



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

TÍTULO

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES URINARIOS DE TWEAK
COMO BIOMARCADOR DE LA ACTIVIDAD LÚPICA RENAL
EN PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA RENAL.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

P R E S E N T A:

DRA. FABIOLA REYES MARTÍNEZ

TUTOR: DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ



MÉXICO, D.F.

JULIO DE 2015



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. CARDIEL M. LINO MARMOLEJO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

Dedicatorias

A mis padres: Por el apoyo incondicional, por todas y cada una de las maneras de alentarme. Gracias por tanto amor.

A mis hermanos Carlos, Orlando y Paulina: Gracias por formar parte de mis sueños.

A Germain: Por la perseverancia, paciencia, dedicación, Gracias por ser mí complemento.

Al Dr. Rafael Valdez: Cuando todas las puertas estaban cerradas usted me dio esta gran oportunidad, estaré eternamente agradecida.

Al Dr. Rodríguez: Gracias por todas las enseñanzas, paciencia y por la Amistad.

A la Dra. Montserrat Pérez: Por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Soto: Gracias por todas las enseñanzas.

A la Dra. Pérez: Gracias por su infinita disposición.

A mis compañeros y amigos: Gracias por ser parte de esta aventura.

Al equipo de la Unidad de medicina experimental laboratorio de Hígado, páncreas y motilidad intestinal dirigido por la Dra. Gabriela Gutiérrez.

ABREVIATURAS

ANCA	Anticuerpo anti citoplasma de neutrófilo
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti DNA	Anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico
Anti Sm	Anticuerpos anti Smith
AMF	Ácido micofenólico
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
FIAT	Fibrosis intersticial y atrofia tubular
GEFyS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GMNMP	Glomerulonefritis membranoproliferativa
IA	Índice de actividad
IC	Índice de cronicidad
LES	Lupus eritematosos sistémico
NL	Nefritis lúpica
SLEDAI	Índice de actividad de la enfermedad en lupus eritematoso sistémico
TNF	Factor de necrosis tumoral
TWEAK	Inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE	Página
I. Resumen	7
II. Antecedentes	9
III. Planteamiento del problema	14
IV. Justificación	15
V. Hipótesis	16
VI. Objetivos	17
VII. Material y métodos	
a. Tipo y diseño del estudio	18
b. Población y tamaño de la muestra	18
VIII. Procedimiento	22
a. Evaluación clínica	22
b. Evaluación bioquímica	22
c. Determinación de los niveles urinarios de TWEAK	23
IX. Análisis estadístico	24
X. Resultados	25
a. Características demográficas	25
b. Características Histológicas	25
c. Correlación de los niveles urinarios de TWEAK con marcadores bioquímicos	28
d. Niveles urinarios de TWEAK como marcador de Nefritis Lúpica	29
e. Los niveles urinarios de TWEAK pueden diferenciar la presencia de nefritis en pacientes con LES	30
f. Correlación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad y cronicidad de la biopsia renal	31
XI. Discusión	38
XII. Conclusión	43
XIII. Cronograma	44
XIV. Referencias	45

XV. Anexos	
a. Índice de actividad de LES (SLEDAI)	48
b. Indicaciones de Biopsia renal en pacientes con LES	49
c. Clasificación histológica ISN/RNP	50
d. Índice de actividad de la Biopsia renal	51
e. Hoja de recolección de datos	52
f. Consentimiento informado	53

I. Resumen

Título: Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal.

Introducción: La prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con lupus eritematoso sistémico es elevada. Actualmente no existen biomarcadores específicos no invasivos que evalúen el grado de actividad ó cronicidad lúpica renal, por lo tanto, la biopsia renal se considera todavía el estándar de oro que evalúa el grado de afección renal por lupus. El TWEAK (por sus siglas en inglés, *tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis*) es una citocina miembro del receptor de la superfamilia de TNF, involucrada en diferentes procesos fisiológicos como proliferación, migración diferenciación y apoptosis celular. Se ha reportado que niveles urinarios elevados en pacientes con nefritis lúpica podrían correlacionar de manera significativa con la actividad de la enfermedad renal de esta enfermedad.

Objetivos: Determinar si existen diferencias en las concentraciones urinarias de TWEAK en pacientes con nefritis lúpica (NL) activa demostrada por biopsia renal *versus* pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) sin actividad renal, *versus* pacientes con otros tipos de glomerulopatías y *versus* sujetos sanos.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo, en el que se evaluaron y correlacionaron los niveles urinarios de TWEAK con el grado de actividad y cronicidad renal de pacientes con NL, con el grado de actividad clínica (SLEDAI) de pacientes con LES sin actividad renal, con pacientes con diagnóstico de otros tipos de glomerulopatías y con pacientes sanos sanos. Determinamos la correlación de los niveles urinarios de TWEAK con los hallazgos histológicos y marcadores bioquímicos convencionales de actividad lúpica renal.

Resultados: La comparación de los niveles urinarios de TWEAK de los pacientes con NL son significativamente mayores *versus* controles sanos ($p=0.007$); los niveles urinarios de TWEAK de los pacientes con otras glomerulopatías en comparación con controles sanos también son mayores ($p= 0.012$); y los niveles urinarios de TWEAK pacientes con LES pero sin actividad renal *versus* pacientes sanos también mostró cifras significativamente más altas ($p=0.030$); sin embargo, la comparación de los niveles urinarios de TWEAK en el grupo de pacientes con NL siempre fue significativamente mayores respecto a todos los

grupos ($p < 0.05$). La capacidad de los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica se evaluó mediante una curva ROC obteniendo sensibilidad de 72 % y especificidad de 90%, con un área bajo la curva de 0.81 (IC 0.6539 - 0.982). Se observó una correlación negativa débil con los hallazgos histológicos en pacientes con NL.

Conclusiones: En nuestro estudio se observa que los niveles urinarios de TWEAK pueden distinguir adecuadamente entre pacientes con LES la presencia de nefritis lúpica, con sensibilidad del 72 % y especificidad del 90 % superior al desempeño de los marcadores convencionales.

La vía de señalización de TWEAK representa un reto diagnóstico y terapéutico actual en la evaluación de pacientes con LES.

Palabras clave: Nefritis lúpica, TWEAK, glomerulopatías.

II. Antecedentes

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por pérdida de la tolerancia dirigida contra antígenos del núcleo, linfoproliferación, producción policlonal de auto anticuerpos, formación de complejos inmunes e inflamación multiorgánica de tejidos. (1)

En Estados Unidos aproximadamente el 35% de los pacientes con LES tienen evidencia clínica de nefritis en algún momento del diagnóstico. Se estima que entre el 50-60% de pacientes pueden desarrollar nefritis durante los primeros diez años a partir del diagnóstico; siendo mayor la prevalencia en afroamericanos (40-69%), hispanos (36-61%) y en mujeres (91.3%). (2)

La sobrevida en pacientes con LES es de aproximadamente 95% a 5 años del diagnóstico y de 92% a los 10 años del diagnóstico; sin embargo, la presencia de Nefritis Lúpica (NL) reduce de manera significativa la sobrevida hasta 88% a 10 años (3); éste peor pronóstico se explica por el riesgo inherente asociado con el desarrollo de enfermedad renal y Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT). (4) De acuerdo a los registros de United States Renal Data Service, entre 1996 y 2004 la incidencia en adultos de ERCT secundaria a NL fue 4.5 casos por cada millón de habitante en la población general, de 17-20 casos /millón de habitantes en raza negra y de 6 casos /millón de habitantes en hispanos. (5) Mientras que un estudio de cohorte retrospectiva realizado en el Reino Unido, reportó que el 19% de los caucásicos y el 62% de los negros con nefropatía lúpica progresaron a ERCT. (6)

Los estudios de cohorte GLADEL study (Latin American Group for the Study of Lupus) y LUMINA cohort (Lupus in minorities: nature vs. nurture) en los que se evaluó Población hispana); observaron un mayor grado de actividad de la enfermedad comparado con caucásicos; en fases iniciales estas diferencias son determinadas por factores genéticos (genes que confieren susceptibilidad: DR2, DR3 e ITGAM) y en estadios avanzados los factores socioeconómicos son el principal determinante. (7)

En este sentido se ha reportado que los pacientes hispanos tienen un incremento en el índice de daño acumulativo, mayor prevalencia en el grado y severidad de involucro renal comparado con caucásicos lo que confiere mayor mortalidad. (8) Aunado a que Los hispanos desarrollan nefropatía lúpica a edades más tempranas, con prevalencia en mujeres 10:1 (mujeres: hombres). En cuanto a la mortalidad basado en el estudio

LUMINA la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes hispanos es de 86.9% comparado con 89.8% para población afroamericana y 94% para caucásicos. (9)

La prevalencia de ERC en pacientes con LES es común, debido a que las actuales terapias que inducen la remisión completa logran este objetivo en tan solo el 50% de los casos. (10) La presencia de nefropatía lúpica debe considerarse en aquellos pacientes con alteración en la función renal, proteinuria, hipertensión y/o sedimento urinario activo (hematuria con presencia de eritrocitos dismórficos, leucocituria, cilindros eritrocitarios). Otros parámetros que deben considerarse al evaluar la actividad renal por lupus son los niveles de autoanticuerpos y niveles de complemento séricos, sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos en relación a la actividad de nefritis lúpica es baja (sensibilidad 49-79% y especificidad 51-74%) para ser considerados como un adecuado biomarcador de actividad renal por lupus. (11) (ANEXO I)

Por lo tanto, ante la ausencia de un biomarcador específico la biopsia renal a pesar de ser un estudio invasivo aún se considera el estándar de oro para evaluar el daño renal y la actividad de la enfermedad. (12) (ANEXO II)

Los hallazgos histológicos que proporcionan las bases para las recomendaciones del tratamiento de la nefritis lúpica se divide en 5 clases (ANEXO III)

- Clase I. nefritis lúpica mesangial mínima
- Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial
- Clase III. Nefritis lúpica focal
- Clase IV. Nefritis lúpica difusa
- Clase V. nefritis lúpica membranosa
- Clase V. nefritis lúpica con esclerosis

En tanto, las lesiones activas, se dividen en 2 grupos y se cuantifican en un rango de puntaje que va del 0 a 3, con máximo de 24 puntos (ANEXO IV) (13). Mientras que las lesiones crónicas se califican con puntajes que van del 0 a 3 puntos con un máximo de 12 puntos y se dividen en lesiones glomerulares y túbulo-intersticiales (ANEXO IV) (14). La clase III (nefritis lúpica focal) y la clase IV (nefritis lúpica difusa), se diferencian por el porcentaje de glomérulos afectados; mientras que en la clase III es menor del 50%, en la clase IV sus valores son mayores del 50%, con un curso clínico diferentes entre ambas ya que la nefropatía lúpica clase IV se caracteriza por presentar hematuria microscópica, con proteinuria en rangos nefróticos y con deterioro progresivo de la función renal. (15)

Respecto al tratamiento tanto en las clases III y IV está constituido por una fase inicial de inducción a la remisión y una fase posterior de mantenimiento. El objetivo de esta terapia es un rápido decremento en la inflamación a nivel renal con la meta de producir una remisión sostenida y mejorar la tasa de función renal. (16) Sin embargo, El tratamiento siempre deberá ajustarse de acuerdo al índice de actividad o cronicidad previamente descrito.

Las recomendaciones actuales sugieren iniciar el tratamiento con corticoesteroides combinado con ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo; el uso de ciclofosfamida tiene el beneficio adicional, en estudios controlados a largo plazo, de reducir la frecuencia de recaída a nivel renal y el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal comparado con la monoterapia con esteroides. (17) El uso de ciclofosfamida intravenosa asociado o no a esteroides se usa principalmente para inducir la remisión de la actividad en pacientes con nefritis lúpica. Algunos metaánálisis han reportado que los fármacos inmunosupresores azatioprina o ciclofosfamida combinados con esteroides son más efectivos en el tratamiento de la nefritis lúpica comparado con la monoterapia con esteroides (18).

Otros esquemas de tratamiento, emplean el micofenolato de mofetilo como un agente inmunosupresor de forma alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento de la nefropatía lúpica. El micofenolato de mofetilo es un inhibidor selectivo no competitivo y reversible de la inosina 5-monofosfato deshidrogenasa; inhibe la proliferación de linfocitos T y B así como la producción de inmuglobulinas. El mofetil micofenolato (MMF) se dispone en 2 presentaciones ácido micofenólico (AMF) y MMF; este último es una prodroga del ácido micofenólico desarrollado para mejorar la biodisponibilidad del AMF. El MMF se utilizó desde 1990 para la prevención de rechazo agudo en pacientes pos trasplantados, actualmente se utiliza como potencial ahorrador de glucocorticoides en el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes; incluyendo LES. (19) Algunos estudios aleatorizados y controlados sugieren una eficacia similar a la ciclofosfamida en la remisión y sobrevida renal en la terapia de inducción y mantenimiento pero con mejor perfil de seguridad. (20, 21).

En un análisis de subgrupo de acuerdo a la raza y criterios geográficos, se observó menor respuesta a ciclofosfamida IV como terapia de inducción comparado con mofetil micofenolato en pacientes de raza negra (40% vs 53,9%), hispanos (38,8% vs 60,9%), latinoamericanos (32% vs. 60.7%) (22)

A nivel clínico, una manera alternativa de evaluar la actividad lúpica renal es mediante la determinación de proteinuria y creatinina sérica, sin embargo su eficacia como

biomarcadores es cuestionable al mostrar valores predictivos negativos y positivos bajos. A pesar de lo anterior la resolución de la proteinuria es considerada como el predictor de sobrevida renal más importante (23), empleándose los siguientes criterios para definir actividad y remisión clínica:

- 1) **Remisión completa:** retorno a la creatinina basal previa más decremento en el índice de proteinuria-creatinina urinaria a 500 mg/g o 50 mg/mmol.
- 2) **Respuesta parcial:** estabilización ($\pm 25\%$), o mejoría en la creatinina sérica pero sin regresar a lo normal más 50% de decremento en el índice de proteinuria/creatinina urinaria.

De manera adicional se debe complementar la evaluación con los otros biomarcadores serológicos señalados: niveles de complemento, anticuerpos anti DNA, ANA (Antinucleares) y Anticuerpos anti-SM (anti- Smith).

Por todo lo anterior, recientemente ha surgido el interés de definir nuevos biomarcadores para evaluar la actividad de la enfermedad. En los últimos años la evidencia muestra que el inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) se expresa en altos niveles en modelos animales de nefritis lúpica. (24)

El TWEAK, es una citocina que se identifica de manera inicial en 1997. El TWEAK y su receptor de afinidad el Fn14, son miembros de la súper familia de receptores TNF-TNF, los cuales se han identificado en múltiples procesos fisiológicos tales como proliferación celular, migración, sobrevida, diferenciación e inducción de apoptosis. Las interacciones TWEAK-Fn14 pueden inducir inflamación así como regulación a la alza de un número de citosinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en diversos tejidos. Mientras que los genes de TWEAK y de Fn14 están ampliamente expresados, su nivel de expresión es bajo en tejidos normales pero dramáticamente elevados en el contexto de daño y enfermedad. (25)

Actualmente se ha propuesto que el TWEAK facilita la reparación fisiológica de los tejidos y su regeneración después de una lesión aguda, pero en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas la expresión desregulada de TWEAK es patogénica, por lo que también podría considerarse como factor pronóstico de respuesta al tratamiento médico. (26)

En un estudio realizado en población China, en el que se evaluó los niveles urinarios de TWEAK como marcador de actividad en nefritis lúpica en 46 pacientes con LES (12 sin actividad renal y 34 con actividad renal); se observó que los niveles urinarios de inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral se encontraban significativamente más elevados en pacientes con nefritis lúpica activa, en este sentido, al correlacionar con el índice de actividad de la biopsia renal se observó una correlación significativamente positiva con el índice de actividad glomerular en intersticial ($r=.825$ $p<0.01$). (27)

Mientras que un estudio transversal realizado por *Gladman et al* en el centro de investigación en LES en Ohio, Estados Unidos, se observó que los pacientes con nefritis lúpica tienen niveles urinarios de TWEAK significativamente más elevados que aquellos pacientes sin daño renal. (28)

Un estudio multicéntrico evaluó los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica, observando que sus niveles se encuentran significativamente más elevados en pacientes con nefritis lúpica respecto a pacientes con otras enfermedades autoinmunes y pacientes sanos ($p=0.039$). Concluyendo que los niveles urinarios de TWEAK constituyen un mejor marcador para distinguir la actividad renal en pacientes con LES que los anticuerpos anti DNA y niveles de complemento, al encontrar que los niveles urinarios elevados de TWEAK predicen actividad renal en pacientes con LES con RR 7.36 (IC 95%= 2.25-24.7, $p=0.001$). (29)

Sin embargo se desconoce aún la posible participación de TWEAK como biomarcador urinario en otras glomerulopatías y los resultados hasta ahora se limitan a pacientes con nefropatía lúpica. Con base en lo anterior, proponemos evaluar los niveles urinarios de TWEAK en una cohorte de pacientes con glomerulopatías que se someten a biopsia renal; así mismo se evaluarán los niveles urinarios de TWEAK en pacientes con nefropatía lúpica que se someten a biopsia renal, se correlacionaran sus niveles con el índice de actividad histológico y finalmente se establecerá la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de TWEAK urinario.

III. Planteamiento del problema

La afección renal del lupus eritematoso sistémico es una complicación grave y común con impacto directo en la sobrevida del paciente. La nefritis lúpica se caracteriza por presentar un curso variable con presencia de remisión y recaídas por lo que se requiere un seguimiento constante con implicaciones en la sobrevida y modificaciones constantes del tratamiento. La evaluación de la actividad de lupus eritematoso sistémico está basada en aspectos clínicos, parámetros bioquímicos y marcadores inmunológicos.

En la actualidad no existe un biomarcador específico no invasivo para definir la actividad renal por lupus. Por este motivo la biopsia renal se considera el estándar de oro para evaluar el daño renal y la actividad de la enfermedad; sin embargo es un procedimiento invasivo con potenciales complicaciones tales como hematuria, hematoma, descenso en la hemoglobina con necesidad de hemotransfusión, hemorragia no controlada que amerite tratamiento quirúrgico.

El TWEAK es una citocina miembro del receptor de la superfamilia de TNF involucrada en diferentes procesos fisiológicos como proliferación, migración diferenciación y apoptosis celular, la literatura ha presentado evidencia de que los niveles marcadamente incrementados a nivel urinario en pacientes con nefritis lúpica activa podrían correlacionarse de manera significativa con la actividad de la enfermedad renal.

IV. Justificación

La prevalencia de ERC en pacientes con LES es común, debido a que las actuales terapias que inducen la remisión completa logran este objetivo en tan solo el 50% de los casos. (10) La presencia de nefropatía lúpica debe considerarse en aquellos pacientes con alteración en la función renal, proteinuria, hipertensión y/o sedimento urinario activo (hematuria con presencia de eritrocitos dismorficos, leucocituria, cilindros eritrocitarios). Otros parámetros que deben considerarse al evaluar la actividad renal por lupus son los niveles de auto anticuerpos y niveles de complemento séricos, sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos en relación a la actividad de nefritis lúpica es baja (sensibilidad 49-79% y especificidad 51-74%) para ser considerados como un adecuado biomarcador de actividad renal por lupus.

De tal manera que actualmente Los hallazgos histológicos proporcionan las bases para las recomendaciones terapéuticas y pronósticas de nefritis lúpica; considerando los riesgos inherentes a la biopsia se han planteado evaluar el desempeño de biomarcadores que pudieran constituirse como auxiliares en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con nefritis lúpica; sin embargo actualmente no existe biomarcador específico no invasivo para evaluación de la actividad renal. Recientemente se publicó un estudio que demostró una correlación significativa entre los niveles urinarios de TWEAK y el índice de actividad lúpica de la biopsia renal, por lo que TWEAK podría constituir un biomarcador no invasivo, de fácil determinación, adecuado desempeño y con posibilidades de reducir costos en el abordaje diagnóstico pacientes con nefritis lúpica.

V. Hipótesis

Si los niveles urinarios de TWEAK son un marcador de actividad renal por lupus entonces los pacientes con nefritis lúpica activa diagnosticada por biopsia presentaran una sobreexpresión del 50% de este marcador a nivel urinario en comparación con pacientes con lupus eritematoso sistémico sin actividad renal, otras glomerulopatías y sujetos sanos.

VI. Objetivos

Objetivo principal

- Determinar si existen diferencias en las concentraciones urinarias de TWEAK en pacientes con nefritis lúpica activa reportada por biopsia, lupus eritematoso sistémico sin actividad renal, pacientes con otras glomerulopatías primarias reportadas por biopsia y sujetos sanos.

Objetivos específicos

- Determinar los niveles urinarios de TWEAK de pacientes con LES con nefritis activa reportada por biopsia renal; sin antecedente de tratamiento farmacológico previo de inducción a la remisión.
- Conocer los valores urinarios de TWEAK en pacientes con otras glomerulopatías primarias reportadas por biopsia renal que no han recibido tratamiento farmacológico previo.
- Conocer los niveles urinarios de TWEAK en pacientes con lupus eritematoso sistémico sin actividad renal.
- Determinar los niveles urinarios de TWEAK en población mexicana sin patologías asociadas.
- Cuantificar los parámetros bioquímicos indicadores de afección renal: proteinuria, creatinina sérica, creatinina urinaria, niveles de complemento sérico en los cuatro grupos de estudio.
- Correlacionar los parámetros bioquímicos con los niveles urinarios de TWEAK en los cuatro grupos de estudio.
- Determinar la correlación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad de la biopsia renal de pacientes con nefritis lúpica.
- Determinar por curvas ROC el punto de corte de los niveles urinarios de TWEAK que establezcan mejor sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica de nefritis lúpica

VII. Metodología

a. Tipo y diseño del estudio

Estudio transversal, observacional y comparativo.

b. Población y tamaño de la muestra

La población estudiada está constituida por pacientes con lupus eritematoso sistémico con actividad renal corroborada por biopsia renal percutánea sin tratamiento farmacológico previo, pacientes con lupus eritematoso sistémico sin actividad renal basado en indicadores bioquímicos, pacientes con glomerulopatías primarias de reciente diagnóstico sometidos a biopsia renal sin tratamiento farmacológico previo y controles sanos. Se calculó un tamaño de muestra para evaluación de coeficientes de correlación de 0.66 de la capacidad de TWEAK para distinguir entre pacientes con nefritis lúpica y controles sanos (29) considerando nivel de confianza de 95% y poder de 95%, error de .05 se obtuvo tamaño de muestra de 11 pacientes por grupo.

c. Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- **Pacientes con nefritis lúpica**
 - Pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico con actividad renal corroborada por biopsia (cualquier clase) que no hayan recibido tratamiento farmacológico previo.
- **Grupo control:**
 - Pacientes mayores de 18 años de edad que cursen con síndrome nefrótico o nefrítico con criterios de biopsia renal en los que se corrobore glomerulopatías, que no hayan recibido tratamiento farmacológico previo.
 - Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico sin actividad renal basado en parámetros bioquímicos.
 - Pacientes mayores de 18 años de edad que no cursen con ninguna patología.

Criterios de exclusión

- Pacientes que cursen con proceso infeccioso, enfermedad autoinmune asociada o con neoplasias activas.

Criterios de eliminación

- Pacientes con tejido renal inadecuado para establecer un diagnóstico y pacientes con lupus eritematoso sistémico en los cuales no sea posible definir en muestras de patología el índice de actividad renal por lupus.

d. Definición de variables

Variables independientes:

Edad

Definición operacional: Años cumplidos al momento de ingresar al estudio

Tipo: Cuantitativa discreta

Escala de medición: años de vida

Tiempo de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

Definición operacional: tiempo de diagnóstico de LES al momento del estudio

Tipo: Cuantitativa discreta

Género

Definición operacional: Género referido por el paciente

Tipo: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: masculino o femenino

Glomerulopatías

Definición operacional: Pacientes con un síndrome nefrológico que requieran de biopsia renal.

Tipo: Cualitativa

Variables dependientes (ver la tabla a continuación):

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICION CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICION OPERATIVA</u>	<u>INDICADOR</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>PRUEBA ESTADÍSTICA</u>
<u>TASA DE FILTRADO GLOMERULAR</u>	Puntuación que evalúa la depuración de creatinina en mililitros/min	Evaluación de la depuración de creatinina obtenida mediante CKD-EPI expresada en ml/min	ml/min	Cuantitativa continua	T student
<u>PROTEINURIA</u>	Cantidad de proteínas en orina de 24 hrs expresado en miligramos/decilitro	Cuantificación en miligramos /decilitro de proteínas en orina de 24 hrs	Mg/dl	Cuantitativa continua	T de Student
<u>SLEDAI</u>	<p>Puntaje obtenido de la evaluación de los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos neurológicos • Trastorno renal • Vasculitis • Hemolisis-trombocitopenia • Miositis • Artritis • Afección cutánea • Serositis • Fiebre/fatiga • Leucopenia/linfopenia <p>Estos deben estar presentes durante la visita o 10 días previos.</p>	<p>Puntaje obtenido de los siguientes:</p> <p>Trastornos neurológicos (8 puntos): psicosis, EVC, convulsiones, síndrome orgánico cerebral, mononeuritis, mielitis.</p> <p>Trastorno renal (6 puntos): sedimento urinario activo, proteinuria mayor a .5g/l, aumento de creatinina mayor a 5.</p> <p>Vasculitis (4 puntos): úlceras, necrosis distal, nódulos en pulpejos, infartos periungueal, hemorragia en astilla, reporte de biopsia.</p> <p>Hemolisis/trombocitopenia (3 puntos): hemoglobina menor de 12 g con reticulocitos corregidos mayor de 3%, conteo plaquetario menor a 100000.</p> <p>Miositis (3 puntos): mialgias con elevación de CPK.</p> <p>Artritis (2 puntos): más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.</p> <p>Afección cutánea (2 puntos): eritema malar de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas, áreas difusas</p>	<p>Puntos</p> <p>LES activo: mayor a 9 puntos.</p>	Cualitativa ordinal	Chi Cuadrada

		<p>de alopecia o caída fácil de cabello.</p> <p>Serositis (2 puntos): pleuritis, pericarditis, peritonitis.</p> <p>Fiebre/fatiga (1 punto): más de 38°C, fatiga inexplicable.</p> <p>Leucopenia/linfopenia (1 punto): leucocitos menor a 4000/m³, linfocitos menor a 1200/m³</p>			
INDICE DE ACTIVIDAD EN LA BIOPSIA RENAL	<p>Las lesiones activas se clasifican en 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulares. • Túbulo-intersticiales: 	<p>Lesiones glomerulares: hipercelularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de las luces capilares, cariorrexis y necrosis fibrinoide, semilunas celulares, trombos hialinos infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular</p> <p>Tubulointersticiales: infiltración de células mononucleares.</p>	<p>Puntos 0 a 3+</p> <p>Puntaje máximo 24.</p>	Cualitativa ordinal	Chi Cuadrada
NIVELES URINARIOS DE TWEAK	Se determinara cuantitativamente mediante ELISA	Puntaje expresado en pg./mg de creatinina urinaria	Pg./mg de creatinina	Cuantitativa continua	T de Student

VIII. Procedimiento

Se evaluaron cuatro grupos de pacientes con las siguientes características: a) pacientes con nefritis lúpica reportada por biopsia cualquier clase que no hayan recibido tratamiento farmacológico previo b) pacientes con lupus eritematoso sistémico sin actividad renal con base en los parámetros bioquímicos c) Pacientes con glomerulopatías primarias reportada por biopsia que no hayan recibido tratamiento farmacológico previo d) Pacientes sanos a los cuales no se les realizó biopsia renal. A los tres grupos se les realizó el siguiente abordaje diagnóstico:

a. Evaluación clínica

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:** Para determinar actividad por LES, se exploró por aparatos y sistemas en búsqueda de datos clínicos; en conjunto con los parámetros bioquímicos se clasificaron con la escala de SLEDAI en: sin actividad, actividad moderada y actividad grave.
- **Pacientes con otras glomerulopatías:** se realizó interrogatorio por aparatos y sistemas en búsqueda de posibles etiologías secundarias de glomerulopatías (infecciosas: hepatitis B, C, VIH, tuberculosis, inmunológicas; artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido: neoplasias y gamapatias monoclonales: mieloma múltiple, neoplasias de acuerdo a género y edad)
- **Pacientes sanos:** Se realizó exploración física por aparatos y sistemas incluyendo el estado nutricional.

b. Evaluación bioquímica

- **Pacientes con lupus eritematoso sistémico:** En ambos grupos de pacientes con LES se determinó anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti Smith, anticuerpos anti DNA, niveles de complemento, biometría hemática, química sanguínea, sedimento urinario, examen general de orina, proteinuria en orina de 24 horas. De acuerdo a los resultados bioquímicos y clínicos se clasificaron con base en la clasificación del SLEDAI.

- **Pacientes con otras glomerulopatías:** Se realizó abordaje diagnóstico en búsqueda de posibles etiologías secundarias; se determinó panel viral (hepatitis B, C, VIH, perfil TORCH) marcadores tumorales, perfil inmunológico (anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anti Ro, anti La, niveles de complemento, C-ANCA, P-ANCA). Biometría hemática completa, química sanguínea, proteinuria en orina de 24 horas, sedimento urinario y examen general de orina.
- **Pacientes sanos:** Se realizó bioquímica sanguínea, biometría hemática, examen general de orina con sedimento urinario, proteinuria y determinación de creatinuria.

c. Determinación de los niveles urinarios de TWEAK

En los cuatro grupos se obtuvo una muestra de orina de 10 ml y se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto; se separó el sedimento urinario del sobrenadante. La muestra restante se congeló a menos 20 grados centígrados y cuando se obtuvo el total de muestras se descongelaron a temperatura ambiente y se determinó mediante ELISA cuantitativo por espectrofotometría de luz (620 nanómetros) niveles urinarios de TWEAK en pg/mg de creatinina.

IX. Análisis estadístico

Se aplicó promedio y desviación estándar para variables continuas que lo ameritaron. De acuerdo a la distribución de variables; se aplicó chi cuadrada y *t de student* para variables cualitativas y cuantitativas respectivamente. Se estableció coeficientes de correlación de Pearson o Spearman con los valores continuos de TWEK, los hallazgos histológicos y los valores clínicos de SLEDAI dependiendo de la distribución de variables. Se realizaron curvas ROC para establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo definiendo el valor de estadísticamente significativo. Se estableció un valor de $p \leq 0.05$ bimarginal, IC al 95% como estadísticamente significativo.

X. Resultados.

a. Características demográficas

Las características demográficas de los grupos de estudio se observan en la tabla 1. Se evaluaron 44 pacientes, con una edad promedio de 35.9 ± 11.5 años, en todos los grupos se observó predominio del género femenino 68.2 %. Los niveles de creatinina en los pacientes con nefritis lúpica (NL) y en los grupos controles fueron los siguientes: NL $1.6 \text{ mg/dl} \pm 1.53$, LES sin actividad renal $0.72 \pm 1.16 \text{ mg/dl}$, otras glomerulopatías $2.23 \pm 1.41 \text{ mg/dl}$, pacientes sanos $0.8 \pm 1.34 \text{ mg/dl}$. A pesar de que el grupo de pacientes con otras glomerulopatías evidenciaron mayores niveles de creatinina sérica, no se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p= 0.368$).

Con respecto a la proteinuria se encontraron los siguientes resultados: NL $7132 \pm 3875 \text{ mg/24 horas}$, LES sin actividad renal $79 \pm 50.2 \text{ mg/24 horas}$, otras glomerulopatías 9671 ± 7810 , controles sanos $5.45 \pm 10.35 \text{ mg}$, demostrando que el grupo constituido por otras glomerulopatías presentaron niveles mayores de proteinuria pero sin encontrar diferencia estadística significativas con los pacientes con NL ($p=0.227$).

Los niveles de urea sérica fueron: NL $73.21 \pm 61.23 \text{ mg/dl}$, LES sin actividad renal $23.16 \pm 7.34 \text{ mg/dl}$, otras glomerulopatías $60.94 \pm 30.46 \text{ mg/dl}$, controles sanos 21.56 ± 6.45 ; el grupo de NL tiene niveles más elevados de urea con respecto al grupo con otras glomerulopatías, sin embargo no se observaron diferencias estadísticas significativas ($p=0.570$).

b. Características histológicas

En la tabla 2, se presenta las características histológicas registradas de los pacientes con NL. Se observó un predominio de la NL clase IV + V (72.7 %) y con mayores índices de actividad histológica. Mediante curvas ROC se determinó un punto de corte de 12 puntos para refinar a los pacientes con mayor afección de actividad renal por lupus. Se observó que el 72.7 % de los pacientes presentaron un índice de actividad lúpica mayor de 12 puntos, y en esta misma población el 90.9 % de los pacientes presentaron menos de 6 puntos en la escala de cronicidad histológica.

Tabla 1. Características demográficas

Característica	Total pacientes 44 (%)	NL 11 (%)	LES sin actividad renal 11 (%)	Otras glomerulopatías 11 (%)	Pacientes sanos 11 (%)	Valor de p
Edad	35.9 ± 11.55	32.9 ± 10.37	38.27 ± 11.32	42.45 ± 12.4	30.82 ± 8.23	.387
Genero						
Masculino	14 (31.8%)	2 (18.29)	1 (3.1)	5 (45.5)	5 (45.5)	.055
Femenino	30 (68.2%)	9 (81.8)	10 (90.9)	6 (54.5)	6 (54.5)	
Urea (mg/dl)	44.74 ± 40.49	73.21 ± 61.23	23.16 ± 7.34	60.94 ± 30.46	21.65 ± 6.45	.570
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.36 ± 1.95	1.6 ± 1.53	.72 ± .16	2.23 ± 1.41	.8 ± .134	.139
Albumina (mg/dl)	3.0 ± 1.37	1.5 ± .70	4.03 ± .49	2.06 ± .81	4.4 ± .21	.368
Proteinuria (mg/dl)	4222.27 ± 6031.87	7132 ± 3875	79 ± 50.27	9671 ± 7810	5.45 ± 10.35	.227
C3 (mg/dl)	83.98 ± 28.78	44.5 ± 21.48	87 ± 14.3	108.76 ± 16.21*	95.3 ± 9.7**	.656
C4 (mg/dl)	18.2 ± 8.01	10.3 ± 5.77	16.4 ± 4.09	27.7 ± 6.33***	18.42 ± 3.86****	.649
TWEAKu (Pg/mg Cr)	5.69 ± 6.43	12.88 ± 8.33	3.12 ± 2.31	4.36 ± 2.31	2.41 ± 1.94	.007

p= .015*, p ≤ 0.001, * p= 0.685, ****p= .0294

FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubulointersticial.

Diferencia de medias con t de student, p ≤ 0.05, IC 95%

En el grupo constituido por otras glomerulopatías encontramos un predominio de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (45.5 %), mientras que otras glomerulopatías reportadas fueron vasculitis (27.3 %) y glomerulonefritis membranoproliferativa (27.3 %) de tipo primario. Con respecto a la fibrosis intersticial y atrofia tubulointersticial se observó diferencias estadísticas significativas entre el grupo con otras glomerulopatías y NL evidenciando más elevados en el grupo con otras glomerulopatías ($p \leq 0.001$).

Tabla 2. Características histológicas.

	NL (%)	LES sin actividad renal (%)	Otras glomerulopatías (%)	Valor de p
Diagnostico histológico	Clase IV 1 (9.1) Clase III+V 2 (18.2) Clase IV+ V 8 (72.7)	No aplica	GEFyS 5 (45.5) Vasculitis 3 (27.3) GMNMP 3 (27.3)	< .001
Índice de cronicidad				
Menor a 6 puntos	10 (90.9)	No aplica	No aplica	.019
Mayor a 6 puntos	1 (9.1)			
Índice de actividad				
Menor a 12 puntos	3 (27.2)	No aplica	No aplica	.002
Mayor a 12 puntos	8 (72.7)			
FIAT				
0	4 (36.4)		2 (18.2)	
1	7 (63.4)	No aplica	4 (36.4)	<.001
2	0		3 (27.3)	
3	0		2 (18.2)	
SLEDAI	20 ± 2.98	3.13 ± 2.31	No aplica	< .001

FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubulointersticial.

Diferencia de proporciones, con X^2 , $p < 0.05$, IC 95%

c. Correlación de los niveles urinarios de TWEAK con marcadores bioquímicos y clínicos.

Con base en el índice de actividad de LES (SLEDAI) los pacientes fueron estratificados en tres categorías: 1) < 3 puntos sin actividad, 2) 3-12 puntos actividad moderada y 3) >12 puntos actividad grave, al analizar los niveles urinarios de TWEAK observados en los pacientes de acuerdo con el índice de actividad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.04$), **Figura 1**.

Al correlacionar los niveles urinarios de TWEAK y el puntaje de SLEDAI, se observó una correlación positiva moderada ($r=0.595$, $p=0.03$) y directamente proporcional entre el puntaje de SLEDAI y los niveles urinarios de TWEAK (**Figura 2**).

Con los respecto a los parámetros bioquímicos, reflejo de la actividad renal por LES, se evaluaron los niveles séricos de urea, creatinina, c3 y c4, así como los niveles de proteinuria en orina de 24 horas; se evidenció niveles disminuidos de c3 y c4; 44.5 ± 21.48 mg/dl y 10.3 ± 5.77 mg/dl respectivamente, sin encontrar diferencias estadística significativas ($p=0.656$, $p=0.649$ respectivamente), sin embargo en el análisis por grupos evidenciamos que los pacientes con otras glomerulopatías y controles sanos tiene niveles más elevados de c3 en comparación con pacientes con LES ($p= 0.015$, $p \leq 0.001$ respectivamente); con respecto a los niveles de c4 no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con otras glomerulopatías y pacientes sanos ($p= 0.685$, $p= .0294$) al realizar la correlación entre los niveles séricos de c3 y c4 con los niveles urinarios de TWEAK; se observó que la correlación entre los niveles séricos de c3 y niveles urinarios de TWEAK es negativa y estadísticamente significativa ($r=-0.527$, $p<0.001$) (**Figura 3**), mientras que la correlación entre los niveles séricos de c4 con los niveles urinarios de TWEAK, fue inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($r=-0.324$, $p=0.032$), (**Figura 4**).

Con respecto a los niveles séricos de creatinina, se observaron cifras mayores en los pacientes con NL en comparación con pacientes con LES sin actividad renal y controles sanos, pero menores en relación con el grupo con otras glomerulopatías, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.139$). Por otro lado, los niveles séricos de urea fueron mayores en el grupo con NL, en relación con los otros grupos (73.21 ± 61.23 mg/dl), pero sin diferencias estadística significativas ($p=0.570$).

Respecto a la presencia de proteinuria, el grupo con NL curso con un mayor grado de proteinuria en relación con los grupos controles; incluso el grupo con otras glomerulopatías (7132 ± 3875 mg/ 24 horas), sin diferencias estadísticas significativas ($p=0.225$). Al realizar la correlación entre estos parámetros y los niveles urinarios de TWEAK; entendiendo estos como un reflejo de actividad renal por LES, se presentó una correlación negativa baja entre los niveles de creatinina y los niveles urinarios de TWEAK ($r=-0.151$, $p =0.328$) sin diferencia estadística significativa (**Figura 5**), en tanto, la correlación de los niveles urinarios de TWEAK con proteinuria en orina de 24 horas, presentó una correlación débil pero con diferencia estadística significativa ($r=0.347$, $p=0.002$), (**Figura 6**); finalmente, con relación a los niveles de urea sérica no se demostró una correlación significativa con los niveles urinarios de TWEAK ($r=-0.026$, $p=0.865$), (**Figura 7**).

d. Niveles urinarios de TWEAK como marcador de nefritis lúpica

Los niveles urinarios de TWEAK para cada uno de los grupos fueron los siguientes: NL 12.8 ± 8.33 $\mu\text{g. /mg Cr}$, LES sin actividad renal $3.12 \text{ Cr} \pm 2.31$ $\mu\text{g. /mg Cr}$, otras glomerulopatías 4.36 ± 2.31 $\mu\text{g. /mg Cr}$, sanos 2.41 ± 1.94 $\mu\text{g. /mg Cr}$. Al comparar los niveles urinarios de TWEAK entre los grupos, se observó que los niveles urinarios de TWEAK en los pacientes con NL fueron significativamente mayores ($p=0.007$); en un análisis intergrupar mediante prueba *t de student* observamos niveles significativamente menores de TWEAK en pacientes con LES sin actividad renal ($p=0.001$), en otras glomerulopatías ($p=0.008$) y en controles sanos ($p=0.001$) (**Figura 8**).

Los niveles urinarios de TWEAK en los pacientes con otras glomerulopatías fueron mayores en comparación con los controles sanos ($p= 0.012$), y pacientes con LES sin actividad renal ($p=0.030$); sin embargo, cuando se compara con el grupo con NL se observaron niveles urinarios de TWEAK, significativamente más elevados en pacientes con mayor actividad renal. Se demostro así que los niveles urinarios de TWEAK son una característica específica de los pacientes con NL, y no así en pacientes con LES sin actividad renal ($p= 0.001$). No se observaron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con LES sin actividad renal y controles sanos ($p= 0.561$) (**Tabla 1, Figura 8**)

e. Los niveles urinarios de TWEAK pueden diferenciar la presencia de nefritis en pacientes con LES.

Los niveles urinarios de TWEAK en pacientes con NL fueron significativamente mayores en comparación con pacientes con LES sin actividad renal 12.8 ± 8.33 pg. /mg Cr vs. 3.12 ± 2.31 pg. /mg Cr ($p=0.001$); en la **tabla 2**, se observan los hallazgos histológicos y el índice de actividad de LES; con base en estos hallazgos, se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con NL y LES sin actividad renal con puntajes que alcanzaron 20 ± 2.98 vs 3.13 ± 2.31 respectivamente ($p=<0.001$).

Para evaluar el efecto aislado de la actividad renal en los niveles urinarios de TWEAK y en oposición al índice de actividad en LES (SLEDAI); se compararon los niveles urinarios de TWEAK en pacientes con NL y pacientes con LES sin actividad renal, de acuerdo a la clasificación clínica de actividad lupica SLEDAI y a partir de una actividad moderada (puntaje > 3); con base en esto, se incluyeron 4 pacientes en el grupo de LES sin actividad renal y 11 pacientes en el grupo de NL; con los parámetros previamente establecidos, observamos niveles urinarios de TWEAK significativamente más altos en el grupo con NL en comparación con los pacientes con LES sin actividad renal 12.8 ± 8.33 vs 2.6 ± 1.8 respectivamente ($p=0.031$). **Figura 9**

Para evaluar la capacidad de los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica se realizó el análisis de sensibilidad y especificidad mediante una curva ROC, considerando como punto de corte para los niveles urinarios de 5.9 pg. /mg Cr, y se obtuvo una sensibilidad de 72 % y una especificidad de 90%, con un área bajo la curva de 0.81 (IC 0.6539 - 0.982) (**Figura10**). Así mismo fueron establecidos valores predictivos positivo de 0.72 y negativo de 0.90 definitorios de prueba diagnóstica.

Para determinar cuántas veces es más probable que la prueba sea positiva en los pacientes con nefritis lúpica que en los pacientes que no cursen esta, se calcularon las razones de verosimilitud y utilizando el mismo punto de corte previamente establecido (5.9 pg. /mg Cr), se obtuvo un valor para razón de verosimilitud positivo (RVP) de 72 % y un valor para razón de verosimilitud negativo (RVN) de 32 %; con estos resultados se puede considerar que niveles urinarios de TWEAK por arriba de 5.9 pg. /mg Cr tienen un desempeño adecuado como biomarcador de nefritis lúpica.

f. Correlación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad y cronicidad de la biopsia renal.

Al realizar la correlación entre los niveles urinarios de TWEAK con los índices histológicos de la biopsia renal, se encontró una correlación negativa y sin significancia estadística con el índice de actividad lupica renal ($r=-0.190$, $p= 0.575$); y el mismo comportamiento se observó con el índice histológico de cronicidad ($r=0.029$, $p=0.903$).

XI. Figuras

Figura 1. Niveles urinarios de TWEAK en relación con el índice de actividad de LES (SLEDAI)

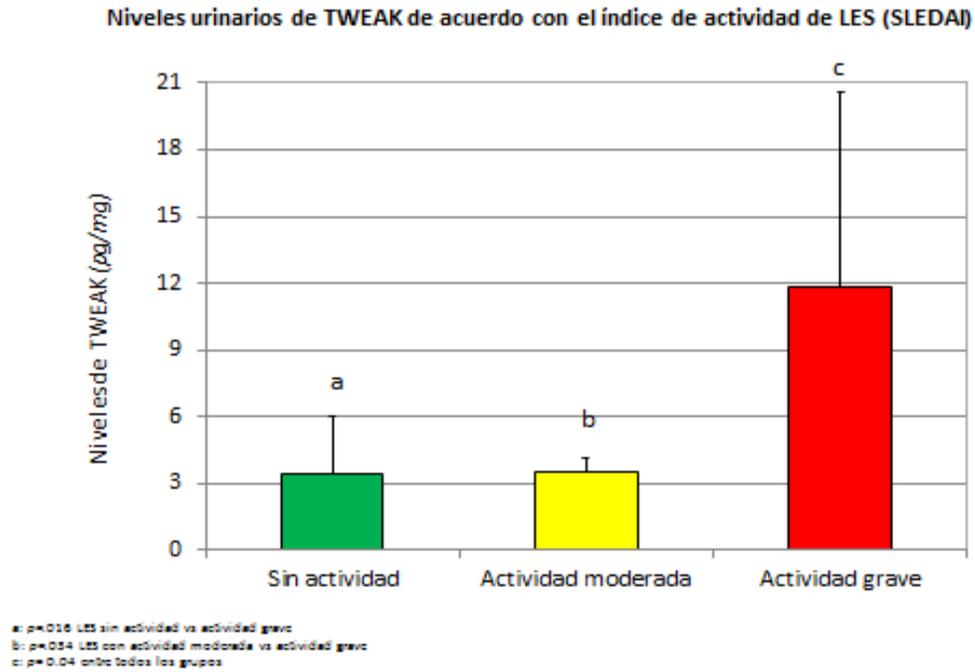


Figura 2. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad de LES (SLEDAI)

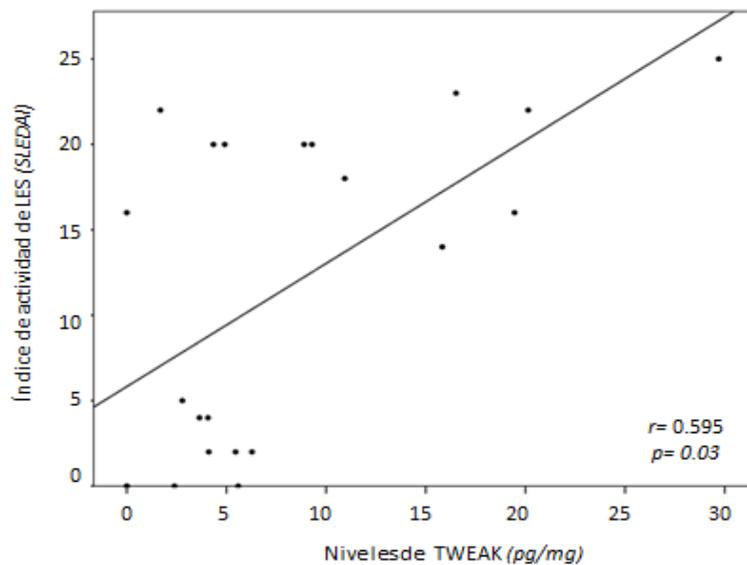


Figura 3. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con los niveles séricos de C3.

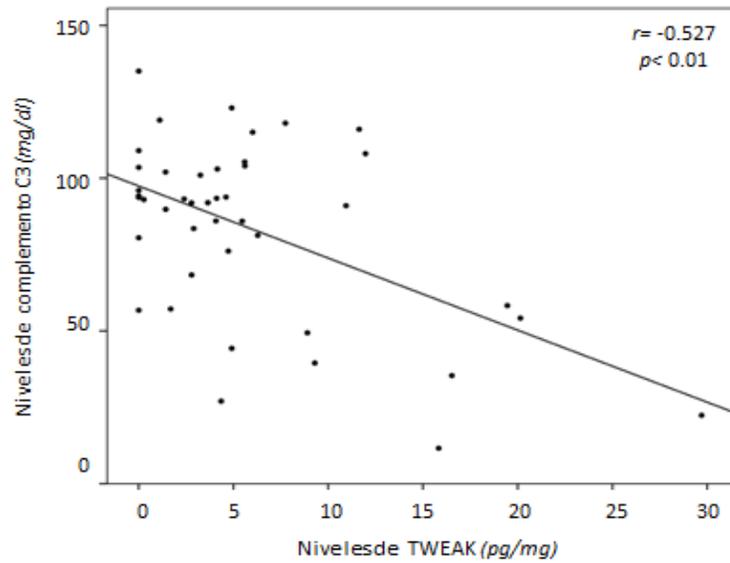


Figura 4. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con los niveles séricos de C4.

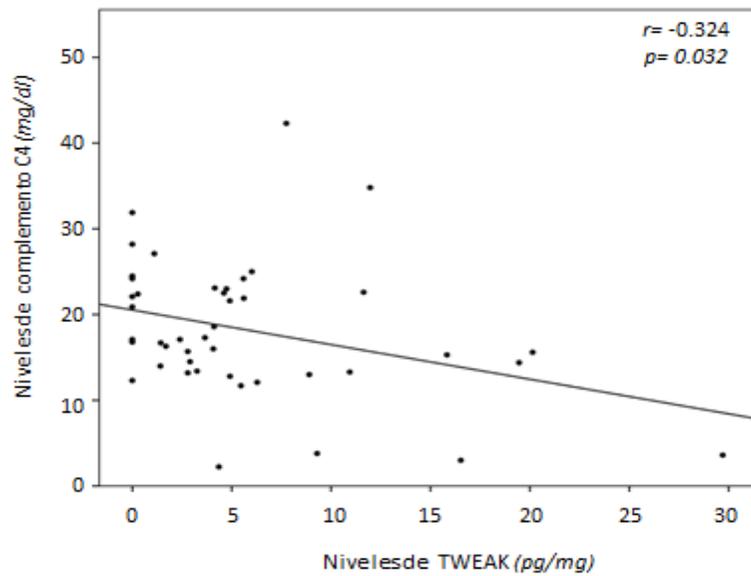


Figura 5. Asociación entre los niveles urinarios de TWEAK y creatinina sérica.

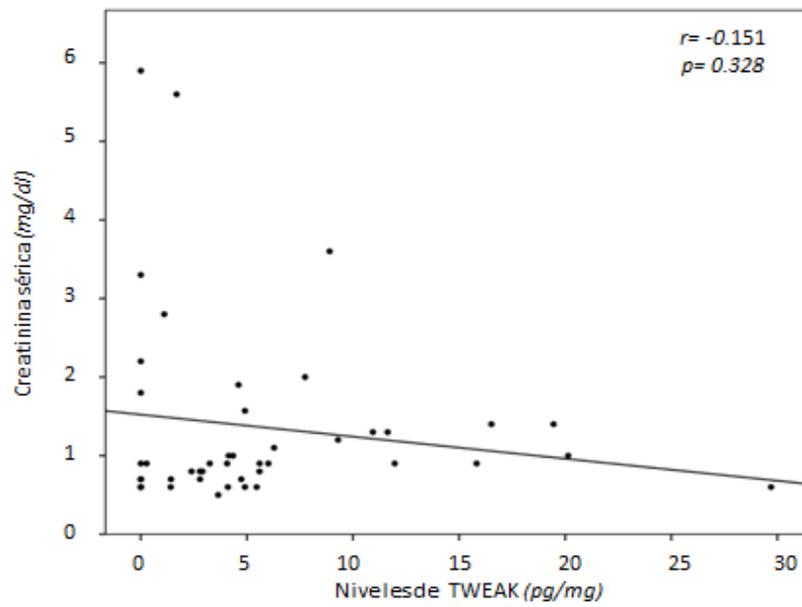


Figura 6. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con proteinuria en orina de 24 horas.

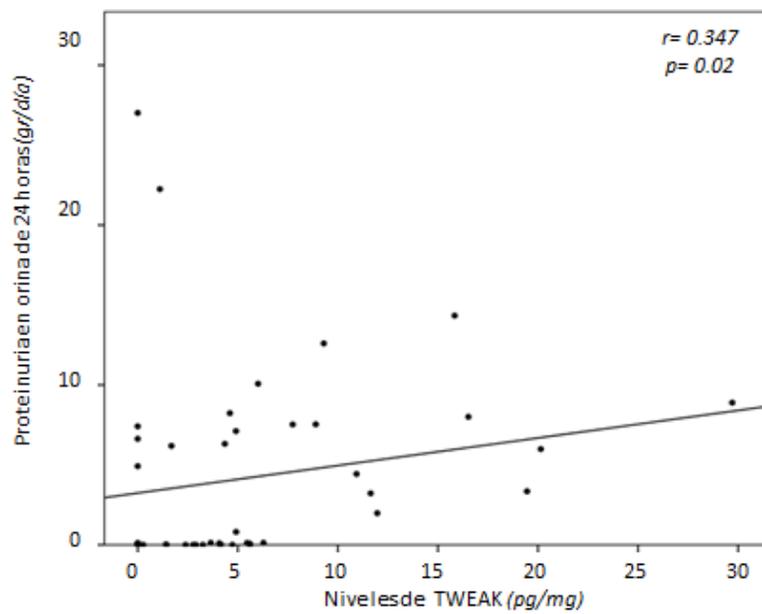


Figura 7. Asociación d los niveles urinarios de TWEAK con urea sérica.

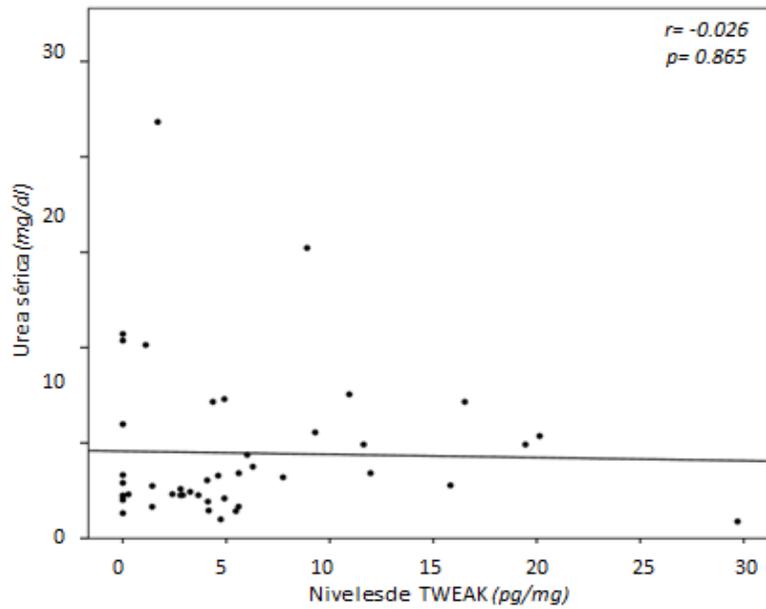


Figura 8. Niveles urinarios de TWEAK de acuerdo a los grupos de estudio.

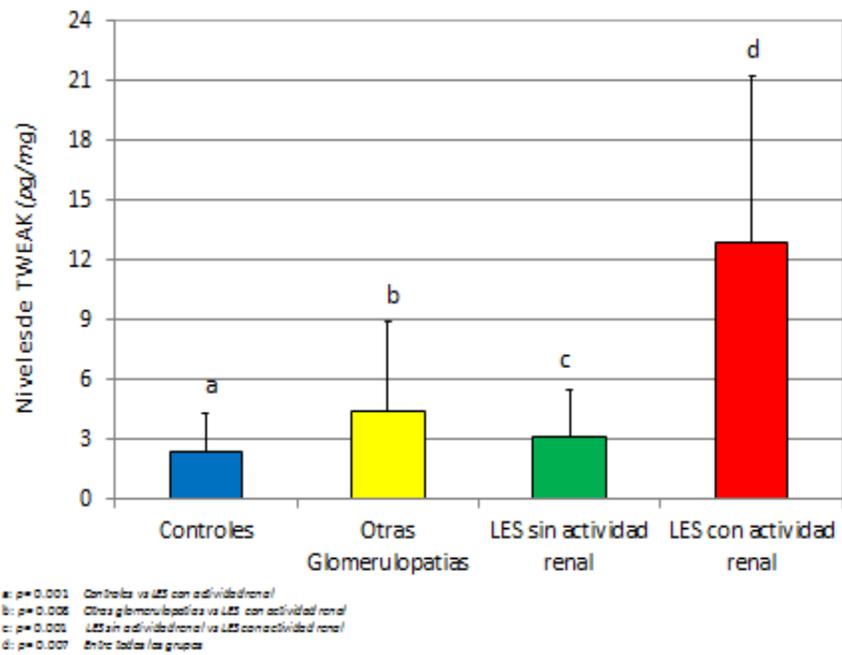
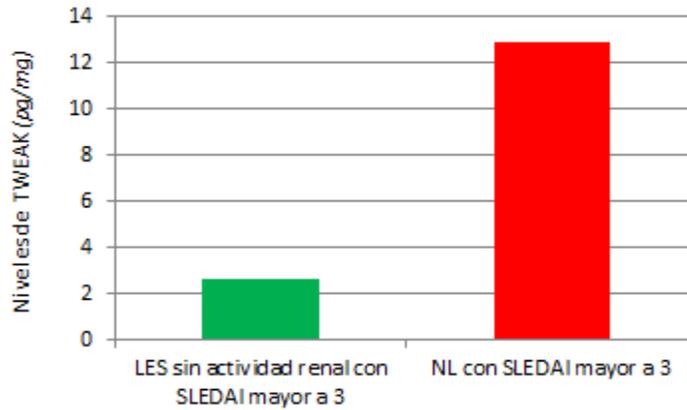


Figura 9. Niveles urinarios de TWEAK en pacientes con índice de actividad de LES mayor a 3 puntos.



P = .031

Figura 10. Curva de ROC para los niveles urinarios de TWEAK y la presencia de NL en pacientes con LES.

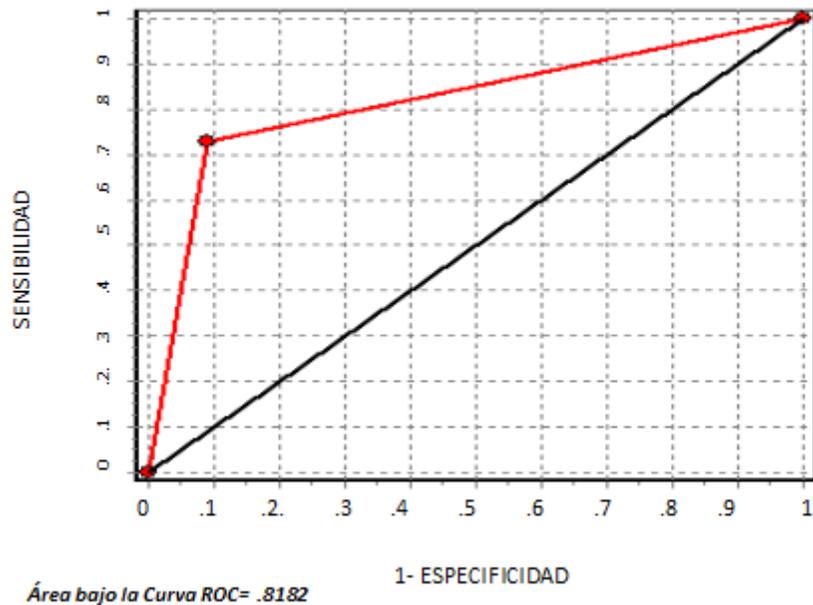


Figura 11. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad de la biopsia renal.

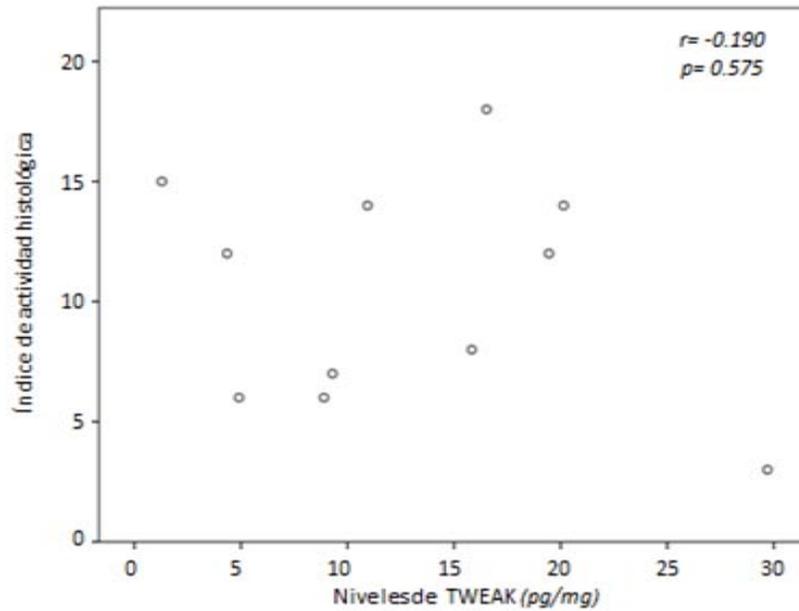
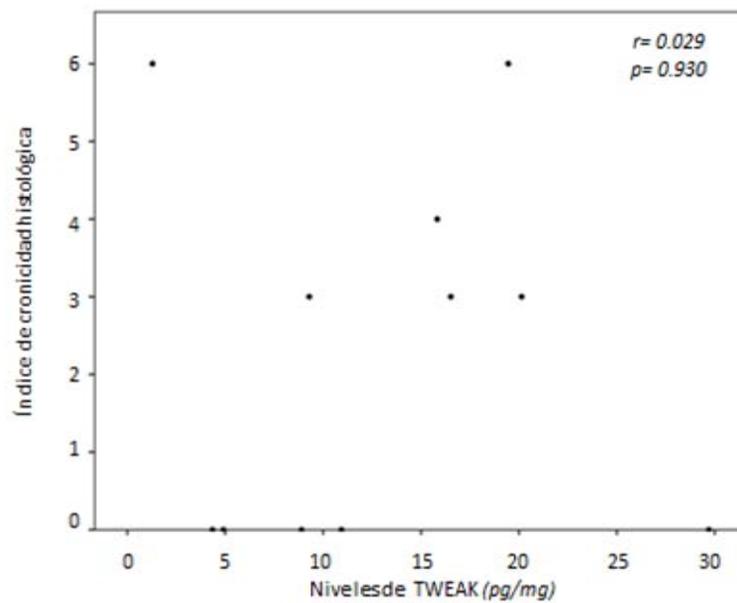


Figura 12. Asociación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de cronicidad de la biopsia renal.



XII. Discusión

La nefritis lúpica es una complicación grave y frecuente en pacientes con LES; que disminuye de manera considerable la sobrevida de los pacientes en hasta un 88 % a 10 años del diagnóstico. (3)

La presencia de nefropatía lúpica debe considerarse en pacientes con alteración de la función renal, proteinuria, hipertensión y/o sedimento urinario activo (hematuria con presencia de eritrocitos dismorficos, leucocituria, cilindros eritrocitarios). Otros parámetros que deben considerarse al evaluar la actividad renal por lupus son los niveles de autoanticuerpos y niveles de complemento séricos, sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos en relación a la actividad de nefritis lúpica es baja (*sensibilidad* 49 - 79 % y *especificidad* 51-74 %) para ser considerados como un adecuado biomarcador de actividad renal por lupus. (11)

A pesar de que los marcadores bioquímicos considerados para evaluar la actividad lúpica renal son la proteinuria y creatinina sérica; su eficacia es cuestionable debido a su valor predictivo negativo bajo; pese a esto la proteinuria ha sido considerada hasta el momento como el principal predictor de sobrevida renal. (23) Adicionalmente, la evaluación de pacientes con LES se complementa con niveles de complemento, anticuerpos anti DNA, ANA (Antinucleares) y Anticuerpos anti-SM (anti- Smith). Debido a la ausencia de biomarcadores específicos en nefritis lúpica, surge el interés por la búsqueda de moléculas potenciales relacionadas con la actividad de la enfermedad, por lo que con base en la fisiopatología de la nefritis lúpica se ha intentado evaluar el desempeño de posibles biomarcadores.

En un estudio que evaluaron los biomarcadores no invasivos de lesión glomerular y tubular a nivel urinario asociados con las características histológicas de nefritis lúpica, se observó que la combinación de moléculas, (sintetasa de prostaglandina D similar a lipocalina, glucoproteína acida α -1, transferrina, ceruloplasmina, gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina, factor quimiotáctico de monocitos-1), asociadas a elevados índices de proteína: creatinina, se correlacionan de fuertemente de manera positiva con el índice de actividad de nefritis lúpica (30); sin embargo, el uso de estos biomarcadores no es específico de actividad renal en LES, debido a que se correlaciona con alteraciones glomerulares y tubulares inespecíficas; el inconveniente durante la evaluación de estos

biomarcadores es que no se incluyó el uso de fármacos que pudieran modificar sus niveles.

En modelos animales se ha identificado que el inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) es expresado en altos niveles en presencia de actividad renal por lupus (24) y se encuentra involucrado en proliferación mesangial, proliferación endotelial, atrofia y fibrosis tubulointersticial en pacientes con LES. (31)

En estudios previos, en los que se ha evaluado los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica, se ha reportado un adecuado desempeño de la prueba (27, 29). En este sentido, en un estudio multicéntrico en el cual se evaluaron los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica (29), se observaron niveles significativamente más elevados en pacientes con nefritis lúpica, respecto a pacientes con otras enfermedades autoinmunes y pacientes sanos ($p=0.039$); de manera similar a lo reportado por *Schwartz y cols.* nosotros observamos que los niveles urinarios de TWEAK se encontraron significativamente más elevados en pacientes con nefritis lúpica en comparación con pacientes con LES sin actividad renal con diferencia estadística significativas ($p=0.001$); sin embargo, a diferencia de nuestro estudio los grupos de comparación no incluyeron pacientes con otras afecciones glomerulares, que de forma fisiopatológica pudieran tener un involucro autoinmune renal. En este sentido, un estudio realizado en población China, en el que se evaluaron los niveles urinarios de TWEAK como marcador de actividad en nefritis lúpica en 46 pacientes con LES (12 sin actividad renal y 34 con actividad renal); se observaron los niveles urinarios significativamente más elevados en pacientes con nefritis lúpica activa (27). Con base en estos estudios podemos concluir que hasta ahora desconcía la posible participación de TWEAK como biomarcador urinario en otras glomerulopatías y los resultados hasta ahora se limitaban a pacientes con nefropatía lúpica en poblaciones muy específicas (población asiática, nefritis lúpica no catalogada como grave) y en donde las cifras de TWEAK pudieran haber sido modificadas ya que algunos de los pacientes analizados en los estudios publicados habían recibido algún tipo de esquema de inmunosupresor establecido.

En población mexicana se desconoce el comportamiento de TWEAK como biomarcador urinario de nefritis lúpica. Además desconocíamos hallazgos que podrían encontrarse tanto en población sana como con otras glomerulopatías, objetivos que nos planeamos y para lo cual diseñamos nuestro trabajo.

En nuestro estudio evaluamos los niveles urinarios de TWEAK en 44 pacientes; 11 con NL corroborada por Biopsia renal, 11 con LES sin actividad renal, 11 con otras glomerulopatías y controles sanos. Observamos que el grupo con NL, presentó una mayor concentración de TWEAK en orina con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.007$); sin embargo, en el grupo con otras glomerulopatías se observa que las alteraciones glomerulares por sí mismas incrementan los niveles urinarios de TWEAK, con diferencias estadísticamente significativas con los controles sanos y pacientes con LES sin actividad renal ($p= 0.012$, $p=0.030$ respectivamente); sin embargo cuando se comparó con el grupo con NL se observaron niveles urinarios de TWEAK significativamente más elevados.

A diferencia de los estudios previos (27, 29) en los que se ha evaluado la capacidad de los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de actividad lúpica renal; nosotros comparamos los niveles urinarios de TWEAK con pacientes con otras afecciones glomerulares en cuya fisiopatología pudieran estar involucrados eventos similares a los presentados por pacientes con NL. Nuestros resultados evidencian que los niveles urinarios de TWEAK son una característica específica de pacientes con NL y no en general en pacientes con LES ($p= 0.001$). Cabe mencionar que no encontramos diferencias estadísticas significativas entre los niveles urinarios de TWEAK en pacientes con LES sin actividad renal y controles sanos ($p=0.567$).

Los marcadores clínicos disponibles para evaluar pacientes con nefritis lúpica se pueden englobar en la escala SLEDAI (índice de actividad en LES) en la que se establecen cuatro parámetros de afección renal; obteniendo en estos un puntaje máximo de 16; sin embargo la ausencia de estos parámetros no excluye la presencia de nefritis lúpica y el puntaje se establece en general como reflejo de la actividad sistémica; por lo que evaluamos la relación entre el puntaje de SLEDAI en general y los niveles urinarios de TWEAK, con la finalidad de determinar si la actividad sistémica en general se relaciona con incremento en los niveles urinarios del biomarcador o solo es un reflejo de nefritis lúpica.

Al analizar los niveles urinarios de TWEAK de acuerdo con el índice de actividad de LES (SLEDAI), el cual fue dividido en tres parámetros: 1) sin actividad, 2) actividad moderada y 3) actividad grave, se observó que a mayor puntaje de SLEDAI se correlacionó con mayores niveles urinarios de TWEAK con diferencias estadísticas significativas entre los grupos ($p=0.04$); Aunado a lo anterior encontramos una correlación moderada positiva entre el puntaje de SLEDAI y los niveles urinarios de TWEAK ($r=0.595$, $p=0.03$); esto

podiera corresponder a lo previamente establecido; el índice de actividad de LES (SLEDAI) es un reflejo de la actividad sistémica y no propiamente de la actividad renal. Para corresponder a esto se realizó un sub análisis en el que solo se incluyó a pacientes con actividad moderada en ambos grupos, observando que los pacientes con Nefritis lúpica tienen niveles urinarios de TWEAK más elevados en comparación con pacientes con LES sin actividad renal con mismo índice de actividad por LES (SLEDAI > 3); 12.8 ± 8.33 pg. /mg Cr vs 2.6 ± 1.8 pg. / mg Cr respectivamente ($p=0.031$); lo cual podría indicar que la presencia de nefritis y no la actividad sistémica general se asocian con la elevación de los niveles urinarios de TWEAK.

Con los respecto a los parámetros bioquímicos que reflejan actividad renal por LES, se evaluó los niveles séricos de urea, creatinina C3 y C4, así como los niveles de proteinuria en orina de 24 horas; y su correlación con los niveles urinarios de TWEAK encontrando: una correlación negativa moderada entre los niveles séricos de c3 y niveles urinarios de TWEAK ($r=-0.527$, $p<0.001$), correlación negativa débil entre los niveles séricos de c4 y niveles urinarios de TWEAK ($r=-0.324$, $p=.032$), correlación aunque débil estadísticamente significativa. Así mismo la correlación de los niveles de creatinina sérica y los niveles urinarios de TWEAK, y luego con las cifras de proteinuria de 24 horas mostraron resultados no estadísticos significativos ($r=-0.151$, $p =0.328$ y $r=0.347$, $p=0.002$, respectivamente). Con respecto a los niveles de urea sérica, no se encontraron correlación con los niveles urinarios de TWEAK ($r=-0.026$, $p=.865$); estos hallazgos son similares a lo reportado previamente en la literatura (29,30) los marcadores bioquímicos convencionales en general tienen una correlación moderada con la presencia de nefritis lúpica.

Para evaluar la capacidad de los niveles urinarios de TWEAK como biomarcador de nefritis lúpica; se estableció como punto de corte 5.9 pg/mg Cr, obtenida mediante una curva ROC mostrando una sensibilidad de 72 % y especificidad de 90 %, con un área bajo la curva de 0.81 (IC 0.6539-0.982); con esto se obtuvo un valor predictivo positivo y negativo en 0.72 y 0.90 respectivamente, en tanto, la razón de verosimilitud positiva fue de 72 % y la razón de verosimilitud negativa de 32 %. Considerando lo anterior, podemos definir que los niveles urinarios de TWEAK constituyen un biomarcador adecuado para el diagnóstico de nefritis lúpica con valores de sensibilidad y especificidad superiores con respecto a los parámetros tradicionalmente establecidos: niveles de c3, c4, anticuerpos antinucleares tienen *sensibilidad del 49-79% y especificidad del 51-74%*. (29)

Con respecto a los hallazgos histológicos no evidenciamos correlación de los niveles urinarios de TWEAK con el índice de actividad y cronicidad ($r = -0.190$, $p = 0.575$, $r = 0.029$, $p = 0.930$, respectivamente), por lo que a diferencia de los estudios previos en los que se demuestra que los niveles urinarios de TWEAK tienen correlación significativamente positiva con el índice de actividad glomerular e intersticial ($r = 0.825$ $p < 0.01$) (27,29). Esta diferencia con los estudios publicados, nosotros pensamos que podrían deberse a que en nuestro estudio no se compararon los valores de TWEAK con hallazgos histológicos específicos de actividad renal (características glomerulares e intersticiales) y solo consideramos una correlación con un puntaje general de los índices de actividad y cronicidad se establecidos.

Las limitaciones observadas en nuestro estudio son las siguientes: consideramos el tamaño de la muestra limitado lo cual podría no representar a la población con LES en México, sería conveniente, para establecer correlación con el índice de actividad y cronicidad histológica realizar la comparación con pacientes con lesiones crónicas avanzadas, cuya biopsia se realice por protocolo durante el seguimiento de estos pacientes, además de emplear una escala clínica con puntos de corte establecidos para cada sistema (BILAG) cuyo desempeño en pacientes con actividad renal pudiera ser de mayor utilidad.

XIII. Conclusión

La afección renal del lupus eritematoso sistémico es una complicación grave y común con impacto directo en la sobrevida del paciente; se caracteriza por tener curso variable con presencia de remisión y recaídas por lo que se requiere un seguimiento constante con implicaciones en la sobrevida y modificaciones constantes del tratamiento. La evaluación de la actividad de lupus eritematoso sistémico está basada en aspectos clínicos, parámetros bioquímicos y marcadores inmunológicos, en la actualidad no existe un biomarcador específico no invasivo para definir la actividad renal por lupus. Por este motivo la biopsia renal se considera el estándar de oro para evaluar el daño renal y la actividad de la enfermedad.

En nuestro estudio se observa que los niveles urinarios de TWEAK pueden distinguir adecuadamente entre pacientes con LES la presencia de nefritis lúpica con sensibilidad del 72 % y especificidad del 90 % superior al desempeño de los marcadores convencionales.

Observamos que en pacientes con otras glomerulopatías se elevan los niveles urinarios de TWEAK con respecto a la población sana, pudiendo ser un reflejo de la fisiopatología implicada en pacientes con LES, se requiere aun evaluaciones posteriores que pudieran elucidar su desempeño en otras glomerulopatías con vías inmunológicas similares. Si bien no demostramos correlación con el índice de actividad histológico pudiera relacionarse con lo imitado de la muestra; la utilidad de este biomarcador pudiera considerarse en el seguimiento de pacientes con LES durante la evaluación de respuesta a tratamiento así como posibles recaídas, en el diagnóstico en condiciones en las que este contraindicada la biopsia renal (embarazadas, trastornos de la coagulación, población pediátrica) y un área en la que representa un particular interés es en población catalogada como lupus seronegativo patología en la que no existen criterios diagnósticos establecidos, pronóstico y tratamiento incierto; de encontrarse elevados pudiera evaluarse el tratamiento con fármacos dirigidos a esta vía de señalización que pudieran modificar el pronóstico. La vía de señalización de TWEAK representa un reto diagnóstico y terapéutico actual en la evaluación de pacientes con LES.

XIV. Cronograma de actividades

Actividades	10-2013	11-2013	12-2013	01-2014	02-2014	03-14	04-2014 a 04-2015	05-2015	06-2015	07-2015
Diseño del proyecto	x	x	x	X						
Presentación ante comités							X			
Evaluación clínica/Marcadores serológicos								x		
Recolección de datos								x		
Análisis de datos								x	x	
Resultados										x

XV. Referencias

1. Maciej L, Hans J. the pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:1357-1366.
2. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009; 18: 465–473.
3. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11: 152–160.
4. Seligman VA, Lum RF, Olson JL et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112: 726–729.
5. Ward MM. Changes in the incidence of end stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. *J Rheumatol* 2009; 36: 63–67.
6. Adler M, Chambers S, Edwards C et al. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1144–1147.
7. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarelos A, Alarcón-Segovia D. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:1–17.
8. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, Bastian HM, Friedman AW, Reveille JD; LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2797–2806
9. Hernández M, Alarcón GS, Calvo-Alen J, Andrade R, McGwin G Jr, Vila LM, Reveille JD; LUMINA Study Group. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007; 15:576–584

10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:625–39.
11. Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, Wallace W, Daikh D, Fitzgerald D, Karpouzas G, Merrill J, Wallace J, Yazdany Y, Grossman D. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 797-808.
12. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71:491–5.
13. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:702–7.
14. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 221–232.
15. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895.
16. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732–742.
17. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083–2089.
18. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:968-75.
19. Henderson L, Masson P, Craig J, Roberts M, Flanc R, Strippoli G, Webster A. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012; 61: 74-87.
20. 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; 16:1076-84.

21. Sinclair A, Appel G, Dooley M. Mycophenolate mofetil is induction and maintenance therapy for lupus Nephritis: a rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus management Study (ALMS). *Lupus*. 2007; 16 (12): 972-980.
22. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, Sanchez-Guerrero J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: The ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:128–140.
23. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne D. mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 710-715.
24. J. A. Winkles, “The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting,” *Nat Rev Drug Discovery*, 2008; 7: 411-425.
25. A.B. Sanz, A. Ortiz, P. Justo et al., “The cytokine TWEAK modulates renal tubulointerstitial inflammation,” *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 695-703.
26. H. X. Gao, S. R. Campbell, L. C. Burkly et al., “TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells,” *Cytokine*. 2009; 46: 24-35.
27. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L, Xiangqing X, Shuguang Y, Fuyou L. Urinary TWEAK Level as a Marker of Lupus Nephritis Activity in 46 Cases. *Journal of Biomedicine Biotechnology*. 2012; 10: 1-7.
28. Schwartz N, Su L, Burkly LC, Mackay M, Aranow C, Kollaros M, Michaelson J, Rovin B, Putterman C. urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimm* 2006; 27:242-250.
29. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly L, Collins C, Blanco I, Su L, Hojaili B, Mackay M, Aranow C, Stohl W, Rovin B, Michaelson J, Putterman C. Urinary TWEAK as biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 9:1-10.
30. Brunner H, Bennet M, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani A, Witte D, Rovin B, Devarajan P. non-invasive renal protein biomarkers are associated with histological features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2687-2697).
31. Michaelson J, Wisniacki N, Burkly L, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: A bench-to bedside review. *J Autoimmun*. 2012; 39(3): 130-142.

XV.- Anexos

XV.I. Índice de actividad de la actividad LES (SLEDAI)

Puntaje	Calificación (ausente/presente)	Características
8		Convulsiones
8		Psicosis
8		Síndrome cerebral orgánico
8		Alteraciones visuales
8		Desorden nervios craneales
8		Cefalea
8		EVC
8		Vasculitis
4		Artritis
4		Miositis
4		Cilindros urinarios
4		Hematuria
4		Proteinuria
4		Piuria
2		Rash de reciente inicio
2		Alopecia
2		Úlceras mucocutáneas
2		Pleuritis
2		Pericarditis
2		Complemento bajo
2		Incremento en los niveles de DNA
1		Fiebre
1		Trombocitopenia
1		Linfopenia
Puntaje total=		

XV.II Indicaciones de biopsia renal en pacientes con LES

Proteinuria > a .5g en orina de 24 horas

Cociente proteinuria/creatinina en muestra matutina > .5

Cociente > a .5 en orina de 24 horas

Sedimento activo: microhematuria, leucocituria, cilindruria.

Deterioro inexplicable de la función renal.

Nefrología 2012; 32(Suppl.1):1-35

XV.III. Clasificación histológica nefritis lúpica ISN/RNP

Descripción histológica

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial; hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

Clase IV. Nefritis lúpica difusa; lesiones en > 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.

Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando > 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando > 50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV.

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

XV.IV Índice de actividad de la biopsia renal

CARACTERÍSTICAS

Lesiones activas (A)

- Glomerulares

1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares
2. Cariorrhexis y necrosis fibrinoide
3. Semilunas celulares
4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopia óptica)
5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular

- Túbulo-intersticiales

1. Infiltración células mononucleares

Lesiones crónicas (B)

- Glomerulares

1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global)
2. Semilunas celulares

- Túbulo-intersticiales

1. Fibrosis intersticial
2. Atrofia tubular

(A) Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas

. Máxima puntuación: 24.

(A) Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

XV.V. hoja de recolección de datos

Variables	parámetro
Edad	
Sexo	
Tiempo de diagnostico	
Proteinuria	
Puntaje SLEDAI	
Niveles de complemento	
Niveles de Anticuerpos	
Niveles urinarios de TWEAK	
Sedimento urinario (activo/no activo)	
Diagnostico histológico	
Índice de actividad	
Índice de cronicidad	
FIAT	

XIV.VI. consentimiento informado

Página 1 de 5

“Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como un biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal”.

Investigador principal: Dr. Rafael Valdez Ortiz

Sede donde se realizará el Estudio: servicio de nefrología unidad 105B, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga O.D

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Justificación del estudio.

El lupus eritematosos sistémico es una enfermedad sistémica (afecta a múltiples órganos), crónica (dura muchos años), autoinmune (se debe a la generación de defensas o anticuerpos contra sus propios órganos); La enfermedad del riñón por lupus eritematoso sistémico es una complicación grave y común con impacto directo en la supervivencia del paciente; disminuye la supervivencia del enfermo a pesar de tener un tratamiento adecuado.

La enfermedad del riñón por lupus tiene un curso variable; con periodos en los que la enfermedad se encuentra activa y periodos en los que la enfermedad no se manifiesta por lo que requiere una valoración constante.

“Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como un biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal”.

La evaluación de los pacientes con enfermedad del riñón por lupus es mediante laboratorios y manifestaciones clínicas.

Actualmente no hay una prueba de laboratorio específica que no genere riesgos al paciente para evaluar la afección del riñón por lupus.

Hasta el momento el único estudio para saber el grado de enfermedad del riñón por lupus es la biopsia renal.

El presente estudio pretende evaluar una prueba para saber el grado de daño renal por lupus, analizando una muestra de orina.

Objetivo

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos evaluar si una prueba de laboratorio analizando una muestra de orina puede demostrar enfermedad del riñón en pacientes con lupus eritematoso sistémico que son sometidos a biopsia renal. Sin generar un riesgo para el paciente durante la evaluación y el seguimiento del tratamiento.

Beneficios Del Estudio

Con este estudio se conocerá de manera clara si usted tiene enfermedad del riñón por lupus eritematoso sistémico. Este estudio permitirá que en un futuro a otros pacientes beneficiarse del conocimiento obtenido.

Procedimientos Del Estudio

El estudio requiere la evaluación de tres grupos de pacientes

“Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como un biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal”.

Primer grupo: pacientes con enfermedad del riñón por lupus que requirieron para su tratamiento y diagnóstico biopsia del riñón percutánea con aguja metálica guiado por ultrasonido

Actualmente solo podemos evaluar la enfermedad del riñón por lupus mediante biopsia del riñón y no contamos con otra alternativa para el diagnóstico y tratamiento adecuado.

Segundo grupo: pacientes con enfermedades del riñón diferentes al lupus que requirieron para su tratamiento y diagnóstico biopsia del riñón percutánea con aguja metálica guiado por ultrasonido.

Tercer grupo: pacientes sanos, sin antecedentes de enfermedades del riñón o de algún otro órgano. A este grupo de pacientes no se le realizara ni se requiere biopsia del riñón.

Cabe mencionar que la biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido en tiempo real no es una intervencion que se origine de este protocolo de estudio, esta decisión se basara en base a la enfermedad del riñón que presente por lo que usted cubrirá el costo correspondiente a la biopsia y estudio de patología de acuerdo al nivel socioeconómico realizado por trabajo social del Hospital General de México.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se tomaran estudios de laboratorio de sangre necesarios para evaluar la enfermedad del riñón y se realizara una prueba de laboratorio de orina la cual no tendrá costo para usted ni riesgo alguno; estos estudios se realizaran en una sola ocasión.

Se tomaran en una sola determinación muestra de sangre aproximadamente 10 ml (1 cucharada) **y una muestra de orina** 15 ml (1 cucharada y ½ de la primera muestra de orina) necesarios para evaluar la enfermedad del riñón, **estos estudios no tendrán**

“Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como un biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal”.

costo para usted; los posibles riesgos de la toma de sangre son sangrado en el sitio donde se obtiene la muestra, colección de sangre (hematoma); estos se resuelven de manera espontánea sin requerir un manejo posterior, la recolección de orina no tiene ningún riesgo.

Aclaraciones

La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador Responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. He explicado al Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

Acepto que he leído y conozco la normatividad basada en la declaración de **Helsinki** adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 y en el Reglamento de la **Ley General de Salud Mexicana en Materia de Investigación para la Salud**, para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ellas. En caso de alguna duda con respecto a la participación en este estudio puede acudir con la presidenta del comité

“Evaluación de los niveles urinarios de TWEAK como un biomarcador de la actividad lúpica renal en pacientes sometidos a biopsia renal”.

de ética en investigación Dra. Estela García Elvira al teléfono 27892000 extensión 1330 o con el investigador principal Dr. Rafael Valdez Ortiz jefe del servicio de nefrología al teléfono 2789200 extensión 1036, Dra. Fabiola Reyes Martínez residente del servicio de Nefrología al teléfono 5526563865.

Firma del participante: _____ Fecha: _____

Identificado con _____ Dirección: _____

Testigos

Nombre: _____ Fecha: _____ Identificado con: _____

Dirección: _____ Parentesco: _____

Nombre: _____ Fecha: _____ Identificado con: _____

Dirección: _____ Parentesco: _____