kon Y. Induced expression of Toll-like receptor 9 in peritubular capillary endothelium correlates with the progression of tubulointerstitial lesions in autoimmune disease-prone mice. *Lupus*. 2019;28(3):324–33.
18. Zheng L, Sinniah R, Hsu SI. Pathogenic role of NF-kappaB activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis. *J Histochem Cytochem*. 2008 May 18;56(5):517–29.
19. Pagni F, Galimberti S, Galbiati E, Rebora P, Pietropaolo V, Pieruzzi F, et al. Tubulointerstitial lesions in lupus nephritis: International multicentre study in a large cohort of patients with repeat biopsy. *Nephrology*. 2016;21(1):35–45.
20. Yu F, Wu L, Tan Y, Li L, Wang C, Wang W, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*. 2010 May;77(9):820–9.
21. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, Dussol B, Figarella-Branger D, Pellissier JF, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(6):2215–21.
22. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, Jovanovic B, Londono-Jimenez A, Izmirly P, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):545–51.
23. Alsuwaida AO. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(14):1446–54.
24. Gomes MF, Mardones C, Xipell M, Blasco M, Solé M, Espinosa G, et al. The extent of tubulointerstitial inflammation is an independent predictor of renal survival in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2021 Dec 15;34(6):1897–905.
25. Obrișcă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus*. 2018;27(9):1455–63.
26. Iványi B, Marcussen N, Olsen S. Tubulitis in primary vascular and glomerular renal disease. *Pathol Res Pract*.

1995;191(12):1245–51.

27. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Mandet C, Bariéty J. Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2001;60(5):1893–903.
28. Hsieh C, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res.* 2011;63(6):865–74.
29. Papa V, Brainer J, Henriksen KJ, Cenacchi G, Chang A. Extraglomerular immune complex deposition in lupus nephritis. *Lupus.* 2022;31(1):19–27.
30. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Remy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58(3):1160–73.

15.2. Anexo II. Hoja de recolección de biopsias.

Nombre:

. Edad: años. ECU:

. FOLIO DE BIOPSIA:

# Biopsia Renal /ÍNDICE DE HILL	Picnosis celular tubular	Activación nuclear tubular	Necrosis celular tubular	Aplanamiento células tubulares	Macrófagos en luces tubulares	Células epiteliales en luces tubulares	Inflamación intersticial	Puntaje total
1 IH								
2 IH								
3 IH								

# Biopsia Renal /Tubulitis	To	t1	t2	t3	Puntaje total
1 IA					
2 IA					
3 IA					

# Biopsia renal	Fecha de biopsia renal	Clase de NL	Edema intersticial	Infiltraos intersticiales linfocitos	Infiltrados intersticiales células plasmáticas	Atrofia tubular	Fibrosis intersticial grado y %	Restos hemáticos Túbulos	Regeneración ETR y grado	NTI
1										
2										
3										

# Biopsia Renal /ÍNDICE DE ACTIVIDAD	Proliferación endocapilar	Neutrófilos /Cariorexis	Proliferación extracapilar	Necrosis fibrinoide	Depósitos hialinos	Inflamación intersticial	Puntaje Total
1 IA							
2 IA							
3 IA							

# Biopsia Renal /ÍNDICE DE CRONICIDAD	Glomerulosclerosis global y/o segmentaria (%) /puntos	Semilunas fibrosas (%) /puntos	Fibrosis intersticial/ (%) /puntos	Atrofia tubular (%) / puntos	Puntaje total
1 IA					
2 IA					
3 IA					