



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

TESIS

**"RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO EN LA FUNCION RENAL EN
PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA CLASES III Y IV
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA

DR JESUS EDUARDO AGUILERA VALLEJO

ASESOR

**DRA. PEREZ LÓPEZ MARÍA JUANA
DR. CAROLINA AGUILAR MARTINEZ**

CIUDAD DE MEXICO

2017





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 AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

DR J. EDUARDO AGUILERA VALLEJO

Residente de Tercer año de Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2016-3501-37

INDICE

| | |
|-------------------------|-------|
| ABSTRACT ESPAÑOL..... | 3 |
| ABSTRACT INGLES..... | 4 |
| INTRODUCCION..... | 5-11 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 12 |
| RESULTADOS..... | 13-18 |
| DISCUSION..... | 19-20 |
| CONCLUSION..... | 21 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 22-24 |
| ANEXOS..... | 25-26 |

RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO EN LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA CLASES III Y IV

EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA

ABSTRACT

RESUMEN

La nefropatía lúpica afecta a más del 50% de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico (LES), la intención de este trabajo describir la experiencia obtenida en el departamento de Nefrología en cuanto al diagnóstico y tratamiento inicial, así como sus resultados.

MATERIAL Y METODOS Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo y abierto, donde se incluirán a 77 pacientes derechohabientes con expediente clínico completo, que cuenten con criterio diagnóstico de LES y de nefropatía lúpica determinada por biopsia renal. Se hará un análisis de parámetros clínicos, bioquímicos e histopatológicos y de respuesta a tratamiento inicial.

RESULTADOS Se encontraron 77 pacientes, 67% pertenecientes al sexo femenino, 74% con diagnóstico de clase IV de Nefritis lúpica ISN/RPS, 74% fueron tratados con agente alquilante y el resto con tratamientos de 2da línea, con una respuesta del 61.04% del cual el 48.93% correspondió a una respuesta completa y 52.07% a una respuesta parcial.

CONCLUSIONES No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta a tratamiento a los 6 meses entre los diferentes tratamientos. No hay un tratamiento ideal que tenga la mejor respuesta de forma rápida, por lo que aún es territorio meritorio de estudio y sujeto a propuestas de nuevos tratamientos farmacológicos o de otra índole.

Palabras clave: *nefritis lúpica, LES, tratamiento LES, respuesta a tratamiento*

**"INITIAL RESPONSE TO TREATMENT IN RENAL FUNCTION IN PATIENTS
WITH LUPUS NEPHRITIS CLASS III AND IV NEPHROLOGY EXPERIENCE AT
CMN LA RAZA"**

Dr. Ma. Juana López Pérez, UMAE CMN La Raza Medical, IMSS

Dr. J.Eduardo Aguilera Vallejo, medical resident Nephrology UMAE CMN La Raza,
IMSS

Key words: *lupus nephritis, SLE, SLE treatment, treatment response SLE*

SUMMARY

Lupus kidney disease affects more than 50% of patients with diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE), conditioning increased morbidity and mortality, the National Medical Center La Raza, being a center of concentration and having the specialties of Nephrology and Rheumatology, the disease becomes a much more common entity in this environment that requires attention owing to the fact that multiple clinical presentations can occur; it is the intention of this paper to describe the experience gained in the department of Nephrology in diagnosis and treatment as well as their results to determine the response to initial treatment at 6 months.

MATERIALS AND METHODS An observational, retrospective, longitudinal, descriptive and open study where 77 patients beneficiaries will be examined by their full medical record, with the diagnostic criteria for SLE and lupus nephritis determined by renal biopsy. An analysis of clinical, biochemical and histopathological criteria as well as the response to initial treatment will be studied.

RESULTS 77 patients, 67% being females, 74% diagnosed with class IV lupus nephritis ISN / RPS, 74% were treated with alkylating agent and the rest with 2nd line treatment, with a response to treatment at 61.04%, of which, 48.93% complete response and a 52.07% corresponded to a partial response.

CONCLUSIONS no statistical difference was found in the response rate to treatment at 6 months between the different treatments. There is no ideal treatment that has the best response quickly, so it is still subject worthy of study and to proposals for new pharmacological treatments or treatments of other kind.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de carácter autoinmune, sistémica, con una gran heterogeneidad epidemiológica, clínica e inmunológica. Su etiología es desconocida; sin embargo, los factores genéticos y una respuesta inmunitaria anormal probablemente interactúan para producir la enfermedad. El principal mecanismo de la lesión tisular parece ser el depósito de inmunocomplejos circulantes, también estarían implicados otros mecanismos como los anticuerpos anti-tisulares y la formación de inmunocomplejos in situ. Al ser una enfermedad sistémica, múltiples son los órganos y/o aparatos que puede comprometer, entre los más afectados están: las articulaciones, los riñones, las superficies serosas y las paredes vasculares (1). La afección renal es una complicación frecuente en esta enfermedad, se presenta desde un 66 hasta el 90% en algún momento de su evolución y tiene una importante influencia en el pronóstico de la misma aumentando la morbimortalidad de los pacientes que la padecen (2).

En LES el riñón sufre un daño inflamatorio que ocasiona la pérdida de su función y puede conducir a una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Pero no todas las formas de afectación renal evolucionan irremediablemente a esta insuficiencia. Si bien es cierto que la evolución de la afección renal en el LES suele ser difícil de predecir, existen factores de tipo demográficos, clínicos, inmunológicos e histopatológicos que tratan de estimar el pronóstico de la nefropatía lúpica (3).

Los principales factores descritos son: 1.- *Indicadores histológicos* (biopsia renal): la glomerulonefritis proliferativa difusa o clase IV de la OMS, en la mayoría de los casos evoluciona a IRCT. 2.- *Índices de cronicidad o de actividad lúpica elevados*. 3.- *Cifras de creatinina iniciales elevadas*: mayores de 2,0 mg/dl. Se estima que entre el 5% y el 25% de los casos evolucionan a insuficiencia renal a los 5 años. Los pacientes con cifras de creatinina menores a 2 mg/dl e índices bajos de cronicidad, posiblemente diagnosticados o tratados más tempranamente, tienen mayor probabilidad de conservar la función renal a largo plazo. Se ha evaluado el depósito glomerular del factor C4 del complemento como marcador de actividad

nefrítica lúpica elevada y como indicador pronóstico, pero los estudios recientes revelan que solo sería un marcador de activación del complemento in situ (4).

La presencia de depósitos subendoteliales en capilares glomerulares es crucial en la inducción de daño severo y se correlacionan con las lesiones proliferativas endocapilares, la necrosis, cariorrexis y proliferación extracapilar. La enfermedad renal es una de las causas más frecuentes de muerte en LES y es una de las alteraciones que más atención debe recibir por parte del grupo tratante (5).

Las manifestaciones renales son también muy variables, desde hematuria o proteinuria asintomática hasta falla renal rápidamente progresiva y daño renal terminal. En algunos casos se presenta como un síndrome nefrótico (en hasta el 65% de pacientes con nefritis lúpica) y en otros como un síndrome nefrítico. La insuficiencia renal es un modo de presentación clínica, relativamente frecuente, puede deberse a una glomerulonefritis (GN) o a daño túbulo-intersticial agudo, en estos casos es potencialmente reversible (7). La enfermedad renal es, en ocasiones, la manifestación inicial del LES, e incluso puede preceder por mucho tiempo la afectación de otros órganos o sistemas, no pudiéndose diagnosticar el LES hasta que esto suceda (8). Cuando los hallazgos clínicos son hematuria y proteinuria leves, las lesiones renales suelen ser mesangiales (clases I ó II), cuando hay síndrome nefrítico con algún grado de falla renal aguda o rápidamente progresiva suele haber lesiones glomerulares activas (clases III y IV [A]), cuando se presenta como un síndrome nefrótico puro es frecuente encontrar lesiones glomerulares de tipo GN membranosa (clase V), y cuando hay falla renal crónica esperamos alteraciones esclerosantes avanzadas (9). Sin embargo, nuevamente, la presentación clínica e histopatológica es muy heterogénea y los hallazgos clínicos y de laboratorio no permiten predecir con certeza el tipo y grado de lesiones (3).

El pronóstico de NL ha sido estudiado de forma retrospectiva con respecto a su presentación, tanto inicial como tardía. Probablemente existe una asociación entre el pronóstico de la enfermedad, el tiempo de presentación y la respuesta a tratamiento, si debuta con afección renal o ya contaba con el diagnóstico y se manifiesta después, siendo peor para el segundo grupo (13).

En el estudio de Lupus (2013) 22, 810–818, 89 pacientes revisados de 1968 – 1990, donde se obtuvieron resultados a 20 años, se encontró que la mayoría contaba con clase proliferativa, 40% con disfunción renal, 60% síndrome nefrótico, 92% con una supervivencia a 20 años y 83% vivos al momento del estudio con riñones funcionales, 10% ERCT. No se encontró asociación entre la clase histológica y la supervivencia renal. Se concluyó que el diagnóstico y tratamiento oportuno son más importantes en el pronóstico de la enfermedad.

En la cohorte GLADEL (Grupo Latinoamericano para el estudio del Lupus), el 51,7% de los pacientes presentaron NL. En esta cohorte, el 58,3% de los pacientes lúpicos mestizos, el 58,3% de los afro-latinoamericanos y el 43,6% de los blancos sufrieron NL en algún momento de su evolución (14). Entre el 10 y el 25% de los pacientes con LES progresan a insuficiencia renal crónica (IRC). Las formas proliferativas de NL (tipos III, IV y V asociada a las formas III o IV) son las más comunes y graves y pueden llevar a nefropatía terminal. Los niveles basales de creatinina y proteinuria, la presencia de hipertensión arterial (HTA), los anticuerpos anti-ADN, los niveles bajos de C3 y C4, los altos índices de actividad y cronicidad, la raza hispana y afroamericana se han identificado como factores de mal pronóstico a largo plazo en los pacientes con NL proliferativa. Entre los predictores de pobres resultados renales a corto plazo (6-24 meses), se han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), complemento sérico bajo, edad de presentación (niños, adolescentes y ancianos), trombocitopenia e hipoalbuminemia. Histológicamente, los depósitos sub-endoteliales son el predictor más fuerte, ya que la persistencia en la cantidad de depósitos sub-endoteliales correlaciona con el deterioro de la función renal (13).

Los pacientes con NL pueden presentar complicaciones asociadas con anticuerpos antifosfolípidos como: trombosis de la vena renal, de la arteria renal, de los capilares glomerulares con o sin falla renal y una microangiopatía trombótica. Un 20 a 50% de los pacientes con LES presentan hallazgos anormales en el examen general de orina o en la función renal en el curso temprano de la enfermedad, mientras que un 60% de los adultos y 80% de los niños desarrollan

enfermedad clínica posteriormente. La proteinuria es el hallazgo dominante en la NL y está presente en casi todos los pacientes y con frecuencia progresa a síndrome nefrótico, el cual se presenta entre el 29% y el 65% de los casos de NL. La proteinuria en rango nefrótico se presenta en dos tercios de los pacientes con glomerulonefritis membranosa, en 50% con glomerulonefritis proliferativa difusa, en 25% a 30% con glomerulonefritis proliferativa focal y es extremadamente rara en NL mesangial; en este caso, si hay proteinuria en rango nefrótico se debe pensar en la presencia concomitante de una enfermedad de cambios mínimos. La hematuria microscópica persistente es frecuente y se puede encontrar entre un 32% y un 80%, y nunca se presenta como una manifestación aislada; la hematuria macroscópica es rara (1 a 2%) y se ha descrito en lupus pediátrico (15).

El establecimiento del diagnóstico por biopsia renal es crucial para las clases proliferativas, ya que establecerán mediante índices conocidos por las sociedades internacionales, principalmente la más usada de la *International Society of Nephrology/World Health Organization* (ver Anexo 1), datos de cronicidad y de actividad, que tienen además un implicación pronóstica y de respuesta a tratamiento inicial.

La hipertensión arterial se presenta en el 15% a 50% de los pacientes con NL. La hipertensión arterial es más común en aquellos que presentan formas más severas de NL (clase IV, 55%). La hipertensión acelerada es rara y la retinopatía es generalmente leve; sin embargo, en presencia de retinopatía se debe descartar compromiso del sistema nervioso central.

El tratamiento actual de la NL incluye una fase de inducción a la remisión con dosis altas de esteroides asociadas a pulsos de ciclofosfamida (CFM) o a micofenolato mofetil (MMF) y una fase de mantenimiento con dosis bajas de esteroides asociadas a CFM trimestral, MMF o azatioprina (AZA). La falla en el logro de remisión parcial o completa a los 6 meses se asocia a mal pronóstico a largo plazo e implica un mayor uso de inmunosupresores. El deterioro de la función renal se define como una elevación de creatinina superior al 25% y la afección renal en NL como se definió en párrafos previos, está asociada a la

presencia de leuco-eritrocituria, proteinuria superior a 500 mg en 24 hs, junto con elevación de Creatinina. Pocos estudios evalúan el impacto de la respuesta renal temprana de la NL y en el pronóstico a largo plazo; la creatinina basal, la proteinuria en rango nefrótico, los altos índices de cronicidad y actividad, la hipocomplementemia y los altos títulos de anticuerpos anti-ADN son factores de mal pronóstico, mientras que la normalización de la creatinina en las primeras 48 semanas y la disminución de la proteinuria en las primeras 52 semanas son marcadores de buen pronóstico. La normalización de la creatinina y la disminución de la proteinuria a menos de 1 g en 24 h fueron predictores independientes de buen pronóstico a largo plazo en el EuroLupus Nephritis Trial (14).

La presencia de afección renal en el curso clínico de LES es considerada un factor que influye de manera adversa en la morbimortalidad de la enfermedad. El curso de la NL es difícil de predecir por diversas razones, que incluyen la heterogeneidad de su presentación clínica, diferentes criterios de clasificación, la incidencia de transformación histológica y los diferentes tratamientos empleados. El pronóstico renal no es el mismo en todos los grupos étnicos. La tendencia es claramente peor en afroamericanos y latinoamericanos, así como en los factores genéticos y socioeconómicos que parecen estar implicados. Los pacientes latinoamericanos con un nivel socioeconómico medio tuvieron mayor índice Systemic Lupus International Collaborating Clinic y los pacientes que murieron eran de bajo nivel socioeconómico. La pobreza es un factor de riesgo para la progresión de la NL proliferativa (15).

Diversos factores que influyen en el desenlace renal han sido descritos. Dentro de las variables demográficas se han reportado el lupus de inicio juvenil y en adultos jóvenes, encontrando que aquellos menores de 40 años tienen mayor número de exacerbaciones (16).

Las características histológicas asociadas a pobre pronóstico renal que han sido reportadas son el retraso entre la toma de la biopsia y el inicio de la nefritis, las formas proliferativas, membranosas, altos índices de actividad y cronicidad, que al relacionarse con la presencia de semi-lunas y micro-angiopatía trombótica

empeoran los resultados, lo que puede traducir un diagnóstico tardío, una presentación silente de la enfermedad, una transformación histológica, una localización de depósitos inmunes y una trombosis capilar. Las formas histológicas proliferativas de la NL tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento, quizá debido a que son tratados con mayor intensidad. Este grupo de pacientes se asocia a mayor tasa de recaídas e insuficiencia renal terminal. La remisión de la NL en los primeros 6 meses de tratamiento disminuye la necesidad de medicamentos potencialmente tóxicos y ha sido identificada por varios autores como predictor pronóstico.

En nuestra población de pacientes con factores de mal pronóstico, mestizos latinoamericanos, con creatinina basal mayor a 1,2 mg/dL en el 28,57% y con proteinuria nefrótica en el 38,09% de los casos, el logro de la remisión temprana es crucial para el pronóstico a largo plazo (17).

Nuestro centro médico es una unidad de concentración que cuenta con una gran cantidad de casos de índole inmunológica, entre ellos la Nefritis Lúpica.

En el estudio de Yuko et al.,(3) dividieron como diagnóstico temprano 2 visitas con el reumatólogo como temprana a la que tomo menos de 6 meses y tardía a la que tardo más de 6 meses en hacer el diagnostico. Le fue mejor al grupo con diagnóstico temprano, menos “flares”, menor índice de hospitalizaciones repercutiendo directamente en menor necesidad de consultas médicas, menor utilización de recursos de seguridad social.

En cuanto a la cuestión económica los costos que oscilan entre los 12,000 y 24,000 USD por paciente al año, con un promedio inicial de 19,178 USD en el primer año. El inicio temprano de tratamiento mejora el pronóstico en el largo plazo (9).

Del 60 al 90% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tendrá afección renal en el curso de su enfermedad, dado los altos costos que confiere el tratamiento y el aumento de la morbi-mortalidad de estos pacientes, es importante reportar la experiencia de nuestro servicio en relación a la respuesta inicial al tratamiento ya que contamos con protocolos de estudio y tratamiento completos.

No existen en nuestro país estudios publicados con cantidad de pacientes que se valoran en nuestro servicio.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, abierto, en el Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad. Se revisaron 77 expedientes de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y con afección renal establecida mediante biopsia renal con criterios de clasificación de ISN/RPS o antecedentes de afección renal en búsqueda de factores de mal pronóstico (*Indicadores histológicos* (biopsia renal)) 2.- *Índices de cronicidad o de actividad lúpica elevados*. 3.-*Cifras de creatinina iniciales elevadas*: mayores de 2,0 mg/dl) y valorar la respuesta a tratamiento inicial.

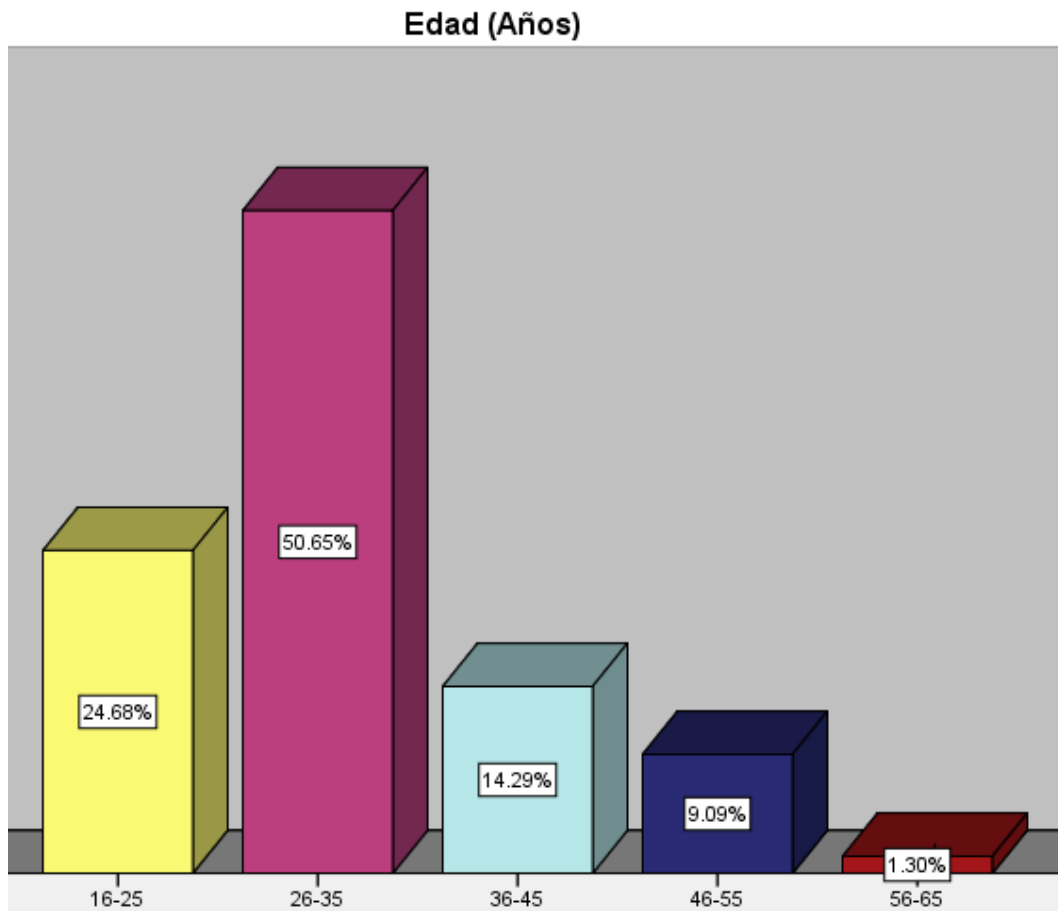
De cada expediente se buscó intencionadamente nombre, género, edad, valores de creatinina inicial, al inicio de tratamiento y a los 6 meses, albúmina, la presencia de afección a otros órganos, hematuria, síndrome nefrótico, hipertensión sistémica. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y con presencia de afección renal determinada por biopsia renal con diagnóstico clase III y IV, diagnóstico establecido de LES mediante escalas conocidas, ambos sexos, pacientes que recibieron tratamiento inicial en el servicio de nefrología. La información se obtuvo directamente del expediente clínico y sistema electrónico de laboratorios.

Se realizó análisis descriptivo y se determinarán las frecuencias simples y relativas para variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para variables escalares, los resultados se mostraran en tablas y gráficos. Se utilizará análisis estadístico SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se encontraron 77 pacientes que presentaban criterios de Lupus Eritematoso Sistémico por la ACR y nefropatía lúpica clase III, IV, y IV+V por biopsia renal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES establecido previamente pero que no presentaron manifestaciones renales inicialmente. Los resultados encontrados fueron: un predominio del sexo femenino (ver gráfico 3) en 87.01% (67), con una relación 6:1 mujer:hombres. El promedio de edad fue de 31.9 años (DS 9.25, ver tabla 1), mínima de 16 y máxima de 65 años. La actividad inmunológica fue el primer dato de actividad en el 98.7%, hematológica en el 70.13% y muco-cutánea en el 63.64% (ver gráfico 1). Los antecedentes heredofamiliares reumatológicos fueron negativos en 85.71% de los pacientes.

Gráfico 3



En lo que respecta a la actividad a nivel renal se encontró proteinuria en el 98.7%, hematuria en el 71.43%, síndrome nefrótico en 69.94% (ver gráfico 2) y sólo 5.19% de los pacientes presentaron un patrón rápidamente progresivo en la biopsia renal. La creatinina fue de 2.13 mg/dl, con una tasa de filtrado glomerular promedio de 52.78 ml/min/24 hs, la albúmina sérica inicial de 2.75 g/dL. El 74.03% tuvieron diagnóstico de Clase IV de ISN/RPS por biopsia renal siendo la más frecuente, 11.69% con clase III, IV+V 7.79% y la Clase III+V representó el resto. La hipertensión arterial sistémica se presentó en el 58.44% de los casos estudiados. Se estudió la respuesta a tratamiento inicial con 3 brazos del mismo identificados, esteroide + agente alquilante, esteroide + ácido micofenólico, una categoría especial de otros tratamientos donde se identificó el uso inicial de Rituximab, Plasmaferesis o una combinación de diferentes esquemas, el 65.94% se identificó con un tratamiento inicial con agente alquilante, 12.99% con esteroide y ácido micofenólico y 20.78% que recibieron tratamiento inicial con otros tratamientos diversos. Se identificó que el 1.3% de nuestra población inició tratamiento de sustitución de la función renal en cualquiera de sus modalidades de forma inicial, pero el 32.47% recibió terapia de sustitución a lo largo de su evolución (ver Gráfico 4), encontramos que la respuesta completa a los 6 meses de tratamiento fue del 28.87%, parcial del 31.7% y sin respuesta de 38.96%, lo que responde a nuestra pregunta de investigación y a nuestra hipótesis ya que el porcentaje de algún tipo de respuesta, ya se sea parcial o completa corresponde al 61.04%. El 37.66% de los pacientes evolucionó hacia algún grado del espectro de ERC estadiada por KDIGO (ver anexo).

TABLA 1. Estadísticos

| | | Edad (años) | Creatinina Inicial (mg/dL) | Albúmina sérica inicial | Tasa de filtrado glomerular (ml/min) |
|------------------------|----------|-----------------|----------------------------------|----------------------------|---|
| N | Válido | 77 | 77 | 77 | 77 |
| | Perdidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Media | | 31.90 | 2.1265 | 2.7543 | 52.7786 |
| Mediana | | 30.00 | 1.4400 | 2.7000 | 50.0000 |
| Moda | | 25 ^a | .90 | 3.40 | 5.00 ^a |
| Desviación estándar | | 9.925 | 1.99109 | .87236 | 36.06183 |
| Varianza | | 98.515 | 3.964 | .761 | 1300.456 |
| Mínimo | | 16 | .40 | .58 | .81 |
| Máximo | | 65 | 10.90 | 4.60 | 149.00 |

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Gráfico 1

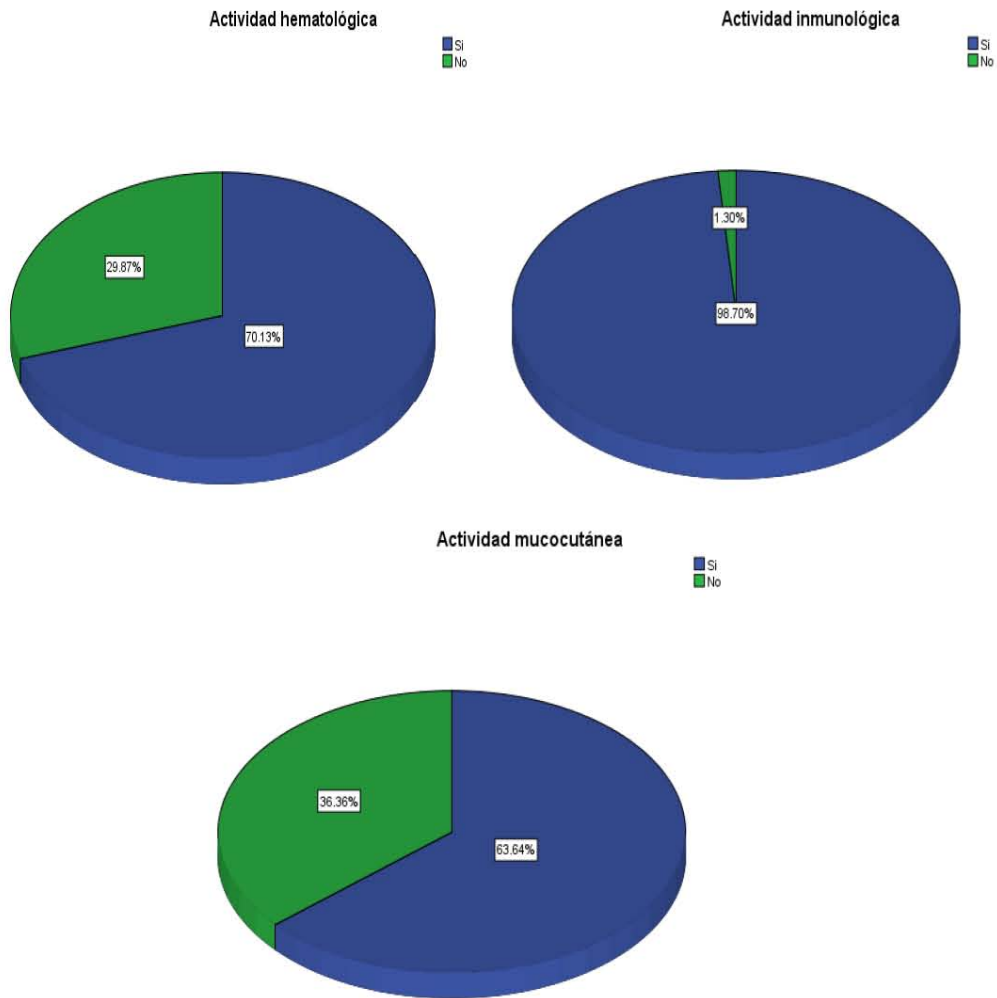


Gráfico 2

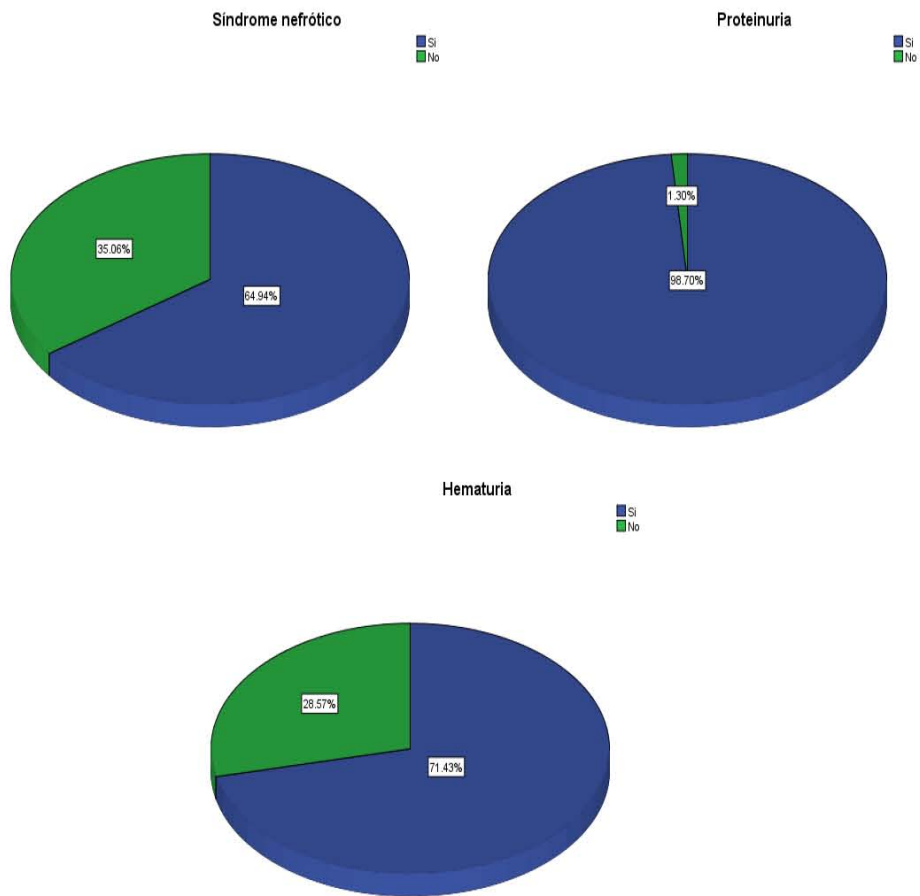
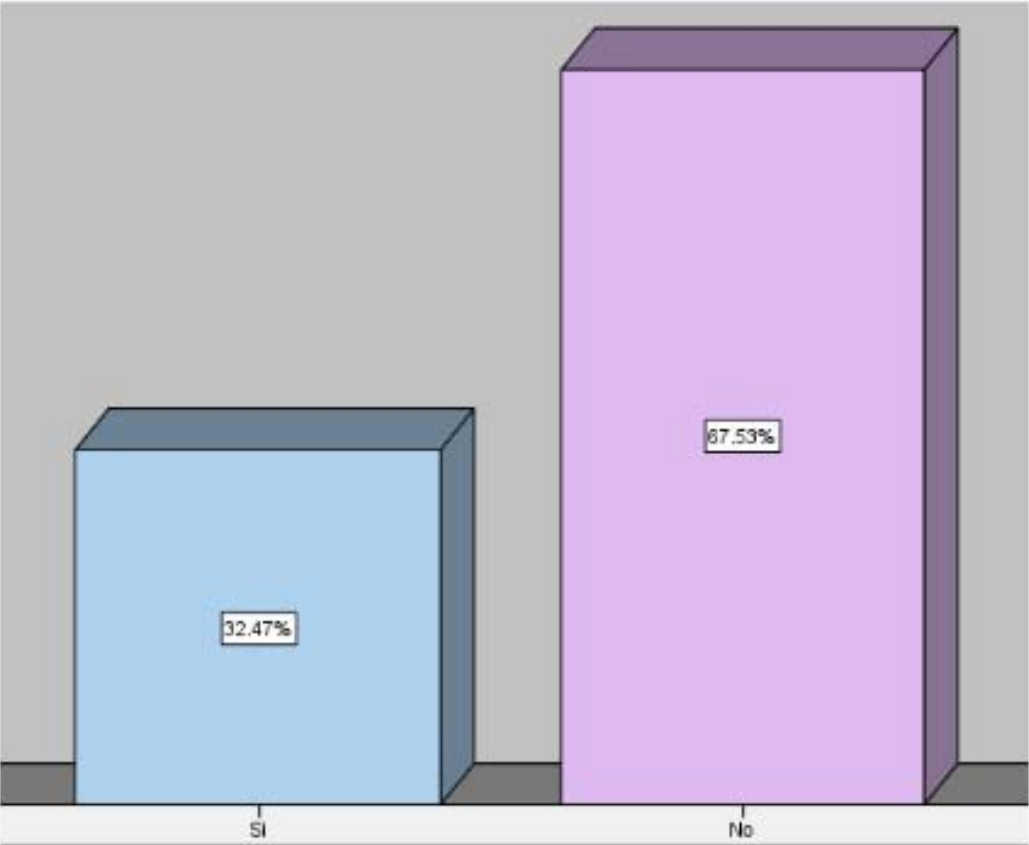


Gráfico 4

Tratamiento sustitutivo de la función renal



DISCUSION

Este estudio buscó encontrar la respuesta inmediata a tratamiento, a los 6 meses del inicio, dado que se tomaron en cuenta pacientes que tuvieron tratamientos previos no especificados podría haber significado un sesgo en la obtención de los resultados, así como el corto periodo de tiempo que se tomó en cuenta, dado que la mayoría de los estudios buscan establecer las respuestas con un tiempo que va entre los 24-44 meses, a veces con múltiples terapias o la misma con múltiples aplicaciones. En este contexto el principal agente farmacológico utilizado en nuestra institución, es la Ciclofosfamida en combinación con esteroides sistémicos tanto por vía intravenosa como por la vía oral. A nivel mundial es también el fármaco más utilizado, que a últimas fechas ha tenido una disputa frente a frente con el ácido micofenólico o micofenolato de mofetilo, los resultados cuando han sido comparados han sido variables, mostrando una inclinación hacia el uso de Micofenolato por su menor perfil tóxico y una aparente no inferioridad terapéutica versus Ciclofosfamida. En el estudio de Ginzler, et al (18), con un seguimiento a 24 semanas, establecen una mayor efectividad del Micofenolato para alcanzar la remisión en el corto tiempo, sin embargo sus resultados al igual que en nuestro estudio no son estadísticamente significativos como para marcar una tendencia de tratamiento o establecer un estándar del mismo. En el pequeño estudio de Wang, et al (19), se obtuvieron resultados similares al de Ginzler pero con una muestra mucho más pequeña, pero relevante se vuelve para nosotros que tuvieron respuestas en tercios. Ionadis et al (20), estudiaron un total de 85 pacientes con un seguimiento promedio de 36 meses evaluando la respuesta a tratamiento y la incidencia de las recidivas, encontraron que el 22% de los pacientes no tendrían ningún tipo de respuesta a los 2 años de tratamiento y que la remisión completa o parcial se presenta en un promedio de 10 meses. Todos estos resultados dejan aún muchas preguntas con respecto al tratamiento que se oferta y las opciones existentes y que la población a nuestro cargo no se comporta completamente distinto a la del resto del mundo, ya que nuestros resultados corresponden a lo visto en otras partes del mundo.

En cuanto a otros tratamientos utilizados, principalmente se ha considerado en mayor medida y ha sido estudiado el uso de anticuerpos quiméricos como el Rituximab, que ha obtenido resultados prometedores, sin embargo no ha logrado marcar una diferencia significativa con respecto al “estándar de tratamiento”, se ha usado como inducción pero el protocolo de tratamiento con éste aún está por determinarse, de diferentes estudios observacionales se ha visto eficiente tanto en las formas proliferativas como en la nefritis de tipo membranosa (21). En un estudio donde se evaluó la efectividad al largo plazo del Rituximab (6 a 12 meses) con resultados de biopsia obtenidos de forma temprana no encontraron una diferencia significativa en comparación con el estándar de tratamiento, obteniendo un porcentaje de respuesta similar, cercano al 70% (22). En otro estudio similar donde se hizo la comparativa del anti-CD20 con Ciclofosfamida, encontraron que el 38% tendría una respuesta completa, 32% parcial y 30% no tendrían respuesta a ninguno de los dos tratamientos (23), hechos que son relevantes también dado que esto podría hacer pensar que no hay una inferioridad de tratamiento, sin embargo comparativamente y por el perfil de efectos adversos, no ha logrado sustituir a los más utilizados y ha permanecido como una opción de tratamiento de rescate, en un pequeño estudio del Reino Unido donde se evaluaron 18 pacientes que habían recibido previamente tratamiento recomendado y no presentaron ningún tipo de respuesta, se aplicó Rituximab, tuvieron una respuesta 13 de 18 pacientes, 11 con respuesta completa y 2 con respuesta parcial, pero no se logró detener la progresión a enfermedad renal terminal y concluyeron que las formas severas pueden ser un dato de pobre respuesta a tratamiento (24), pero nuevamente encontramos en los distintos estudios que tiende a repetirse el patrón en tercios que encontramos en nuestra población estudiada y en la literatura reportada, incluso con otras líneas de tratamiento.

CONCLUSION

- a) No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta a tratamiento a los 6 meses entre los diferentes tratamientos
- b) Fue dominante el uso de agente alquilante en combinación con esteroide,
- c) No se descarta la posibilidad de un aumento de la tendencia de la respuesta completa o parcial en los meses o años posteriores al término del tratamiento inicial por nuestro servicio. Los hallazgos no son diferentes a lo reportado en la literatura mundial donde pese a que la muestra no es excesivamente grande, denota una tendencia igual hacia lo previamente reportado en otros estudios semejantes.
- d) Nuestra población tiene una respuesta prácticamente de tercios, donde un tercio responderá de forma completa, otro de forma parcial, otro no responderá, otro pasará por algún tipo de sustitución de la función renal y un tercio de estos pacientes con afección renal progresará hacia algún grado de Enfermedad Renal Crónica que eventualmente podría concluir en una terapia sustitutiva.
- e) Sera necesario conducir estudios con seguimiento mayor al tiempo establecido por nuestro estudio y determinar tanto las tasas de recaída como de mantenimiento de un estado adecuado de la función renal y de actividad de la enfermedad.
- f) Un posible sesgo en nuestro estudio es que no se tomaron en cuenta los índices de cronicidad y actividad reportados en la biopsia renal y solo la clase histológica reportada.
- g) Aún no hay un tratamiento ideal que tenga la mejor respuesta de forma rápida, por lo que aún es territorio meritorio de estudio y sujeto a propuestas de nuevos tratamientos farmacológicos o de otra índole.

BIBLIOGRAFIA

1. Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iorga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus*. 2013;22(1):99-105.
2. Lech M, Anders H. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1357-1366.
3. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, et al. Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatology*. 2009(3):293.
4. Yung S, Chan TM. Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis - the role of anti-dsDNA antibodies. *Front Immunol*. 2015;6:475-475.
5. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: The new horizon. *Nature Reviews Nephrology*. 2015(1):46.
6. Schwartzman-Morris, J., & Putterman, C. (2012). Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clinical & Developmental Immunology*, , 604892. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1019755291?accountid=26252>
7. Lee S, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*. 2011(12):718.
8. Carvalho JF, Nascimento AP, Testagrossa LA, Barros RT, Bonfa E. Male gender results in more severe lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2010(10):1311.
9. Jönsen A, Bengtsson AA, Hjalte F, Petersson IF, Willim M, Nived O. Total cost and cost predictors in systemic lupus erythematosus - 8-years follow-up of a swedish inception cohort. *Lupus*. 2015;24(12):1248-1256.

10. Oglesby A, Korves C, Laliberte F, et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2014(2):179.
11. Strand V, Chu AD. Measuring outcomes in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2011(4):455.
12. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):244-254.
13. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22(8):810-818.
14. Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Original: Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatología Clínica*. 2014;10:147-151.
15. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009;76(3):307-317 11p.
16. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara L, Saavedra M. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. (Spanish). *Reumatología Clínica* [serial on the Internet]. (2014, May), [cited May 17, 2016]; 10(3): 164-169. Available from: MedicLatina.
17. Miranda J, Jara L, Calleja C, Saavedra M, Bustamante R, Angeles U. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatología Clínica* [serial on the Internet]. (2009, Sep), [cited May 17, 2016]; 5(5): 209-213. Available from: MedicLatina.

18. Ginzler, Ellen M,M.D., M.P.H., Dooley, Mary Anne,M.D., M.P.H., Aranow C, M.D., et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219-28.
19. Wang J, Hu W, Xie H, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2007;16(9):707-12.
20. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000; 57(1):258-64.
21. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis - where do we stand? *Lupus* 2013 04;22(4):381-9.
22. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Long term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826–833
23. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, et al . Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: A clinical observational study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1751–1752
24. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013 05;22(6):574-82

ANEXO 1

Clasificación de la nefritis lúpica según *ISN/RPS* (2003)

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

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiperplasticidad 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^a: 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. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

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

^aProporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.

^bProporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

Lesiones activas y crónicas

Lesiones activas^a

- **Glomerulares**
 1. Hiperplasticidad 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
-

^aActividad: 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.

^bCronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: / /

NOMBRE: _____

| Puntuación | SLEDAI | Descriptor | Definición |
|-------------------------|--|----------------------------|---|
| 8 | | Convulsiones | De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos. |
| 8 | | Psicosis | Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir renal y fármacos. |
| 8 | | Síndrome orgánico-cerebral | Función mental alterada con falla de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos. |
| 8 | | Alteraciones visuales | Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos drolides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HVA, infección o fármacos. |
| 8 | | All Pares craneales | De reciente comienzo, motor o sensitivo. |
| 8 | | Cefalea lúpica | Grave, persistente, puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos. |
| 8 | | AVC | De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis. |
| 8 | | Vasculitis | Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos perungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis. |
| 4 | | Miositis | Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia. |
| 4 | | Artritis | Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios. |
| 4 | | Cilindros urinarios | Cilindros hemáticos o granulados. |
| 4 | | Hematuria | >1 hemáties/c. Excluir litiasis, infección u otras causas. |
| 4 | | Proteinuria | > 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h. |
| 4 | | Pturia | > 5 leucocitos/c. Excluir infección. |
| 2 | | Exantema nuevo | Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio. |
| 2 | | Alopécia | De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas. |
| 2 | | Úlceras bucales | De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales. |
| 2 | | Pleuritis | Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural. |
| 2 | | Pericarditis | Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica. |
| 2 | | Complemento | Descenso de CH50 (25, 024 por debajo del límite inferior del laboratorio. |
| 2 | | Anti-DNA | > 20%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio. |
| 1 | | Fiebre | > 38°C. Excluir infección. |
| 1 | | Trombopenia | < 100.000 plaquetas/mm ³ . |
| 1 | | Leucopenia | < 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos. |
| PUNTUACION TOTAL | <i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i> | | |