



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

*“FRECUENCIA Y TIPOS DE GLOMERULONEFRITIS EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON AFECCIÓN RENAL EN
SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
BAJÍO”.*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. DULCE NOHEMÍ AGUILERA ORTEGA

ASESORES DE TESIS

DR. GUSTAVO NETZAHUALCÓYOTL DAMIÁN ABREGO

DR. EDUARDO GUANÍ GUERRA

LEÓN, GUANAJUATO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

1. AGRADECIMIENTOS

Antes que a nadie, debo agradecer el apoyo incondicional de mi familia a quienes tanto amo, y quienes son mi razón de ser, que me han apoyado en las buenas, en las malas y en las peores, quienes me han tendido su mano en mis triunfos y en mis fracasos, quienes nunca me han soltado a pesar de mis malos momentos, de las lágrimas, de las risas, de las preocupaciones, del enojo, del júbilo, de la tristeza, de la felicidad, del sueño, del insomnio. Son sin duda las únicas personas que aunque caiga, aunque toque fondo, aunque todo parezca negro, estarán ahí siempre dispuestos a darme un abrazo, una palabra de aliento, su apoyo infinito para salir de ese estado y volver a luchar. A ti papá, que día a día te levantas para ir a trabajar a pesar de todas las complicaciones que han ocurrido en los últimos años, por ser el sostén de la familia, por ser la mano firme que nos sostiene. A ti mamá, que con tu dulzura y ejemplo de tenacidad, responsabilidad y constancia, me has enseñado a no desistir pase lo que pase, eres la persona más fuerte del universo, gracias por siempre estar a mi lado respaldándome, gracias por enseñarme a ser lo que soy. A ti hermano, que no hay día que no me des una palabra de aliento, gracias por no permitirme dejar de lado mis sueños, gracias por ser mi ejemplo a seguir.

Te agradezco también a ti, que eres una persona muy especial en mi vida, que desde la carrera has estado a mi lado, haz sido parte fundamental en este camino, gracias por tu apoyo incondicional, gracias por caminar a mi lado.

Gracias a mis compañeros y amigos que hice en la residencia, gracias por todas sus enseñanzas, no solo a quienes fueron mis residentes de mayor jerarquía, sino también a los que vienen debajo de mí. Sin duda, se convirtieron en mi familia, gracias por enseñarme no solo de medicina, sino por enseñarme tantas cosas de la vida. Por tantos momentos de risa y de llanto, por tantos momentos que quedan guardados en el corazón, que sin duda alguna, solo nosotros mismos entendemos. Gracias a mis amigos, que nunca me dejaron desistir, que siempre tuvieron una palabra de aliento, y fueron una guía en mi camino.

Debo agradecer también a los médicos internistas y a los subespecialistas del HRAEB que han sido partícipes de mi crecimiento a lo largo de este tiempo y quienes han contribuido no solo a mi crecimiento profesional, sino también personal. De manera muy particular, debo agradecer a mis asesores de tesis y a mis sinodales, cada uno de ellos

forma parte muy especial en mí. Agradezco de manera especial a la doctora Claudia Hernández, que desde el primer día en que llegué a este hospital me ha ayudado que este camino sea menos sinuoso, siempre con un gesto de amabilidad, una palabra de ánimo o extendiéndome su mano para guiarme; nunca me dejó caminar sola, ni en estos últimos momentos en los que se acerca el final de esta etapa.

A este, mi hospital, el HRAEB, que durante 4 años ha sido mi casa y me ha brindado la oportunidad de formarme como internista.

En fin, las palabras dichas, nunca son ni serán suficientes para expresar la gratitud que siento, por ser mi compañía, a quienes me he encontrado en el camino porque sé que Dios ahí los puso, para iluminar mi vida y ayudarme a convertir en la persona que soy hoy. Mi amor, mi gratitud y mi reconocimiento infinitos.

*“Da siempre lo mejor que tienes. Lo que plantes ahora, lo cosecharás
más tarde...”*

Og Mandino.

2. ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS	2
2. ÍNDICE	5
3. RESUMEN	7
4. ANTECEDENTES	10
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
7. OBJETIVOS.....	16
7.1 Objetivo General.....	16
7.2 Objetivos Específicos	16
8. HIPÓTESIS.....	17
9. METODOLOGÍA	17
9.1 Diseño	17
9.2 Población de Estudio.....	17
9.3 Criterios de Inclusión	17
9.4 Criterios de Exclusión.....	17
9.5 Criterios de Eliminación	18
9.6 Variables de Estudio.....	18
9.7 Tamaño de la Muestra.....	20
9.8 Descripción Operativa del Estudio.....	20
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
11. ASPECTOS ÉTICOS	21
12. RESULTADOS.....	22
12.1 Tablas	25
12.2 Gráficas.....	32
13. DISCUSIÓN	41
14. CONCLUSIONES	23
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
16. ANEXOS	48

**“FRECUENCIA Y TIPOS DE GLOMERULONEFRITIS
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO CON AFECCIÓN RENAL EN
SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO”.**

3. RESUMEN

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y multisistémica. Las manifestaciones clínicas son diversas, tales como síntomas generales (fiebre, astenia o pérdida de peso), manifestaciones cutáneas, articulares y aquellas que afectan órganos específicos. La afectación del riñón en el LES es conocida como nefritis lúpica (NL), siendo ésta la manifestación severa más común en el LES, con mayor riesgo de muerte y progresión a enfermedad renal en etapa terminal.

Tanto la incidencia como la prevalencia de LES como de NL se ve influida por edad, género, etnicidad y región geográfica. Si bien, no contamos con estadísticas nacionales, sabemos que la prevalencia de nefritis es significativamente más alta en los afroamericanos y los hispanos que en los blancos, impactando directamente en la supervivencia de los pacientes, reduciéndola a aproximadamente el 88% a los 10 años.¹⁴

Objetivo General

Determinar la frecuencia y tipos de glomerulonefritis en el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico con afección renal del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) de Enero 2009 a Enero 2019.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, identificando el tipo de glomerulonefritis en pacientes con LES con afección renal registrados en la base de datos del archivo clínico y de laboratorio del HRAEB en el periodo comprendido de Enero del 2009 a Enero de 2019.

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años de edad, con diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y/o los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), con glomerulonefritis documentada por biopsia renal, en seguimiento en la consulta externa de Reumatología.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos para su análisis. Se emplearon medidas de estadística descriptiva según la naturaleza de las variables.

Resultados

Se analizaron un total de 335 pacientes con diagnóstico de LES, de ellos, 91 pacientes fueron sometidos a biopsia renal percutánea (BRP), 19 de ellos, con dos biopsias a lo largo de su seguimiento. De las 110 BRP estudiadas, en el reporte histopatológico (RHP) de 2 de ellas se identificaron glomerulopatías no asociadas a la actividad del LES.

En total, se sometieron a BRP 89 pacientes sometidos a BRP con RHP de NL, 76 (85.4%) son del género femenino y 13 (14.6%) del género masculino.

La media de la edad al momento del diagnóstico de LES fue de 25 ± 9.6 años, mientras que la edad promedio al diagnóstico de NL fue de 26.8 ± 10.5 años.

Se identificó que 50 de los pacientes con NL (56.1%), debutaron al momento del diagnóstico de LES con la misma, los otros 39 pacientes (43.8%) la desarrollaron durante la evolución de la patología, con una media de 19.8 meses.

La clase de NL más común encontrada fue la clase III, en 30 (27.7%) biopsias; seguido por la clase IV reportado en 25 (23.1%) de las BRP. Ninguna reportó clase I o clase VI, en la clase II se reportaron 7 biopsias (6.4%) y 14 (12.9%) en la clase V. De las BRP que encontraron combinación de clases, 17 (15.7%) son clase III + V, 13 (12.0%) corresponden a clase IV +V, 1 (0.9%) a clase V + VI y 1 (0.9%) a clase II + V.

Al momento del diagnóstico de la NL, 82 pacientes (92.1%) conservaron una tasa de filtración glomerular suficiente para no requerir terapia de reemplazo de la función renal. Así mismo, la proteinuria medida en recolección de orina de 24 horas al diagnóstico de NL, tuvo una media de 3774.7 mg/dL. Se identificaron anticuerpos anti-DNA positivos en 45 (50.6%) pacientes, en el caso de los anticuerpos antinucleares (ANA's), fueron positivos en 46 (51.7%) pacientes. El nivel de C3 se encontró en promedio en 60.6 mg/dL, y C4 en 15.1 mg/dL.

Discusión

En el presente estudio, encontramos que 26.5%, de los pacientes en seguimiento en la consulta externa de reumatología tienen NL documentada a través de BRP, prevalencia muy por debajo de la reportada en la cohorte GLADEL, cuya población de estudio se asemeja más a la nuestra, ya que incluyó pacientes latinoamericanos, y en la que se reporta una prevalencia de NL de hasta el 70%.⁷

La distribución de pacientes con NL según el género, se ha reportado en múltiples estudios^{25,27, 13 a 15}, con un predominio del género femenino, el cual oscila entre el 51.4% hasta el 92.5%, en nuestro caso, el 85.4% de los pacientes con NL documentada por BRP son mujeres.

La edad promedio de presentación de actividad renal en pacientes con LES está por debajo de lo reportado en diferentes estudios, en los que en conjunto se reporta una edad media de diagnóstico a los 29.6 años.^{23 a 27, 29 a 31}

De acuerdo con la literatura, se ha identificado que la NL Clase IV es el tipo histopatológico encontrado más frecuentemente, a diferencia de nuestro estudio, en el que la clase III fue la más reportada en el 27.7% de las BRP, mientras que la clase IV ocupó el segundo lugar en frecuencia con 23.1%. Así mismo, se reporta que la clase I y la clase VI son raramente identificadas en las BRP, situación similar a lo observado en nuestros pacientes, en los que ninguna biopsia reportó los mismos. Una posible explicación a esto, es que los pacientes con NL y LES de estas clases, tengan presentaciones más discretas que no son indicativas de BRP, tal que se encuentre

La frecuencia de aparición de síndrome nefrótico varía de acuerdo con los diferentes grupos étnicos (10). En nuestro estudio, de las 42 BRP que se correlacionaron con proteinuria mayor a 3000 mg/día, 26.8% reportaron clase IV, 24.4% la combinación de clase III + V, 19.5% clase III, 14.6% clase IV + V, 7.3% clase V, 2.4% en clases II, V + VI, II + V.

Entre los marcadores serológicos de actividad destacan tres: anti-DNA, C3 y C4. Además, los anti-C1q son muy específicos de actividad renal, pero no están disponibles para la práctica clínica en la mayoría de los centros. Es muy raro que exista actividad inmunológica si todos ellos son normales.

Conclusiones

Se identificó una preponderancia del género femenino, con una proporción 7:1, en pacientes con diagnóstico de NL. En el 21.3% de los pacientes, se realizaron dos BRP, todas ellas indicadas por persistencia de proteinuria >1 g/día en el seguimiento de los mismos. La clase histopatológica mayormente reportada, difiere de la encontrada en la literatura universal, encontrándose con mayor frecuencia la GMN clase III, seguida de la GMN clase IV.

La edad media al diagnóstico de NL, fue mucho menor que lo reportado en la literatura. La gran mayoría de los pacientes con NL se diagnostican al momento del diagnóstico de LES y durante los primeros 3 años de seguimiento.

Los niveles de proteinuria, en su gran mayoría se reportaron en rangos subnefróticos, sin embargo, no deben desestimarse, y de acuerdo a lo indicado por las guías de manejo, deben ser investigados desde proteinurias > 500 mg/día.

Se observó una disminución en niveles séricos de complemento tanto C3 como C4, así como positividad en autoanticuerpos, anti-DNA y ANA's en pacientes con diagnóstico de NL, similar a lo reportado en la literatura.

4. ANTECEDENTES

El LES es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y multisistémica, mucho más frecuente entre las mujeres que en los hombres, con proporciones reportadas en la literatura que van de 6:1 hasta 14:1, con un pico de incidencia de los 15 a los 45 años.^{1,2} Este predominio de género es menos pronunciado en niños y adultos mayores. Las hipótesis para esta mencionada mayor frecuencia femenina, incluyen desde diferentes exposiciones ambientales, hormonas sexuales, así como microquimerismos celulares y del cromosoma X.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas son diversas y pueden diferir de forma importante de un paciente a otro. Existen diversas manifestaciones tales como síntomas generales (fiebre, astenia o pérdida de peso), manifestaciones cutáneas, articulares y aquellas que afectan órganos específicos. De esta misma manera en que pueden variar ampliamente

los signos y síntomas del LES entre los pacientes, puede hacerlo la gravedad de la enfermedad; así pues, algunos pacientes tendrán una enfermedad relativamente leve que no supone amenaza para ningún órgano vital, mientras que la enfermedad de otros pacientes progresará rápidamente a una situación de riesgo para la vida.⁵

Literatura procedente del hemisferio norte ha demostrado que los factores socioeconómicos y la etnicidad tienen un gran impacto en la incidencia, actividad, morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Uno de los principales hallazgos ha sido que los pacientes no caucásicos desarrollan LES con mayor frecuencia y experimentan mayor participación de órganos (riñones, corazón, pulmón y sistema nervioso central) conduciendo a una disminución importante de la supervivencia en comparación con los caucásicos.⁶

La afectación del riñón en el LES es conocida como nefritis lúpica, siendo ésta la manifestación severa más común en el LES, con mayor riesgo de muerte y progresión a enfermedad renal en etapa terminal.

Como se mencionó previamente, la incidencia y prevalencia de LES y NL se ve influenciada por edad, género, etnicidad y región geográfica. La incidencia global varía de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 personas. La prevalencia reportada va desde aproximadamente 40 casos por cada 100,000 personas entre europeos del norte hasta más de 200 por 100,000 personas entre la población de raza negra. La prevalencia de nefritis es significativamente mayor en afroamericanos, asiáticos e hispanos respecto a los caucásicos.³

En la cohorte EUROLUPUS, que incluyó 1,000 pacientes, de los cuales 97% eran caucásicos, 16% tenían NL diagnosticada al inicio de la enfermedad y 36% durante su evolución.⁷ En general, el 30% de los pacientes con NL eran blancos y el 60% afroamericanos.^{8,9} En la cohorte GLADEL, llevada a cabo con pacientes latinoamericanos, 51.7% de los pacientes presentaron NL, de éstos, 58.3% fueron mestizos y americanos latinos y el 43.6% restante eran latinoamericanos blancos.¹⁰ Se describen proporciones similares en la cohorte LUMINA.¹¹

Se calcula que hasta el 90% de los pacientes con LES tendrán signos anatomopatológicos de afectación renal en la biopsia, pero solo aparecerá una nefritis con

relevancia clínica en el 50%. La presentación clínica de la NL es muy variable, desde una hematuria asintomática con o sin proteinuria hasta un síndrome nefrótico claro o una glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. La NL suele aparecer en los primeros 36 meses de inicio de la enfermedad.^{12,13} De este modo, la vigilancia periódica de los pacientes es importante en búsqueda de NL, a fin de dar un manejo adecuado y disminuir el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Cuando un paciente con LES tiene manifestaciones clínicas o de laboratorio que sugieren la presencia de una nefritis, hay que realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico, evaluar el grado de actividad de la enfermedad y determinar un curso apropiado de tratamiento.¹⁴ La biopsia se recomienda en pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: 1) incremento de la creatinina sérica sin causas alternativas convincentes; 2) proteinuria confirmada mayor o igual de 1 g en 24 horas; 3) proteinuria mayor de 500 mg en 24 horas más hematuria, o 4) proteinuria mayor de 500 mg en 24 horas con presencia de cilindros celulares. La proteinuria puede medirse en una recolección de orina de 24 horas o a través del cálculo de la relación proteína:creatinina en una muestra de orina aislada.¹⁵

Antes de la biopsia renal se recomienda hacer una ecografía para evaluar el tamaño y la estructura renal, así como para excluir la trombosis de la vena renal. Un riñón de tamaño inferior al 75% de lo normal es una contraindicación relativa para la biopsia.¹⁶

Se han descrito varias formas de afectación renal en el LES, como: 1) la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, 2) la enfermedad túbulo-intersticial y 3) la enfermedad vascular; cabe destacar que éstas lesiones pueden coexistir en el paciente. La glomerulonefritis se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos y la infiltración de células inflamatorias en el glomérulo. El patrón de lesión glomerular se relaciona sobre todo con el lugar de depósito de los mismos.¹⁷

El diagnóstico anatomopatológico es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. Piriani y Pollak formularon la primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud para la NL en 1974, la cual fue modificada posteriormente en 1982 y 1995. El grupo de trabajo de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), revisó y formuló una nueva clasificación de la NL en 2003, misma que se encuentra vigente hoy en día.^{3,15}

De acuerdo con la ISN/RPS, la glomerulonefritis del LES se clasifica en seis categorías, esto en función de las observaciones obtenidas en el microscopio óptico, el estudio de inmunofluorescencia y el microscopio electrónico, como a continuación se detalla.¹⁵

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 menos del 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 más del 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 más del 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando más del 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.

Esta clasificación ha demostrado poseer una buena reproducibilidad interobservador, demostrando además una buena correlación entre los datos clínicos e histológicos (Ver anexo 1).¹⁵ A pesar de que la clasificación es principalmente glomerulocéntrica, incluye características de la enfermedad túbulo-intersticial, a partir de la cual se puede determinar la cronicidad, así pues de forma complementaria se deben indicar los grados de actividad y cronicidad, así como describir las lesiones vasculares e intersticiales (Ver anexos 2 y 3).¹⁸

Como hemos mencionado, se ha reconocido la existencia de la relación entre la clase histológica de la NL y el curso clínico de la enfermedad. Pacientes con enfermedad de clase II y clase V, por lo general, tienen una disminución lenta de la función renal durante largos períodos de seguimiento. En contraste, los pacientes con clase III y clase

IV (o aquellos con enfermedad de clase V mixta) en su mayoría tienen una enfermedad más agresiva. Varios estudios han demostrado que las formas proliferativas (clase III, clase IV, clase V mixta) ocurren con mayor frecuencia que el resto de subtipos histológicos.¹⁹

Es importante resaltar que las lesiones renales en la NL no son estáticas y puede haber transiciones entre las distintas clases, bien de forma espontánea o bien tras el tratamiento, sin embargo, esto no es imperativo. Por otro lado, es necesario saber que puede existir un cierto solapamiento entre ellas en cualquier momento de la evolución.²⁰

5. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, se estima que existen aproximadamente cinco millones de personas que padecen LES en todo el mundo, con una incidencia global de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 personas. En Estados Unidos de América, aproximadamente el 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis al momento del diagnóstico, con identificación de la misma en los primeros 10 años de seguimiento en un 50 a 60% de los pacientes.

Si bien, no contamos con estadísticas nacionales, sabemos que la prevalencia de nefritis es significativamente más alta en los afroamericanos y los hispanos que en los blancos, esto es de vital importancia, ya que impacta directamente en la supervivencia de los pacientes, reduciéndola a aproximadamente el 88% a los 10 años, con una supervivencia aún menor en los afroamericanos.¹⁴. En nuestro medio, la NL se diagnostica en mujeres en la tercera década de la vida y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria.

Nuestra finalidad con este estudio es identificar en el grupo de pacientes con LES del HRAEB la presencia de afección renal, así como describir la frecuencia de los diferentes tipos glomerulonefritis y analizar características clínicas y serológicas asociadas, lo que nos permitirá mejorar procesos de detección oportuna y tratamiento, disminuyendo tasas de morbilidad y mortalidad asociadas, además de mejorar la calidad de vida del paciente.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de las diferentes clases de glomerulonefritis en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío?

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Determinar la frecuencia y tipos de glomerulonefritis en el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico con afección renal del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío de Enero 2009 a Enero 2019.

7.2 Objetivos Específicos

- a. Identificar el tipo de glomerulonefritis predominante de acuerdo con el reporte histopatológico de biopsias renales.
- b. Determinar la proporción de glomerulonefritis de acuerdo al género de los pacientes.
- c. Conocer la edad de presentación más frecuente de la glomerulonefritis lúpica.
- d. Establecer el periodo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y el diagnóstico de glomerulonefritis lúpica.
- e. Observar niveles de complemento y anticuerpos anti-DNA en pacientes con glomerulonefritis lúpica.
- f. Identificar presencia de afección secundaria a LES a nivel de otro aparato o sistema concomitante con la afección renal.
- g. Cuantificar los niveles de proteinuria previo a la biopsia renal en pacientes con glomerulonefritis lúpica.
- h. Determinar la tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada previo a la toma de biopsia renal en pacientes con glomerulonefritis lúpica.

8. HIPÓTESIS

Dado que el presente estudio es de tipo descriptivo, no requiere hipótesis.

9. METODOLOGÍA

9.1 Diseño

- a. Se llevará a cabo un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, identificando el tipo de glomerulonefritis en pacientes con lupus eritematosos sistémico con afección renal registrados en la base de datos del archivo clínico y de laboratorio del HRAEB en el periodo comprendido de Enero del 2009 a Enero de 2019.

9.2 Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de LES en seguimiento en la consulta externa de Reumatología del HRAEB.

9.3 Criterios de Inclusión

- a. Pacientes mayores de 16 años de edad.
- b. Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y/o los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Ver anexo 4).
- c. Pacientes con glomerulonefritis documentada por biopsia renal.
- d. Género masculino o femenino.

9.4 Criterios de Exclusión

- a. Antecedente de enfermedad renal diferente a nefritis lúpica.
- b. Pacientes que no tengan seguimiento en la consulta externa del servicio de Reumatología del HRAEB.

9.5 Criterios de Eliminación

- a. Pacientes que no cuenten con biopsia renal o reporte histopatológico del HRAEB.
- b. Pacientes que manifiesten su deseo de no participar en el presente estudio.

9.6 Variables de Estudio

Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

-Definición conceptual. Es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica y multisistémica que afecta en una mayor proporción a las mujeres entre la pubertad y la menopausia, con heterogeneidad de presentaciones clínicas, existiendo para su diagnóstico, criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y/o los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).

-Definición operativa. Aquellos pacientes que cumplan criterios diagnósticos de LES propuestos y actualizados por el ACR²⁰ y/o SLICC²¹. (Ver anexo 4).

-Escala de medición. Cualitativa nominal dicotómica.

Tipos de glomerulonefritis en pacientes con diagnóstico de LES.

-Definición conceptual. La glomerulonefritis es un término empleado para expresar la proliferación e inflamación endocapilar del glomérulo renal, que clínicamente puede manifestarse de numerosas formas e incluso permanecer asintomática. El patrón de lesión glomerular en LES se relaciona sobre todo con el lugar de depósito de inmunocomplejos.

-Definición operativa. Se clasificarán de acuerdo con el reporte histopatológico de biopsia renal, de acuerdo con la clasificación vigente de la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) (Ver anexo 5).

-Escala de medición. Cualitativa nominal.

Niveles de proteinuria en pacientes con desarrollo de glomerulonefritis lúpica.

-Definición conceptual. Presencia de proteínas en orina en cantidad superior a la normal. La concentración de proteínas en la orina depende del estado de hidratación del paciente y raras veces excede los 150 mg al día (20 mg/dL), cifra sobre la cual se considera que existe proteinuria.

-Definición operativa. Cantidad de proteínas en recolección de orina de 24 horas o a través del cálculo de la relación proteína:creatinina en una muestra de orina aislada.

-Escala de medición. Cuantitativa continua.

Tasa de filtración glomerular al momento del diagnóstico de glomerulonefritis lúpica.

-Definición conceptual. La tasa de filtración glomerular es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Existen diferentes técnicas para su estimación.

-Definición operativa. Estimación de la tasa de filtrado glomerular al momento del diagnóstico con la fórmula MDRD (TFG Estimada = Creatinina en plasma^{-1.154} x Edad^{-0.203} x 1.21 si es de raza negra x 0.742 si es mujer).

-Escala de medición. Cuantitativa continua.

Otras variables de interés.

-Periodo de tiempo entre el diagnóstico de glomerulonefritis lúpica y el diagnóstico de LES.

-Número de pacientes con enfermedad renal crónica terminal secundaria a glomerulonefritis lúpica.

-Número de pacientes en terapia de sustitución de la función renal a causa de la glomerulonefritis lúpica.

9.7 Tamaño de la Muestra

Serán incluidos todos los pacientes de la consulta externa de Reumatología del HRAEB que cumplan con los criterios de selección evaluados en el periodo de Enero del 2009 a Enero de 2019.

9.8 Descripción Operativa del Estudio

1. Solicitud de expedientes al servicio de informática del HRAEB que tengan diagnóstico de LES.
2. Evaluación de los expedientes electrónicos a través del sistema Klinik con llenado del formato de captación de datos, en los que deberán ir debidamente anotados los datos del paciente así como las distintas variables de interés para el estudio. Entre las variables que deberán anotarse se encuentran: Nombre, expediente, género, edad, antecedente de otras enfermedades crónico-degenerativas o patologías renales, edad de diagnóstico de LES y tratamiento empleado, edad de diagnóstico de glomerulonefritis, ultrasonografía renal, proteinuria, niveles séricos de complemento, serologías como ANA's, Anti-DNA, Ac anti-Ro, Ac anti-La, Ac anti-Sm, Factor reumatoide, Anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipinas, Anti- β 2GPI, reporte histopatológico de biopsia renal, entre otros (Ver anexo 6).
3. Una vez completado el estudio, los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico para su interpretación (Ver anexo 7).

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará con ayuda del programa Microsoft Excel 2010 para Windows. Se realizará estadística descriptiva para conocer la distribución de las variables. Las variables cualitativas se reportarán como frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas se reportaran como media y desviación estándar si cumplen con los supuestos de normalidad de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, en caso contrario, se reportarán como mediana y rango intercuartílico 25-75%.

11. ASPECTOS ÉTICOS

ASPECTOS ÉTICOS; HACIENDO ÉNFASIS EN LA LEGISLACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN Y EN EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17, el presente estudio se cataloga como una investigación sin riesgos.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio no viola ninguna de las normas de la investigación clínica en humanos y se basa en el artículo 100 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

El estudio se presentó al Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, siendo aprobado, con el número de registro CI/HRAEB/2019/024 (Ver anexo 9).

El presente protocolo cumple con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos propuestos en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, enmendada por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Se anexa carta de confidencialidad para salvaguardar la privacidad de los sujetos que participan en la investigación, así como para conservar los resultados de la investigación (Ver anexo 8).

12. RESULTADOS

Se analizaron un total de 335 pacientes con diagnóstico de LES en seguimiento en la consulta externa de reumatología del periodo comprendido entre enero 2009 a enero 2019; de ellos, se identificaron 114 pacientes con enfermedad renal, uno de ellos secundaria a poliquistosis renal; del resto, 91 pacientes fueron sometidos a BRP, 19 de ellos, con dos biopsias renales a lo largo de su seguimiento. De las 110 BRP analizadas, en el reporte histopatológico 2 de ellas se identificaron como glomerulopatías no asociadas a la actividad del LES, una reportada como enfermedad de cambios mínimos, y la otra como glomeruloesclerosis nodular diabética clase III RPS, las cuales fueron excluidas del análisis.

De los 89 pacientes sometidos a BRP con RHP de NL, 76 (85.4%) son del género femenino y 13 (14.6%) del género masculino. En cuanto a la proporción por género, de las 108 BRP realizadas con RHP de nefropatía lúpica, 93 (86.1%) son de mujeres y 15 (13.8%) de hombres (Ver tabla 1 y gráfica 1.). Así mismo, del total de las BRP, 97 (89.81%) fueron llevadas a cabo en nuestra institución, y 11 de ellas son externas (10.18%).

En nuestra población de estudio, encontramos que la media de la edad al momento del diagnóstico de LES fue de 25 ± 9.6 años, con una edad mínima de 11 años y máxima de 65 años. De acuerdo con esto, 32 (36.0%) de ellos se diagnosticaron antes de los 20 años de edad, 50 (56.2%) entre los 20 y 40 años, y solamente 7 (7.9%) después de los 40 años (Ver tabla 2 y gráfica 2).

La edad promedio al diagnóstico de NL fue de 26.8 ± 10.5 años, 26 (29.2%) con diagnóstico antes de los 20 años, 52 (58.4%) entre los 20 y los 40 años, y 11 (12.4%) posterior a los 40 años de edad (Ver tabla 3 y gráfica 3).

Respecto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y de la NL, se encontró que 50 de los pacientes con NL (56.1%), debutaron al momento del diagnóstico de LES con la misma, los otros 39 pacientes (43.8%) la desarrollaron durante la evolución de la patología (Ver tabla 4 y gráfica 4), con una media de 19.8 meses y un máximo de 132 meses. Desde el debut hasta los primeros 3 años de diagnóstico del LES, se diagnosticaron 74 (83.1%) pacientes con NL, 8 (8.9%) de ellos de los 3 a los 6 años del

seguimiento, 4 (4.4%) en el periodo de los 6 a los 9 años y 3 (3.3%) después de 9 años (Ver tabla 5 y gráfica 5).

Las características clínicas presentes en los pacientes al momento del diagnóstico de la NL, fueron la actividad neuropsiquiátrica en 2.2%, lupus cutáneo agudo en 5.6%, alopecia en el 4.5%, úlceras orales en 3.4%, sinovitis en 16.9%, 6.7% con serositis, 1.1% con anemia, 7.9% con leucopenia, 5.6% con linfopenia, 10.1% con trombocitopenia, ninguno de ellos con lupus cutáneo crónico y desconocemos la información en el 27% de los casos (Ver tabla 6 y gráfica 6).

De acuerdo con el resultado histopatológico, de las 108 BRP realizadas con RHP de NL, 33 (30.55%) reportan una combinación de clases, mientras que la mayoría, 75 (69.44%), corresponden a una clase única. La clase de NL más común encontrada fue la clase III, en 30 (27.7%) biopsias; seguido por la clase IV reportado en 25 (23.1%) de las BRP. Ninguna reportó clase I o clase VI, en la clase II se reportaron 7 biopsias (6.4%) y 14 (12.9%) en la clase V. De las BRP que encontraron combinación de clases, 17 (15.7%) son clase III + V, 13 (12.0%) corresponden a clase IV +V, 1 (0.9%) a clase V + VI y 1 (0.9%) a clase II + V (Ver tabla 7 y gráfica 7).

Se reporta índice de actividad y cronicidad en 74 de los RHP de las BRP (68.5%) y porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular en solo 49 biopsias (45.3%). En cuanto al índice de actividad, se encontró una media de 6.3, con una mediana de 6, moda de 8, con un valor mínimo reportado de 0 y un máximo de 18. Mientras que en el índice de cronicidad, hay una media de 3.0, mediana de 3, moda de 2, con un valor mínimo reportado de 0 y un máximo de 12. En la FlyAT, el promedio fue de 8.5%, con una moda del 10%, mínimo reportado del 0% y máximo de 50%.

Al momento del diagnóstico de la NL, 82 pacientes (92.1%) conservaron una tasa de filtración glomerular suficiente para no requerir terapia de reemplazo de la función renal, sin embargo, 7 pacientes (7.8%) necesitaron de la misma, 2 de ellos (1.8%) a través de diálisis peritoneal y 5 (4.6%) con hemodiálisis. En promedio, los pacientes tuvieron una TFG calculada por MDRD de 89.2 mL/min/1.73m², al momento del diagnóstico de la NL. De acuerdo con la clasificación KDIGO para la estadificación de la lesión renal según la TFG, 43 (48.3%) pacientes se encontraban en grado I, 18 (20.2%) en grado 2, 15 (16.9%) en grado 3, 6 (6.7%) en grado 4, 4 (4.5%) en grado 5, y de 3

(3.4%) de ellos desconocemos la TFG calculada al diagnóstico para su clasificación (Ver tabla 8 y gráfica 8).

Así mismo, la proteinuria medida en recolección de orina de 24 horas al diagnóstico de nefropatía lúpica, tuvo una media de 3774.7 mg/dL. Hubo un total de 6 pacientes (6.7%) con menos de 500 mg/dL, 7 (7.9%) de 500 a 1000 mg/dL, 26 (29.2%) más de 1000 a 2000 mg/dL, 12 pacientes (13.5%) estuvieron en el rango de más de 2000 a 3000 mg/dL, 31 (34.8%) tuvieron más de 3000 mg/dL y de 7 de ellos (7.9%) desconocemos la proteinuria (Ver tabla 9 y gráfica 9). La relación entre la clase histopatológica reportada por la BRP y el nivel de proteinuria podemos verlo en la tabla 10 y en la gráfica 10.

Se identificaron anticuerpos anti-DNA positivos en 45 (50.6%) pacientes, negativos en 22 (24.7%), y no se encontraron reportados en el expediente clínico en otros 22 (24.7%) pacientes (Ver tabla 11 y gráfica 11). En el caso de los ANA's, fueron positivos en 46 (51.7%) pacientes, negativos en 18 (20.2%), y lo desconocemos en 25 (28.1%) de los casos (Ver tabla 12 y gráfica 12). El nivel de C3 se encontró en promedio en 60.6 mg/dL, y C4 en 15.1 mg/dL. 53 (59.6%) pacientes tuvieron C3 menor al límite inferior, es decir, menor a 88 mg/dL; 22 (24.7%) en rango normal, de 88 a 165 mg/dL; mientras que 1 (1.1%) de ellos fue mayor a 165 mg/dL; y desconocemos el nivel del mismo en 13 (14.6%) de los pacientes (Ver tabla 13 y gráfica 13). En cuanto al nivel de C4, en 40 pacientes (44.9%), se reportó disminuido, menor a 14 mg/dL; en 31 (34.8%) en rangos normales, de 14 a 44 mg/dL; en 3 (3.4%) de ellos mayor a 44 mg/dL; y en 15 (16.9%) desconocemos el nivel del mismo (Ver tabla 14 y gráfica 14).

En cuanto al manejo médico recibido por los pacientes, el más frecuente fue ácido micofenólico en 48 (53.9%) pacientes, seguido por ciclofosfamida en 14 (15.7%), en tercer lugar con 10 (11.2%) pacientes se reportó la combinación de ácido micofenólico y ciclofosfamida, azatioprina en 5 (5.6%), ácido micofenólico y rituximab en 2 (2.2%), pulsos de metilprednisolona en 1 (1.1%) y de 9 (10.1%) desconocemos el manejo recibido (Ver tabla 15 y gráfica 15).

En el seguimiento de los pacientes con NL, se documentaron 3 defunciones (3.37%), 1 de ellos por hemorragia pulmonar y 2 por choque séptico secundario a sepsis abdominal.

De acuerdo con el último registro en la consulta externa, de los 86 pacientes que sobreviven, 73 (84.8%) sin necesidad de terapia de sustitución de la función renal, 10 de ellos (13.6%) en hemodiálisis y 1 (1.3%) en diálisis peritoneal. Cabe mencionar que uno de los pacientes que al diagnóstico necesitó TSR con hemodiálisis, fue llevado a trasplante renal de donador vivo relacionado, con adecuada función del injerto actual. En promedio, actualmente los pacientes tienen una TFG calculada por MDRD de 79.1 mL/min/1.73m² y una proteinuria de 862.9 mg/dL en 24 horas. 38 (44.1%) pacientes con TFG calculada mayor a 90 mL/min/1.73m², 19 (22.0%) de 60 a 89 mL/min/1.73m², 14 (16.2%) de 30 a 59 mL/min/1.73m², 2 (2.3%) de 15 a 29 mL/min/1.73m², 8 (9.3%) menor a 15 mL/min/1.73m², y en 5 (5.8%) desconocemos el estado actual de la TFG (Ver tabla 16 y gráfica 16). Tienen una proteinuria menor a 500 mg/dL 19 (22.0%) pacientes, 9 (10.4%) de 500 a 1000 mg/dL, 6 (6.97%) de 1000 a 2000 mg/dL, 3 (3.4%) de 2000 a 3000 mg/dL, 6 (6.9%) mayor a 3000 mg/dL, y desconocemos en 43 (50%) pacientes (Ver tabla 17 y gráfica 17). La distribución entre la clase y el nivel último nivel de proteinuria registrado podemos observarlo en la tabla 18 y en la gráfica 18.

12.1 Tablas

Tabla 1. Distribución por género de los pacientes con NL sometidos a BRP.

	Mujeres <i>n</i> (%)	Hombres <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Pacientes sometidos a BRP	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)
Cantidad de BRP con reporte de NL	93 (86.1%)	15 (13.8%)	108 (100%)

Tabla 2. Edad al momento de diagnóstico de LES de acuerdo al género.

Edad al diagnóstico de LES	Mujeres <i>n</i> (%)	Hombres <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Menores de 20 años	27 (30.3%)	5 (5.6%)	32 (36.0%)
20 a 40 años	43 (48.3%)	7 (7.8%)	50 (56.2%)
Mayores de 40 años	6 (6.7%)	1 (1.1%)	7 (7.9%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 3. Distribución por género y edad al momento de diagnóstico de NL.

Edad al diagnóstico de NL	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Menores de 20 años	21 (23.5%)	5 (5.6%)	26 (36.0%)
20 a 40 años	45 (50.5%)	7 (7.8%)	52 (56.2%)
Mayores de 40 años	10 (11.2%)	1 (1.1%)	11 (7.9%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 4. Distribución por género de pacientes que debutaron con NL al diagnóstico de LES.

Debut con NL al diagnóstico de LES	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Si	43 (48.3%)	7 (7.8%)	50 (56.10%)
No	33 (37.0%)	6 (6.7%)	39 (43.8%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 5. Tiempo entre el diagnóstico de LES y NL de acuerdo al género.

Tiempo entre el diagnóstico de LES y NL	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
0 a 3 años	64 (71.9%)	10 (11.2%)	74 (83.1%)
3 a 6 años	6 (6.7%)	2 (2.2%)	8 (8.9%)
6 a 9 años	4 (4.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)
Más de 9 años	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 6. Características clínicas presentes en los pacientes al momento del diagnóstico de NL.

Características Clínicas	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Actividad neuropsiquiátrica	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Lupus cutáneo agudo	5 (5.6%)	0 (0.0%)	5 (5.6%)
Lupus cutáneo crónico	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	4 (4.4%)	0 (0.0%)	4 (4.5%)
Úlceras orales	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)

Sinovitis	14 (15.7%)	1 (1.1%)	15 (16.9%)
Serositis	6 (6.7%)	0 (0.0%)	6 (6.7%)
Anemia	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Leucopenia	6 (6.7%)	1 (1.1%)	7 (7.9%)
Linfopenia	5 (5.6%)	0 (0.0%)	5 (5.6%)
Trombocitopenia	7 (7.8%)	3 (3.3%)	10 (10.1%)
Desconocemos	20 (22.4%)	4 (4.4%)	24 (27.0%)

Tabla 7. Clases de NL de acuerdo al género.

Clase de NL	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
I	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	7 (6.4%)	0 (0.0%)	7 (6.4%)
III	29 (32.5%)	1 (0.9%)	30 (27.7%)
IV	21 (19.4%)	4 (3.7%)	25 (23.1%)
V	11 (10.1%)	3 (2.7%)	14 (12.9%)
VI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IV + V	11 (10.1%)	2 (1.8%)	13 (12.0%)
III + V	12 (11.1%)	5 (4.6%)	17 (15.7%)
V + VI	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
II + V	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Total	93 (86.1%)	15 (13.8%)	108 (100%)

Tabla 8. TFG calculada por MDRD al momento del diagnóstico de NL de acuerdo al género.

TFG calculada por MDRD	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Mayor o igual a 90 mL/min/1.73m²	35 (39.3%)	8 (8.9%)	43 (48.3%)
60 a 89 mL/min/1.73m²	16 (17.9%)	2 (2.2%)	18 (20.2%)
30 a 59 mL/min/1.73m²	14 (15.7%)	1 (1.1%)	15 (16.9%)
15 a 29 mL/min/1.73m²	5 (5.6%)	1 (1.1%)	6 (6.7%)

Menor a 15 mL/min/1.73m²	3 (3.3%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)
Desconocemos	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 9. Proteinuria en 24 horas al diagnóstico de NL de acuerdo al género.

Proteinuria en 24 horas	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
<500 mg/dL	6 (6.7%)	0 (0.0%)	6 (6.7%)
500 a 1000 mg/dL	6 (6.7%)	1 (1.1%)	7 (7.9%)
>1000 a 2000 mg/dL	21 (23.5%)	5 (5.6%)	26 (29.2%)
>2000 a 3000 mg/dL	10 (11.2%)	2 (2.2%)	12 (13.5%)
>3000 mg/dL	27 (30.3%)	4 (4.4%)	31 (34.8%)
Desconocemos	6 (6.7%)	1 (1.1%)	7 (7.9%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 10. Niveles de proteinuria en 24 horas de acuerdo a la clase histopatológica de NL.

Proteinuria en 24 horas	Clases								Total n (%)
	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	V n (%)	IV + V n (%)	III + V n (%)	V + VI n (%)	II + V n (%)	
<500 mg/dL	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100%)
500 a 1000 mg/dL	0 (0.0%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (100%)
>1000 a 2000 mg/dL	4 (13.3%)	9 (30.0%)	7 (23.3%)	2 (6.6%)	3 (10.0%)	5 (16.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	30 (100%)
>2000 a 3000 mg/dL	0 (0.0%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	4 (28.7%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (100%)
>3000 mg/dL	1 (2.4%)	8 (19.5%)	11 (26.8%)	3 (7.3%)	6 (14.6%)	10 (24.4%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	41 (100%)
Desconocemos	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100%)
Total	7 (6.4%)	30 (27.7%)	25 (23.1%)	14 (12.9%)	13 (12.0%)	17 (15.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	108 (100%)

Tabla 11. Estado de los anti-DNA al diagnóstico de NL.

Estado de los Anti-DNA	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Positivos	41 (46.0%)	4 (4.4%)	45 (50.6%)
Negativos	15 (26.8%)	7 (7.8%)	22 (24.7%)
Desconocemos	20 (22.4%)	2 (2.2%)	22 (24.7%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 12. Estado de los ANA's al diagnóstico de NL.

Estado de los ANA's	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Positivos	42 (47.1%)	4 (4.4%)	46 (51.7%)
Negativos	11 (12.3%)	7 (7.8%)	18 (20.2%)
Desconocemos	23 (25.8%)	2 (2.2%)	25 (28.1%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 13. Nivel de complemento C3 al diagnóstico de NL.

Nivel de C3	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Menor a 88 mg/dL	45 (50.5%)	8 (8.9%)	53 (59.6%)
De 88 a 165 mg/dL	19 (21.3%)	3 (3.3%)	22 (24.7%)
Mayor a 165 mg/dL	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Desconocemos	11 (12.3%)	2 (2.2%)	13 (14.6%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 14. Nivel de complemento C4 al diagnóstico de NL.

Nivel de C4	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Menor a 14 mg/dL	35 (39.3%)	5 (5.6%)	40 (44.9%)
De 14 a 44 mg/dL	26 (29.2%)	5 (5.6%)	31 (34.8%)
Mayor a 44 mg/dL	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)
Desconocemos	12 (13.4%)	3 (3.3%)	15 (16.9%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 15. Manejo médico recibido de acuerdo al género.

Manejo Médico	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Ácido Micofenólico	40 (44.9%)	8 (8.9%)	48 (53.9%)
Ciclofosfamida	12 (13.4%)	2 (2.2%)	14 (15.7%)
Metilprednisolona	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Azatioprina	5 (5.6%)	0 (0.0%)	5 (5.6%)
Ácido Micofenólico + Ciclofosfamida	9 (10.1%)	1 (1.1%)	10 (11.2%)
Ácido Micofenólico + Rituximab	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Desconocemos	7 (7.8%)	2 (2.2%)	9 (10.1%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	89 (100%)

Tabla 16. Última TFG calculada por MDRD registrada en consulta externa en los pacientes con NL de acuerdo al género.

TFG calculada por MDRD	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Mayor o igual a 90 mL/min/1.73m ²	31 (36.0%)	7 (8.1%)	38 (44.1%)
60 a 89 mL/min/1.73m ²	14 (16.2%)	5 (5.8%)	19 (22.0%)
30 a 59 mL/min/1.73m ²	14 (16.2%)	0 (0.0%)	14 (16.2%)
15 a 29 mL/min/1.73m ²	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
Menor a 15 mL/min/1.73m ²	7 (8.1%)	1 (1.1%)	8 (9.3%)
Desconocemos	5 (5.8%)	0 (0.0%)	5 (5.8%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	86 (100%)

Tabla 17. Última proteinuria en 24 horas registrada en consulta externa en los pacientes con NL de acuerdo al género.

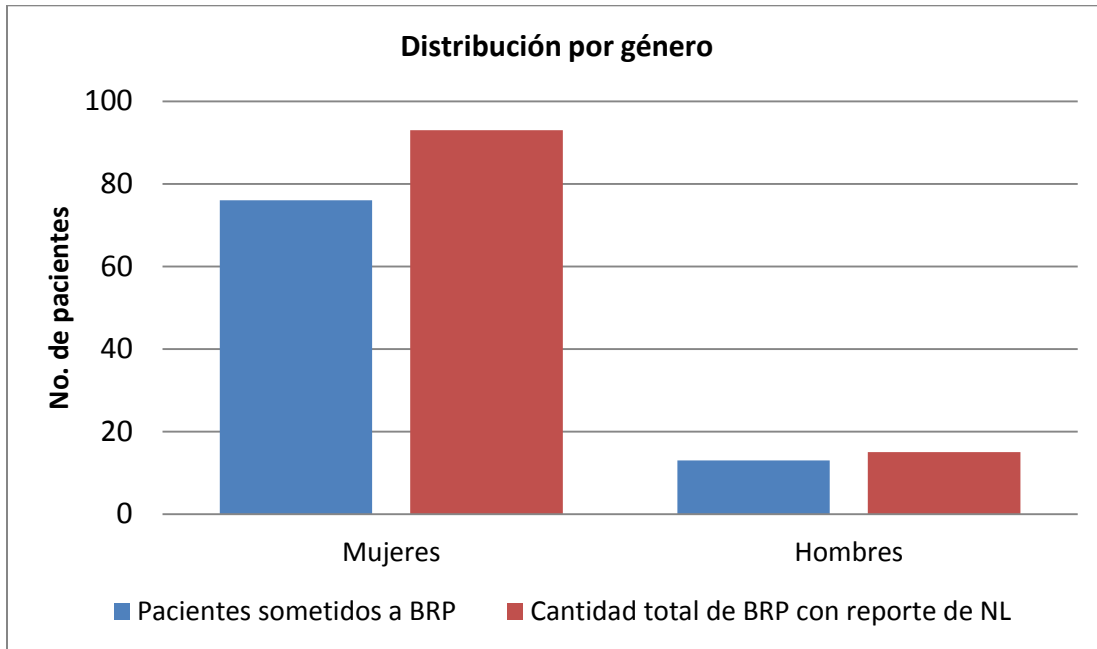
Proteinuria en 24 horas	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
<500 mg/dL	17 (19.7%)	2 (2.3%)	19 (22.0%)
500 a 1000 mg/dL	8 (9.3%)	1 (1.1%)	9 (10.4%)
>1000 a 2000 mg/dL	4 (4.6%)	2 (2.3%)	6 (6.97%)
>2000 a 3000 mg/dL	0 (0.0%)	3 (3.4%)	3 (3.4%)
>3000 mg/dL	6 (6.9%)	0 (0.0%)	6 (6.9%)
Desconocemos	38 (44.1%)	5 (5.8%)	43 (50.0%)
Total	76 (85.4%)	13 (14.6%)	86 (100%)

Tabla 18. Últimos niveles de proteinuria en 24 horas registrados en la consulta externa de acuerdo a la clase histopatológica de NL.

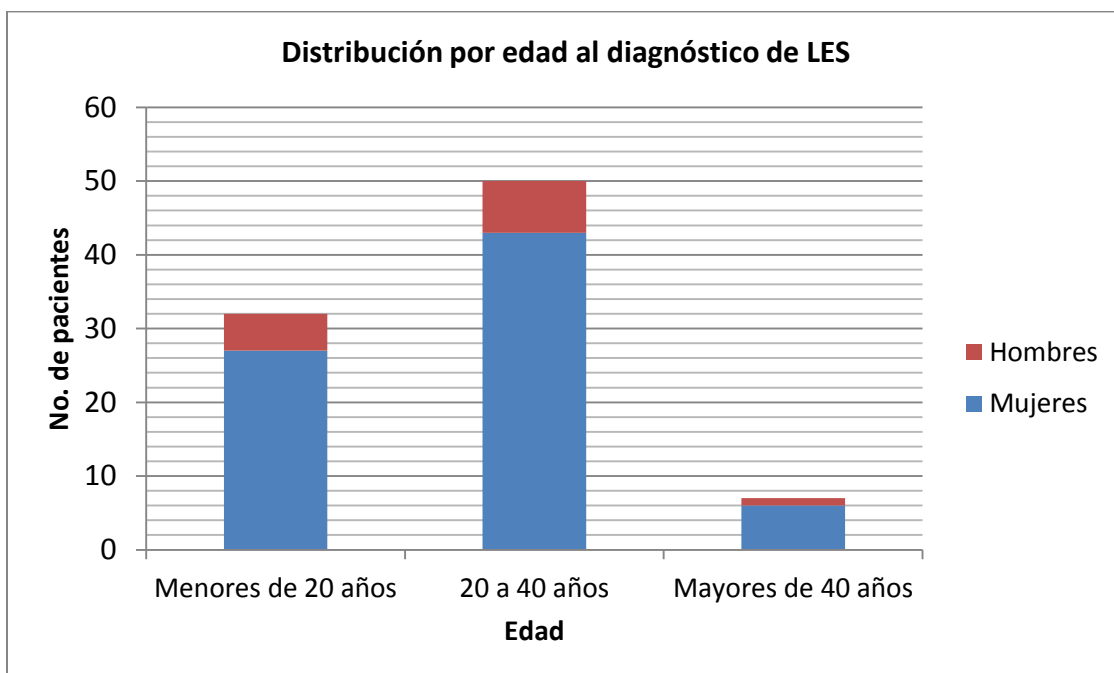
Proteinuria en 24 horas	Clases								Total n (%)
	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	V n (%)	IV + V n (%)	III + V n (%)	V + VI n (%)	II + V n (%)	
<500 mg/dL	0 (0.0%)	5 (26.3%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	19 (100%)
500 a 1000 mg/dL	0 (0.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100%)
>1000 a 2000 mg/dL	0 (0.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100%)
>2000 a 3000 mg/dL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (100%)
>3000 mg/dL	0 (0.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100%)
Desconocemos	6 (13.9%)	10 (23.2%)	8 (18.6%)	6 (13.9%)	3 (3.3%)	9 (20.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	43 (100%)
Total	6 (6.9%)	23 (26.7%)	21 (24.4%)	11 (12.7%)	9 (10.4%)	14 (16.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	86 (100%)

12.2 Gráficas

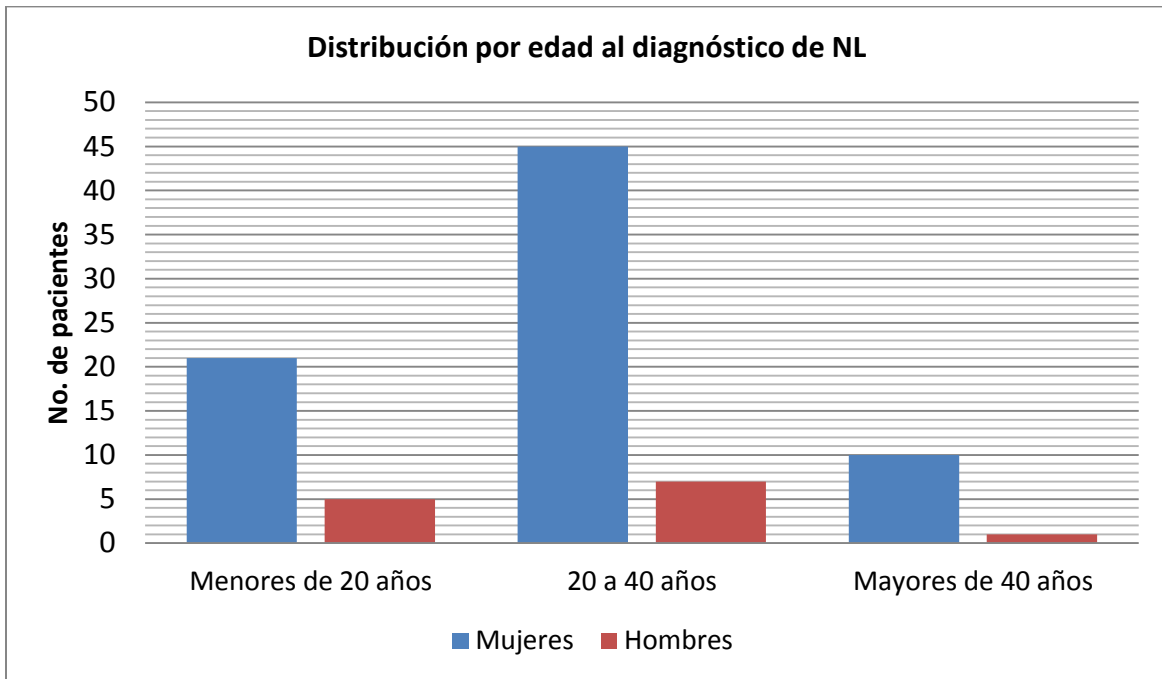
Gráfica 1. Distribución por género de los pacientes con NL sometidos a BRP.



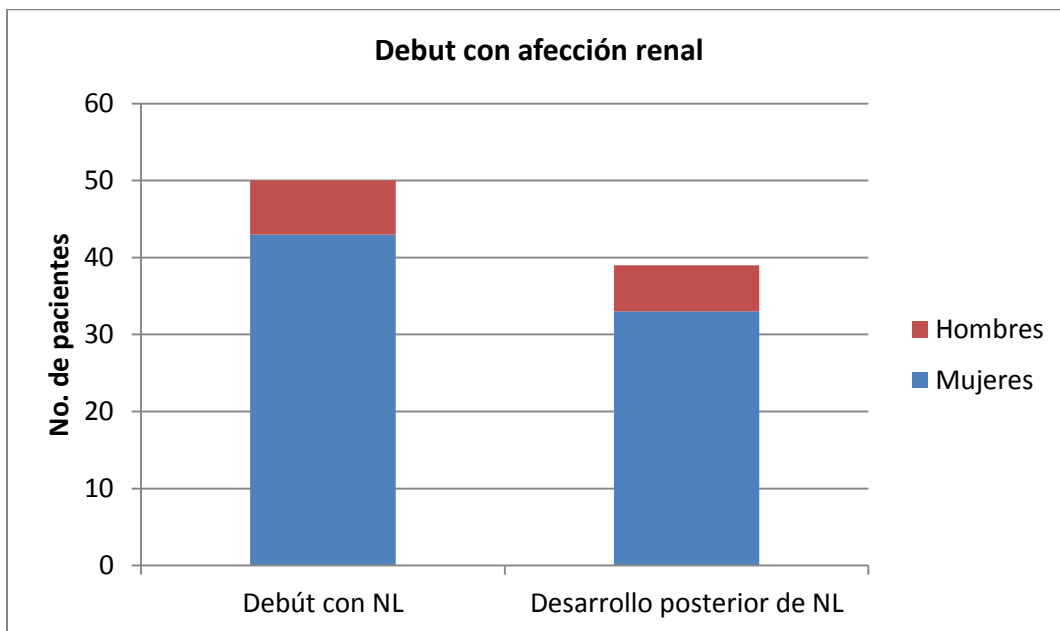
Gráfica 2. Edad al momento de diagnóstico de LES de acuerdo al género.



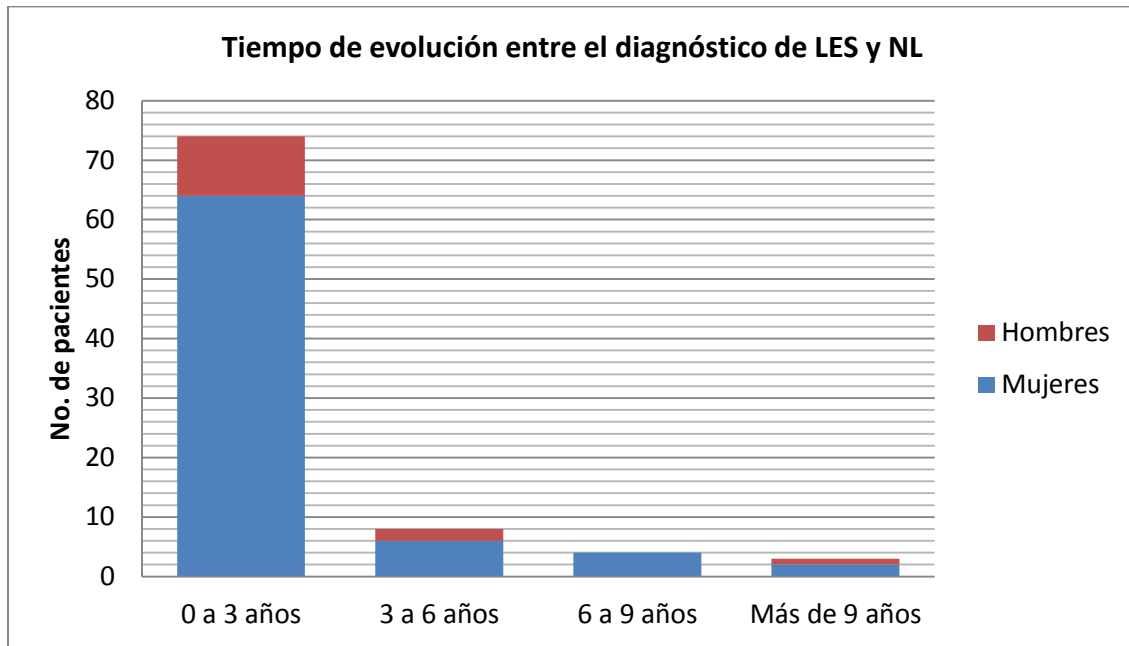
Gráfica 3. Distribución por género y edad al momento de diagnóstico de NL.



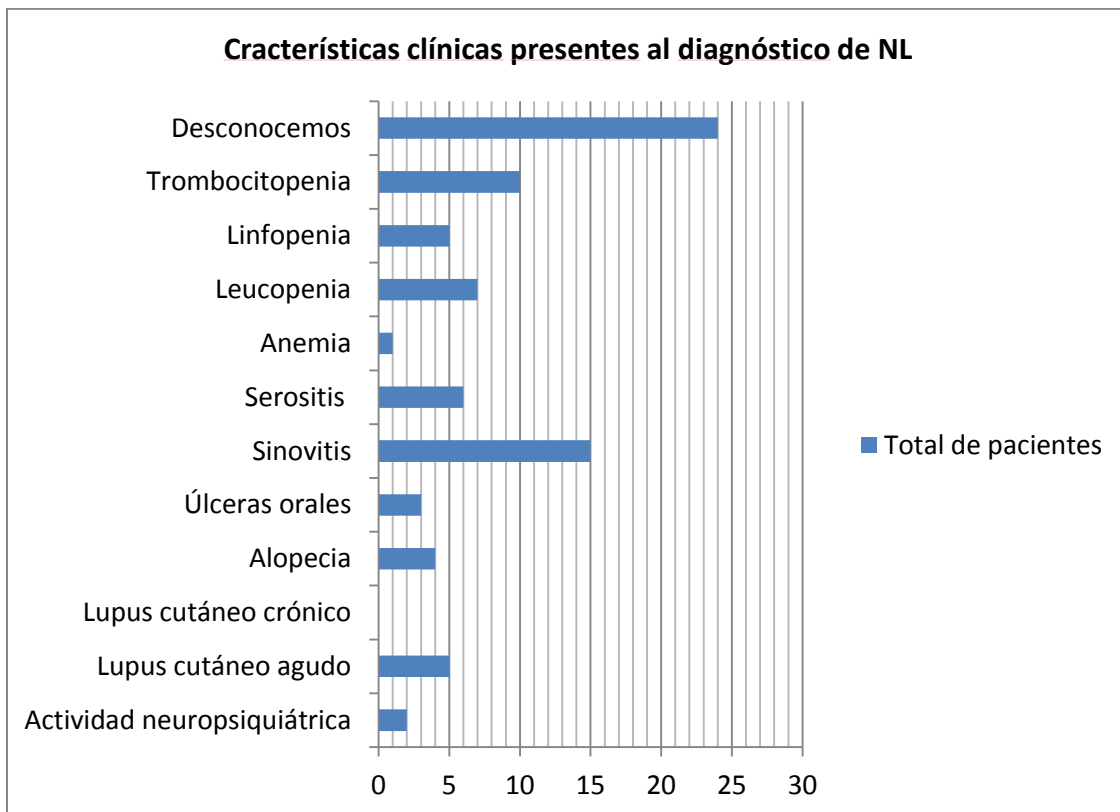
Gráfica 4. Distribución por género de pacientes que debutaron con NL al diagnóstico de LES.



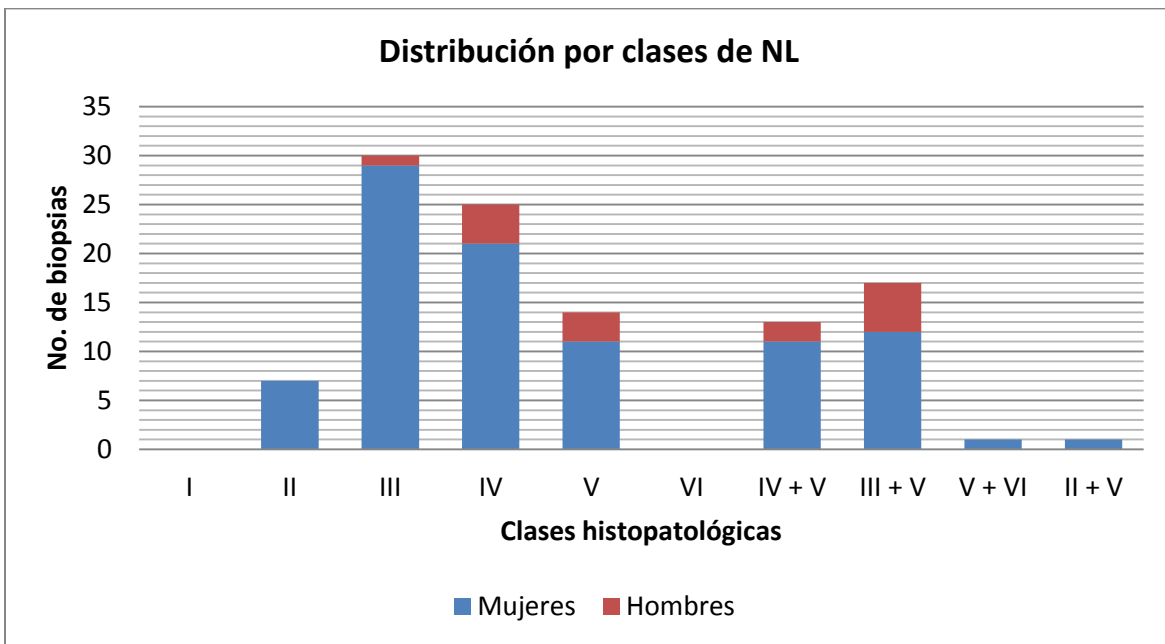
Gráfica 5. Tiempo entre el diagnóstico de LES y NL de acuerdo al género.



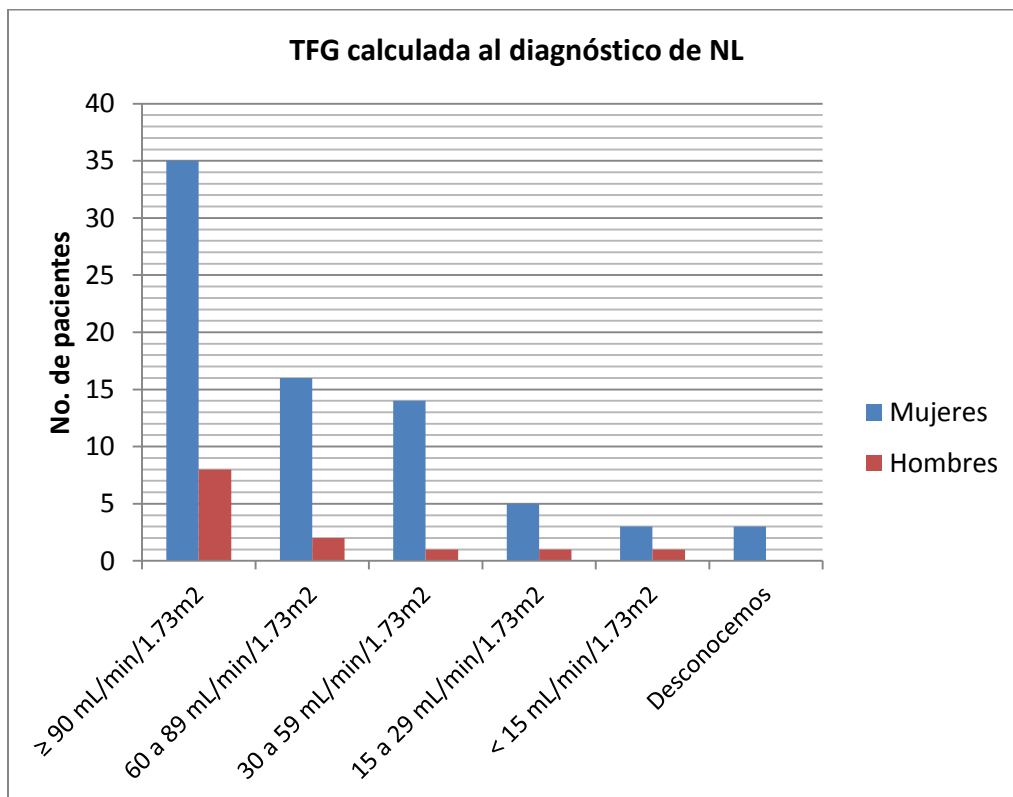
Gráfica 6. Características clínicas presentes en los pacientes al momento del diagnóstico de NL.



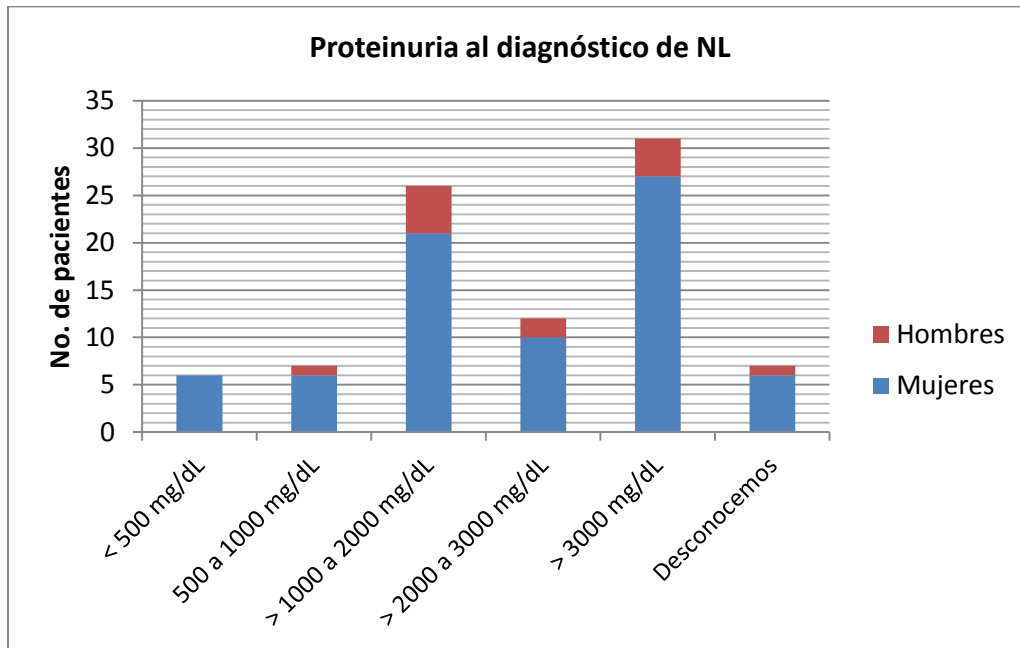
Gráfica 7. Clases de NL de acuerdo al género.



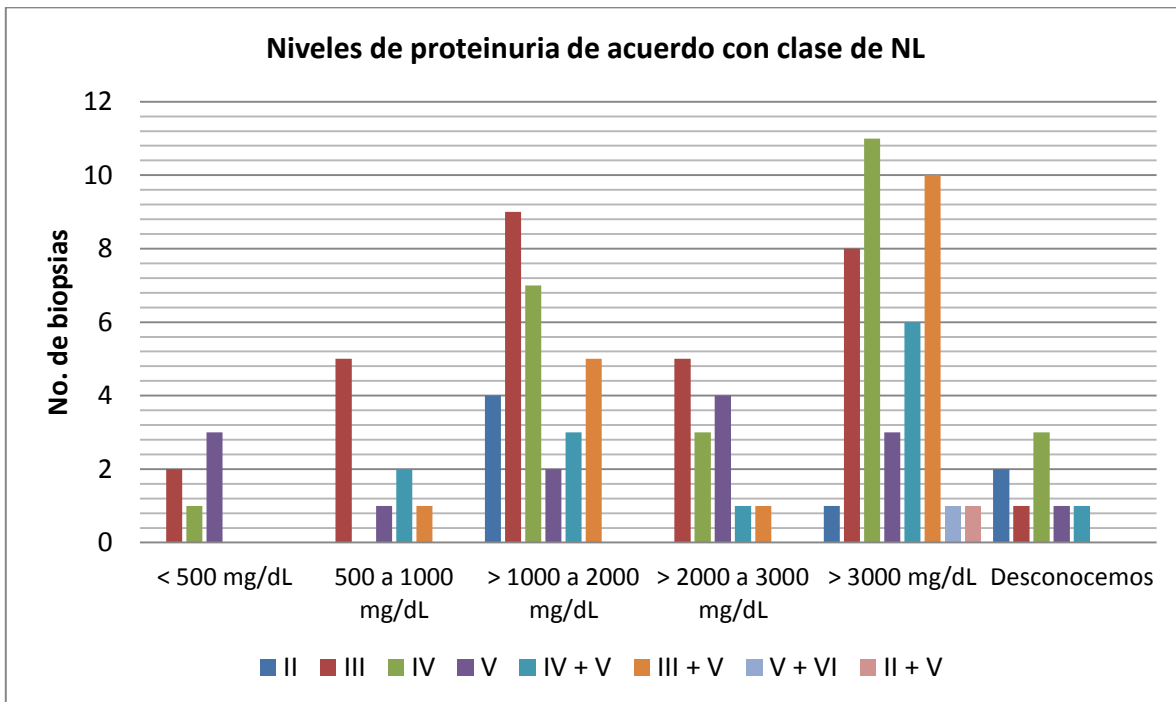
Gráfica 8. TFG calculada por MDRD al momento del diagnóstico de NL de acuerdo al género.



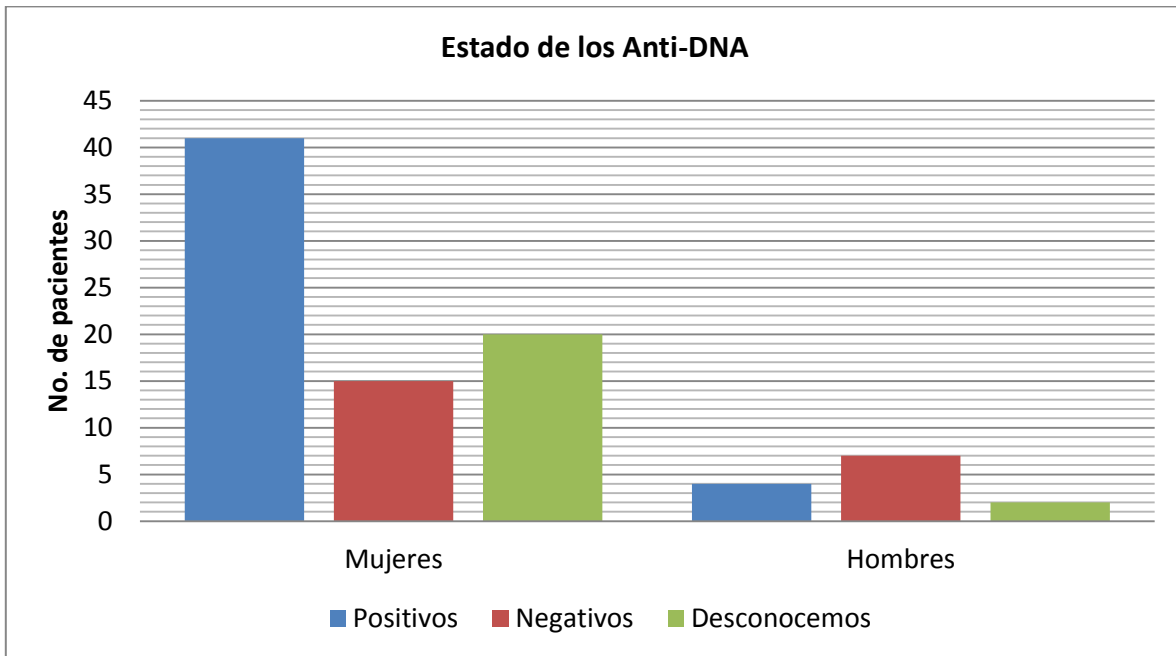
Gráfica 9. Proteinuria en 24 horas al diagnóstico de NL de acuerdo al género.



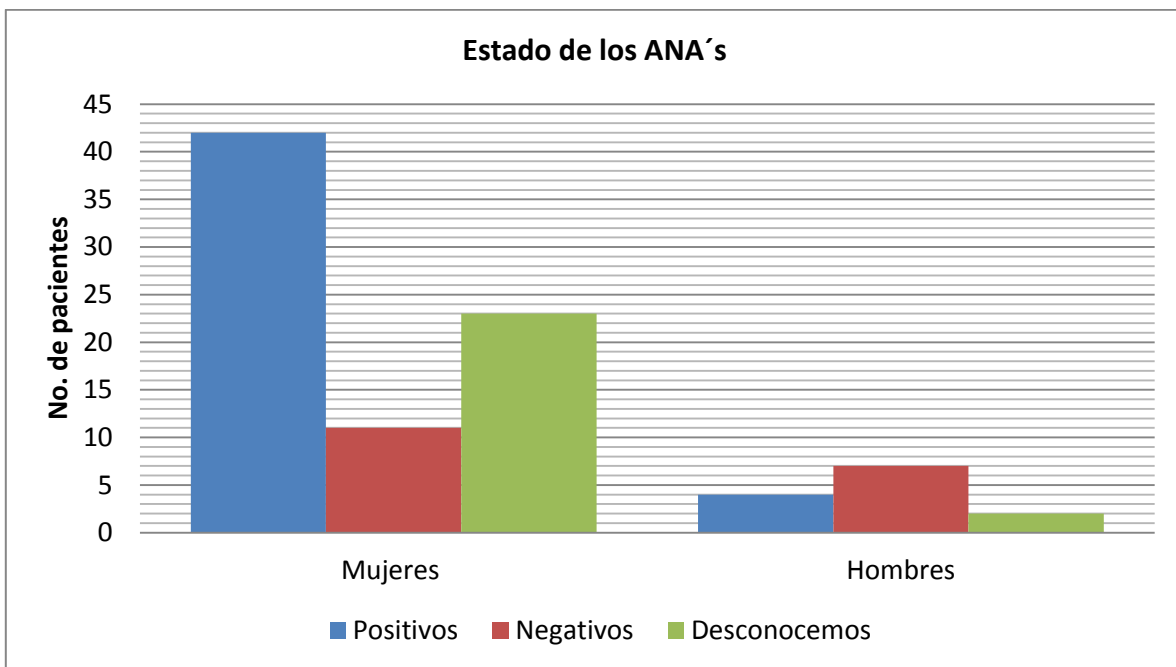
Gráfica 10. Niveles de proteinuria en 24 horas de acuerdo a la clase histopatológica de NL.



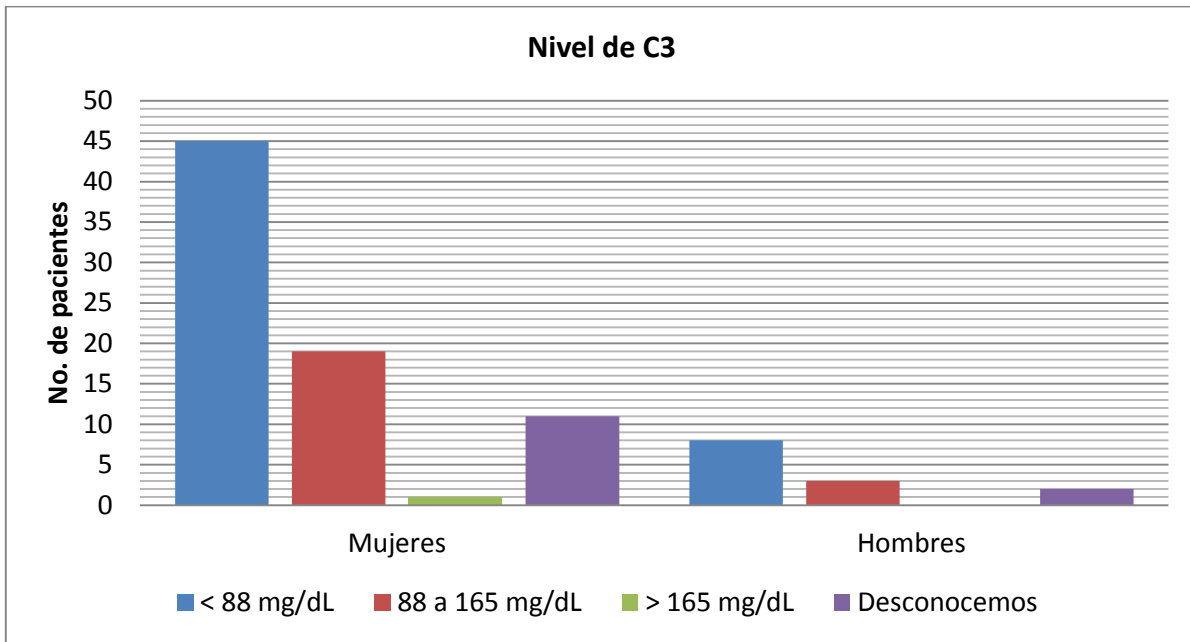
Gráfica 11. Estado de los anti-DNA al diagnóstico de NL.



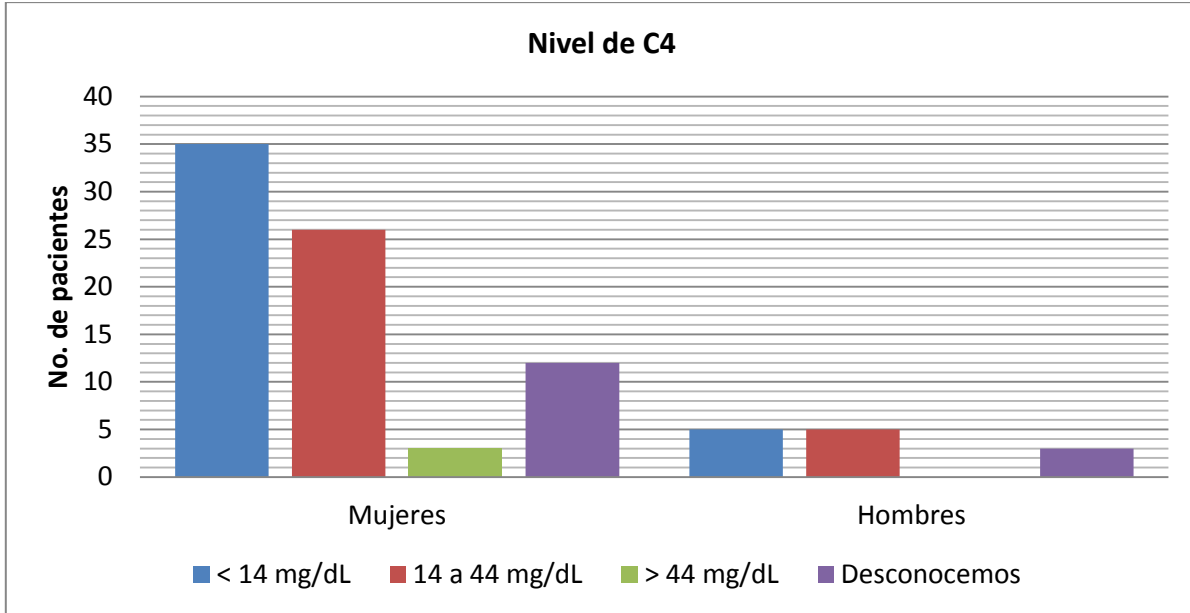
Gráfica 12. Estado de los ANA's al diagnóstico de NL.



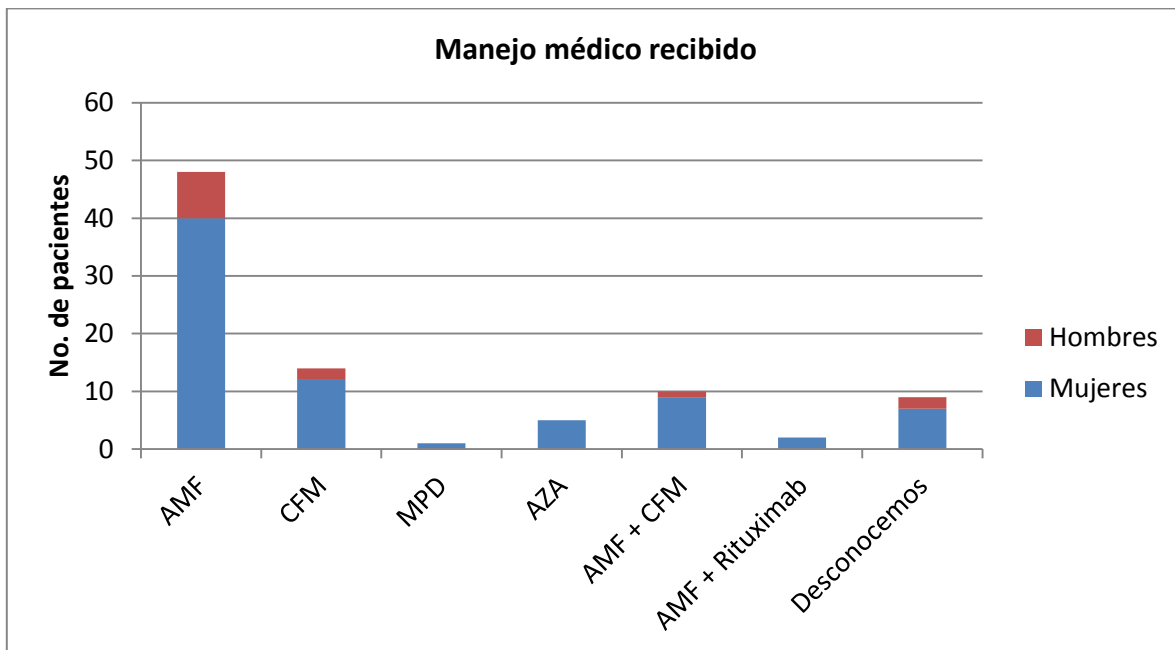
Gráfica 13. Nivel de complemento C3 al diagnóstico de NL.



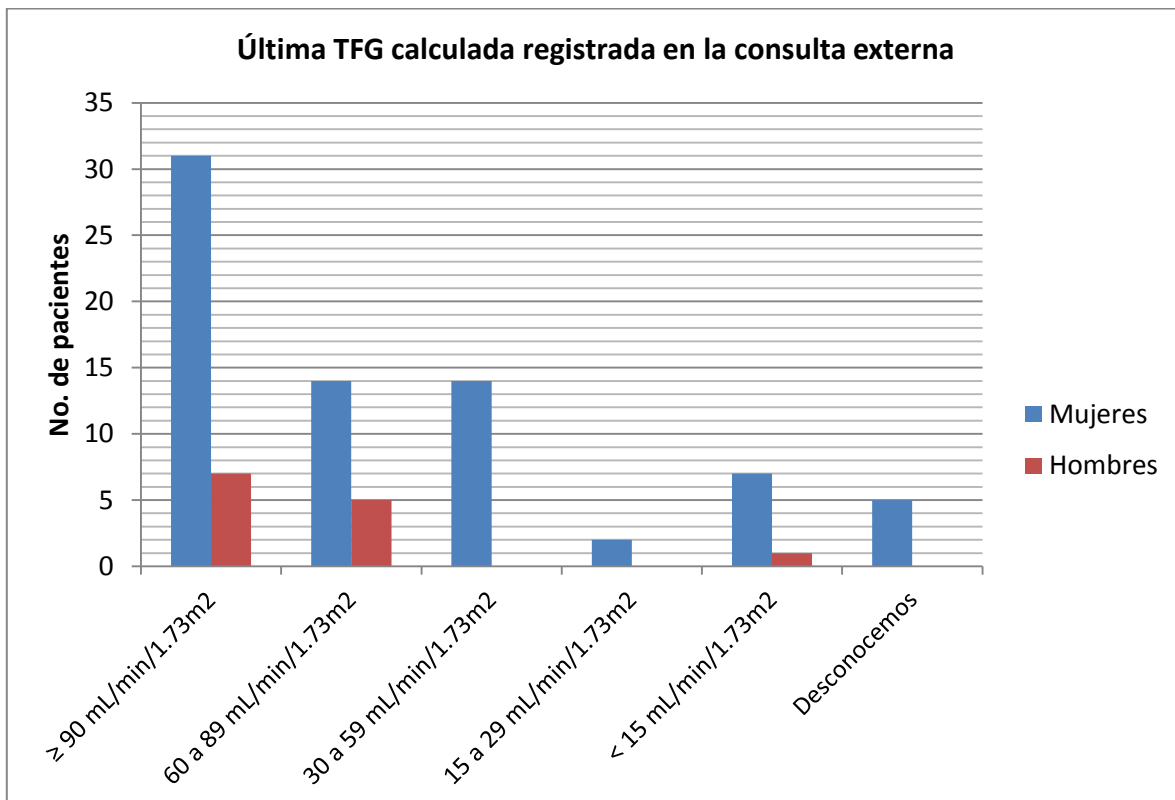
Gráfica 14. Nivel de complemento C4 al diagnóstico de NL.



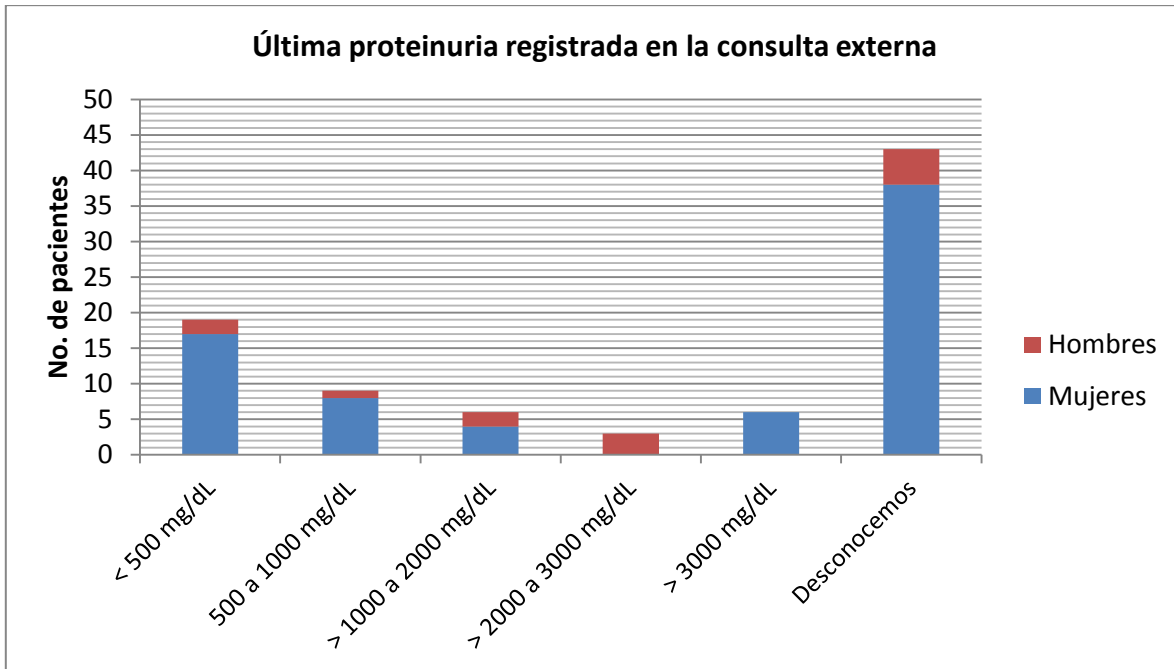
Gráfica 15. Manejo médico recibido de acuerdo al género.



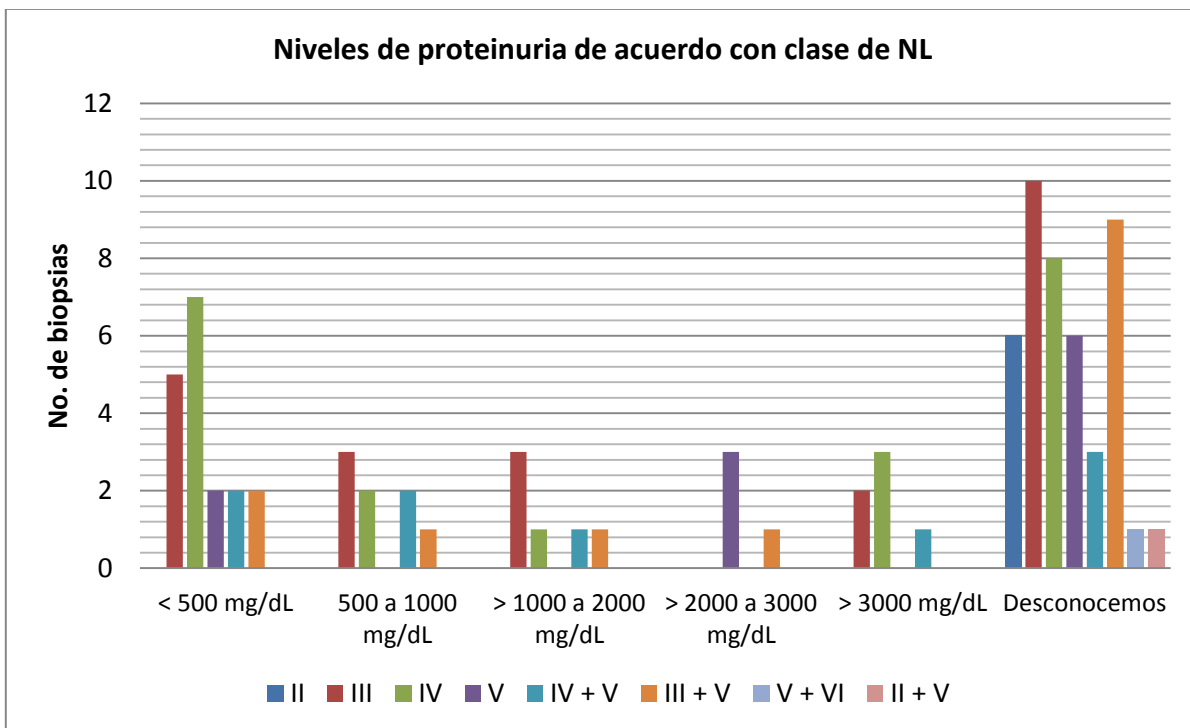
Gráfica 16. Última TFG calculada por MDRD registrada en consulta externa en los pacientes con NL de acuerdo al género.



Gráfica 17. Última proteinuria en 24 horas registrada en consulta externa en los pacientes con NL de acuerdo al género.



Gráfica 18. Últimos niveles de proteinuria en 24 horas registrados en la consulta externa de acuerdo a la clase histopatológica de NL.



13. DISCUSIÓN

En el presente estudio, encontramos que 26.5%, de los pacientes en seguimiento en la consulta externa de reumatología con diagnóstico de LES, tienen NL documentada a través de BRP, es decir 89 de los 335 pacientes vistos en la consulta, prevalencia similar a la encontrada en cinco estudios llevados a cabo en diferentes partes del mundo, Estados Unidos, Francia, Hungría, Arabia Saudita y España^{22 a 27}, entre los que la tasa de prevalencia varió de 16.9 a 42.8%, correspondientes a un total de 815 casos de NL documentada por BRP entre 2781 pacientes con LES. Sin embargo, nuestra prevalencia está muy por debajo de la reportada en la cohorte GLADEL, cuya población de estudio se asemeja más a la nuestra, ya que incluyó pacientes latinoamericanos, y en la que se reporta una prevalencia de NL de hasta el 70%.⁷

La distribución de pacientes con NL según el género, se ha reportado en múltiples estudios^{13 a 15, 25,27}, con un predominio del género femenino, el cual oscila entre el 51.4% hasta el 92.5%, en nuestro caso, el 85.4% de los pacientes con NL documentada por BRP son mujeres.

La edad promedio de presentación de actividad renal en pacientes con LES fue de 25 ± 9.6 años, por debajo de lo reportado en diferentes estudios, en los que en conjunto se reporta una edad media de diagnóstico a los 29.6 años, con una edad mínima reportada por Huong et.al. a los 28 años, y una máxima de 31.8 años reportada por Descombes et.al. (23 a 27, 29 a 31).

En una cohorte de 84 pacientes de la ciudad de Medellín, se observó que la NL se presentó en un promedio de 13.6 (0 a 168) meses después del diagnóstico de LES. El diagnóstico de LES y NL coincidió en el 36.9% de los pacientes. El 63% de los que tuvieron NL lo presentaron durante los primeros 6 meses y el 72% durante el primer año.³⁴ A diferencia de nuestro estudio, en el que el debut con NL fue mucho mayor, identificado en 56.1%, así como una media de diagnóstico de 19.8 meses, y con diagnóstico de 83.1% en los primeros 3 años de seguimiento.

De acuerdo con la literatura, se ha identificado que la NL clase IV es el tipo histopatológico encontrado más frecuentemente, a diferencia de nuestro estudio, en el que la clase III fue la más reportada en el 27.7% de las BRP, mientras que la clase IV

ocupó el segundo lugar en frecuencia con 23.1%. Así mismo, se reporta que la clase I y la clase VI son raramente identificadas en las BRP, situación similar a lo observado en nuestros pacientes, en los que ninguna biopsia reportó los mismos. Una posible explicación a esto, es que los pacientes con NL y LES de estas clases, tengan presentaciones más discretas que no son indicativas de BRP, tal que se encuentre entonces con menor frecuencia.²²

Un aspecto importante para evaluar el pronóstico es la coexistencia con nefropatía por SAF, las lesiones características son la microangiopatía trombótica (lesiones agudas) y la hiperplasia fibrosa intimal (lesiones vasculares crónicas). En una cohorte francesa, el 32% de los pacientes con NL tuvieron una sobreposición con hallazgos histológicos sugestivos de nefropatía por SAF, sin embargo, en nuestros reportes histopatológicos, solo en uno de ellos, se reportó como hallazgo concomitante microangiopatía trombótica.^{33,34}

La frecuencia de aparición de síndrome nefrótico varía de acuerdo con los diferentes grupos étnicos. En la cohorte GLADEL, 5.7% de los blancos, 6.7% de los mestizos y 10.5% de los afro-latinoamericanos con LES tuvieron síndrome nefrótico.¹⁰ En nuestro estudio, de las 42 BRP que se correlacionaron con proteinuria mayor a 3000 mg/día, 26.8% reportaron clase IV, 24.4% la combinación de clase III + V, 19.5% clase III, 14.6% clase IV + V, 7.3% clase V, 2.4% en clases II, V + VI, II + V.

Entre los marcadores serológicos de actividad destacan tres: anti-DNA, C3 y C4. Además, los anti-C1q son muy específicos de actividad renal, pero no están disponibles para la práctica clínica en la mayoría de los centros. Es muy raro que exista actividad inmunológica si todos ellos son normales. Aunque se ha estudiado el valor diagnóstico y pronóstico de otros biomarcadores, ninguno ha llegado a demostrar suficiente sensibilidad y especificidad para ser incorporados en la práctica clínica.¹⁸ Aunque los autoanticuerpos y los niveles de complemento no han sido probados sistemáticamente dentro de las diferentes cohortes ni probados con controles interlaboratorio, de acuerdo con la cohorte GLADEL, los ANA's fueron significativamente menos prevalentes en mestizos que en blancos y afro-latinoamericanos, los anti-DNA, fueron positivos más frecuentemente en mestizos que en blancos. Tanto los afro-latinoamericanos como los blancos, tuvieron niveles bajos de complemento con más frecuencia que los mestizos.¹⁰ Identificamos positividad de los anticuerpos anti-DNA en 50.6% de los pacientes y de los ANA's en

46%, sin embargo, desconocemos el estado de los mismos en un gran porcentaje, 24.7% y 28.1%, respectivamente, lo que puede ocasionar un sesgo importante. Respecto a los niveles de complemento, se encontró disminución de C3 en el 59.6% y de C4 en el 44.9%.

14. CONCLUSIONES

Se identificó una preponderancia del género femenino, con una proporción 7:1, en pacientes con diagnóstico de NL. En el 21.3% de los pacientes, se realizaron dos BRP, todas ellas indicadas por persistencia de proteinuria >1 g/día en el seguimiento de los mismos. La clase histopatológica mayormente reportada, difiere de la encontrada en la literatura universal, encontrándose con mayor frecuencia la GMN clase III, seguida de la GMN clase IV.

La edad media al diagnóstico de NL, fue mucho menor que lo reportado en la literatura, es probable que esto pueda deberse a que en nuestro centro contamos con servicio de reumatología pediátrica, captándose pacientes desde etapas más tempranas de la vida, con un seguimiento más estrecho y pronta identificación del desarrollo de NL. Así mismo, podemos asumir que el llevar a cabo un adecuado seguimiento y escrutinio de pacientes clínicamente asintomáticos a través de la consulta externa, de acuerdo a lo indicado por las guías internacionales de manejo en pacientes con LES, ha permitido identificar de manera oportuna a pacientes con proteinuria significativa, estableciendo un diagnóstico temprano de la NL, con una directa repercusión tanto en la TFG calculada y las comorbilidades asociadas a la patología renal propiamente dicha.

La gran mayoría de los pacientes con NL se diagnostican al momento del diagnóstico de LES y durante los primeros 3 años de seguimiento.

Respecto al estado de la TFG calculada, la mayoría de nuestros pacientes se encuentran con una TFG adecuada para no requerir terapia de sustitución renal, con adecuado mantenimiento de la misma en el seguimiento y posterior a inicio de tratamiento, lo cual repercute de manera directa en las comorbilidades y calidad de vida de los pacientes.

Los niveles de proteinuria, en su gran mayoría se reportaron en rangos subnefróticos, sin embargo, no deben desestimarse, y de acuerdo a lo indicado por las guías de manejo, deben ser investigados desde proteinurias > 500 mg/día.

Se observó una disminución en niveles séricos de complemento tanto C3 como C4, así como positividad en autoanticuerpos, anti-DNA y ANA's en pacientes con diagnóstico de NL, sin embargo, cabe destacar, que una proporción importante de pacientes, no tienen registrado en su expediente los mismos.

De acuerdo a las manifestaciones concomitantes reportadas al diagnóstico de NL, observamos que la mayormente reportada fue la actividad a nivel articular, manifestada como sinovitis, seguida de la trombocitopenia, aunque nuevamente, en 27% de los pacientes desconocemos esta información, por no especificación en el expediente clínico.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bertoli A.M., Alarcón G.S, Tsokos G.C., Gordon C., Smolen J.S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Systemic lupus erythematosus. Mosby, PA: Elsevier, 2007. pp. 1–18.
- 2 Murphy G, Isenberg D. Effect of gender in clinical presentation in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2013; 152: 2108–109.
3. Sigdel M.R., Shah D.S., Raut K.B. Lupus Nephritis: A comprehensive review. Journal of Institute of Medicine, April, 2013; 35:1.
4. Bagavant H, Kalantarinia K, Scindia Y, Deshmukh U. Novel therapeutic approaches to lupus glomerulonephritis: translating animal models to clinical practice. Am J Kidney Dis 2011; 57(3):498-507
5. Lim S.S., Bayakly A.R., Helmick C.G., et al: The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: the Georgia Lupus Registry. Arthritis Rheum 2014; (66): 357-368

6. Pons G.J., Catoggio L.J., Cardiel M.H., Bonfa E., Caeiro F., Sato E., Massardo L., Molina J.F., Guibert M., Barile L.A., Amigo M.C., Acevedo E.M., Abadi I., Wojdyla D., Alarcón R.M., Alarcón G.S. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* (2015) 0, 1–10.
7. Cervera R., Khamastha M., Font J., Sebastiani J.D., Gil A., La Villa P., et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
8. Arbuckle M.R., James J.A., Denis G.J., Rubertone M.V., Mc Clain M.T., et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2003;12:99-106.
9. López P., Mozo L., Gutiérrez C., Suárez A. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in a northern Spanish Population: Gender and Age influences in immunologic features. *Lupus* 2003;12:860-865.
10. Pons G.J., Catoggio L.J., Cardiel M.H., Soriano E., Gentilitti S., Villa A., et al. The GLADEL multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1214 patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 2004;83:1-18.
11. Bertoli A., Alarcón G.S., Calvo-Alen J., Fernández M., Vila L., Reveille J., for the LUMINA study group. Systemic Lupus Erythematosus in a multicentric US cohort. Clinical features, course and outcome in patients with late onset disease. *Arthritis Rheum* 2006;54:1560-1567
12. Danila M.I., Pons-Estel G.J., Zhang J., et al: Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009(48): 542-545
13. Mok C.C., Kwok R.C., and Yip P.S.: Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; (65): 2154-2160

14. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A., et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; (64): 797-808
15. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: pp. 241-250.
16. Grande J.P., and Balow J.E.: Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; (7): 611-61
17. Brentjens J.R., Sepulveda M., Baliah T., et al: Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1975; (7):342-350
18. Ruiz G., Espinosa G., Frutos M., Jiménez J., Praga M., Pallarés L., Rivera F., Robles A., Segarra A., Quereda C. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) *Nefrologia* 2012;32(Suppl.1):1-35
19. Okpechi I.G., Gcelu A., Ameh O.I. Lupus nephritis: An approach to diagnosis and treatment in South Africa. *S Afr Med J* 2015;105(12):XXX.
20. Ortega L.M., Schultz D.R., Lenz O., et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19:557.
21. Hochberg M.C.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; (40) 1725
22. Hong W., Yi-le R., Jun C., Luo G., Ling-Yun S. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol* 2018;33(1):17-25
23. Neumann K., Wallace D.J., Azen C., Nessim S., Fichman M., Metzger A.L., et al. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:47-55.

24. Huong D.L., Papo T., Beaufils H., Wechsler B., Blétry O., Baumelou A., et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:148-66.
25. Brugos B., Kiss E., Szodoray P., Szegedi G., Zeher M. Retrospective analysis of patients with lupus nephritis: data from a large clinical immunological center in Hungary. *Scand J Immunol* 2006;64:433-7.
26. Al Arfaj A.S., Khalil N., Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2009;29:1057-67.
27. Sisó A., Ramos C.M., Bové A., Brito Z.P., Soria N., Nardi N., et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:300-7.
28. Pons G.J., Catoggio L.J., Cardiel M.H., Bonfa E., Caeiro F., Sato E., Massardo L., Molina J.F., Guibert M., Barile L.A., Amigo M.C., Acevedo E.M., Abadi I., Wojdyla D., Alarcón M.E., Pons E. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* (2015) 0, 1–10
29. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., MacKenzie T., Hayslett J.P., Kashgarian M. The time-dependence of longterm prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:359-68.
30. Shen K., Yu Y., Tang Z., Liu Z., Li L. The prognosis of biopsy-proven lupus nephritis in chinese patients: long term follow-up of 86 cases. *Chin Med J (Engl)* 1997;110:502-7.
31. Descombes E., Droz D., Drouet L., Grünfeld J.P., Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:355-68.
32. Pinto L.F. Lupus nephropathy. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2014; 1(2): 101- 114.
33. Alchi B., Griffiths M., Jayne D. Wath Nephrologist need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Trasplant* 2010;25:3147-3154.
34. Pinto L.F., Castro I.L., Duque V., Márquez J., Velásquez C.J. 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.

16. ANEXOS

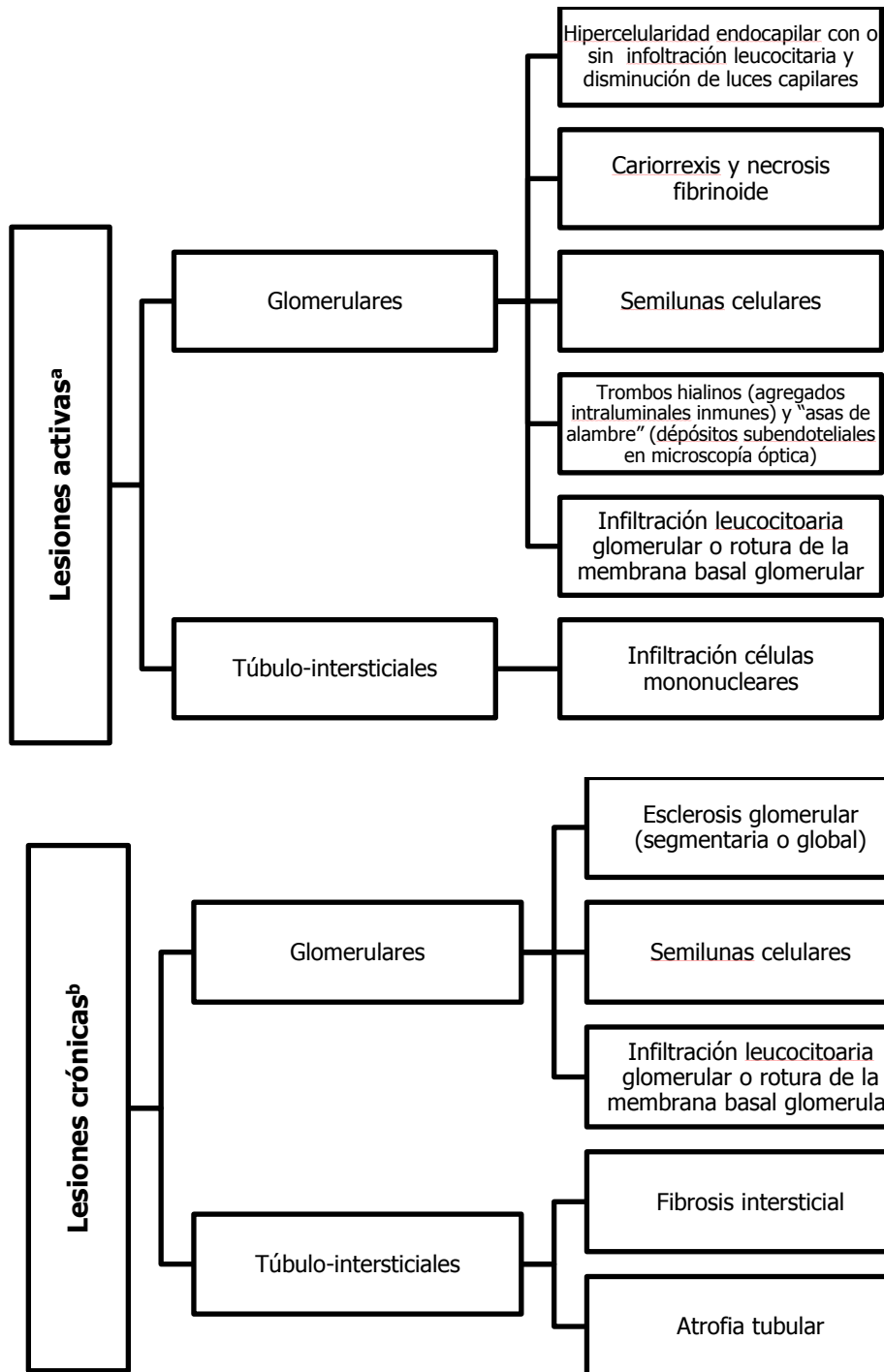
ANEXO 1

CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE NEFRITIS LÚPICA

Nefritis lúpica	Datos clínicos y analíticos
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima.	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual.
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial.	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica. Si aparece síndrome nefrótico descartar podocitopatía.
Clase III. Nefritis lúpica focal.	Proteinuria y hematuria. En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica. La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados. Puede evolucionar hacia clase IV.
Clase IV. Nefritis lúpica difusa.	Es la forma más frecuentemente biopsiada. Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial. Se asocia con título elevado de anti-ADN e hipocomplementemia. Puede evolucionar hacia insuficiencia renal.
Clase V. Nefritis lúpica membranosa.	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal con hipertensión y microhematuria. En general, escasa actividad inmunológica.
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada.	Deterioro progresivo de la función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal.

ANEXO 2

LESIONES ACTIVAS O CRÓNICAS DE LA NEFRITIS LÚPICA



^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.

^b**Cronicidad:** cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

ANEXO 3

OTRAS LESIONES RENALES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Tipo	Características clínicas y analíticas
Nefritis túbulo-intersticial	Infiltrado intersticial, lesiones tubulares.
	Depósitos en la membrana basal tubular.
	Coexisten con lesiones glomerulares.
	Se asocian a mala evolución.
	Pueden ser la única manifestación renal de LES: disfunción tubular.
Enfermedad vascular	Vasculitis: depósitos en la pared vascular, con necrosis fibrinoide. Mal pronóstico.
	Microangiopatía trombótica: trombos vasculares asociados a anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico).
	Nefroangioesclerosis: asociadas a hipertensión y otros factores de riesgo vascular.
Podocitopatía	Síndrome nefrótico con fusión de podocitos sin depósitos inmunes ni otros datos clásicos de nefritis lúpica.
	Evolución similar a la nefropatía por cambios mínimos idiopática.

ANEXO 4

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR) Y DEL SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS (SLICC)

4.1 Criterios de Clasificación del ACR

La ACR estableció 11 criterios, de los cuales se requieren cuatro o más de estos, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 y fueron revisados en 1992. Los criterios y sus definiciones son los siguientes:

1. Rash malar. Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que respeta el surco nasolabial.
2. Rash discoide. Parches eritematosos elevados, con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular y cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad. Erupción en la piel como resultado de una reacción inusual a la luz solar, identificada por interrogatorio del paciente u observación médica.
4. Úlceras orales. Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por el médico.
5. Artritis. Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por sinovitis, edema o derrame.
6. Serositis.
 - a) Pleuritis. Historia convincente de dolor o frote pleurítico evidenciado por un médico o demostración de derrame pleural; o
 - b) Pericarditis. Evidencia de derrame pericárdico.
7. Alteraciones renales.
 - a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 gramos por día o más de 3+ en tira reactiva; o
 - b) Cilindros celulares que pueden ser de glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Alteraciones neurológicas.
 - a) Convulsiones. En ausencia de fármacos nocivos o trastornos metabólicos conocidos; por ejemplo, uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico; o

- b) Psicosis. En ausencia de fármacos nocivos o trastornos metabólicos conocidos; por ejemplo, uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
9. Alteraciones hematológicas.
- a) Anemia hemolítica con reticulocitosis; o
 - b) Leucopenia. Leucocitos totales menores a $4,000/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones; o
 - c) Linfopenia. Linfocitos menores a $1,500/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones: o
 - d) Trombocitopenia. Plaquetas menores a $100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos nocivos.
10. Alteraciones inmunológicas.
- a) Anti-DNA. Anticuerpos anti ADN nativo en título anormal.
 - b) Anti-Sm. Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm.
 - c) Prueba serológica falsa positiva para sífilis que es positiva durante al menos 6 meses y confirmada por la inmovilización de *Treponema pallidum* o por campo oscuro.
11. Anticuerpos antinucleares (ANA). Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos que se sepa que están asociados con el síndrome del lupus inducido por medicamentos.

4.2 Criterios de Clasificación del SLICC

De acuerdo con la SLICC y los criterios de clasificación desarrollados por ellos, que enunciaremos a continuación, se necesitan más de cuatro de éstos, al menos uno clínico y uno serológico, o una biopsia renal compatible con nefropatía lúpica con presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos anti-ADN.

Criterios Clínicos.

1. Lupus cutáneo agudo, incluyendo: rash malar, lupus buloso, necrólisis epidérmica tóxica, rash maculopapular, fotosensibilidad, o lupus cutáneo subagudo (lesiones policíclicas anulares no induradas psoriasiformes que resuelven sin dejar cicatriz, ocasionalmente con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).
2. Lupus cutáneo crónico, incluyendo: rash clásico discoide localizado (arriba del cuello) o generalizado (arriba y abajo del cuello), lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis.

3. Úlceras orales: orales o nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behcet, infección, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reactiva).
4. Alopecia no cicatricial. Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabellos rotos visibles, en ausencia de otras causas, como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica.
5. Sinovitis. Dos o más articulaciones con edema o derrame.
6. Serositis. Pleuritis típica por más de un día, derrame pleural o frote pleural. Dolor pericárdico típico durante más de un día, derrame pericárdico, frote pericárdico o pericarditis identificada por electrocardiografía, en ausencia de otras causas, como infección, uremia o síndrome de Dressler.
7. Alteraciones renales. Proteinuria mayor a 500 mg en 24 horas, identificada por recolección de orina de 24 horas o índice proteinuria/creatinuria; o presencia de cilindros de eritrocitos.
8. Alteraciones neurológicas. Psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección o diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas incluyendo tóxico-metabólicas, medicamentos, uremia).
9. Anemia hemolítica.
10. Leucopenia. Leucocitos menores de $4\ 000/\text{mm}^3$ en al menos una determinación, en ausencia de otras causas conocidas, como el síndrome de Felty, medicamentos y la hipertensión portal; o linfopenia ($1\ 000/\text{mm}^3$ al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas, como uso de corticosteroides e infecciones.
11. Trombocitopenia. Plaquetas menores de $100\ 000/\text{mm}^3$ al menos una vez, en ausencia de otras causas como medicamentos, hipertensión portal o púrpura trombocitopénica trombótica.

Criterios Inmunológicos.

1. Niveles de anticuerpos antinucleares por arriba del valor de referencia.
2. Anticuerpos anti-DNA doble cadena por arriba del valor de referencia (o dos veces el valor de referencia se son medidos por ELISA).
3. Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm.

4. Positividad de cualquier anticuerpo antifosfolípidos, determinado por cualquiera de los siguientes: anticoagulante lúpico positivo, resultado falso positivo para reagin plasmática rápida, títulos medios o elevados de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM), resultado positivo para β 2-glicoproteína I (IgA, IgG o IgM).
5. Hipocomplementemia (C3, C4 o CH50).
6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

ANEXO 5

CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA SEGÚN LA INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY (ISN) Y LA RENAL PATHOLOGY SOCIETY (RPS)

Clasificación de la nefritis lúpica 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.	Hipercelularidad 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.	<p>Lesiones en menos del 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:</p> <p>Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal).</p> <p>Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante).</p> <p>Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal).</p>

<p>Clase IV. Nefritis lúpica difusa.</p>	<p>Lesiones en más del 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 más del 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando más del 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:</p> <p>Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa).</p> <p>Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa).</p> <p>Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa).</p> <p>Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa).</p> <p>Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa).</p> <p>Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa).</p>
<p>Clase V. Nefritis lúpica membranosa.</p>	<p>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</p>
<p>Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada.</p>	<p>Con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual.</p>

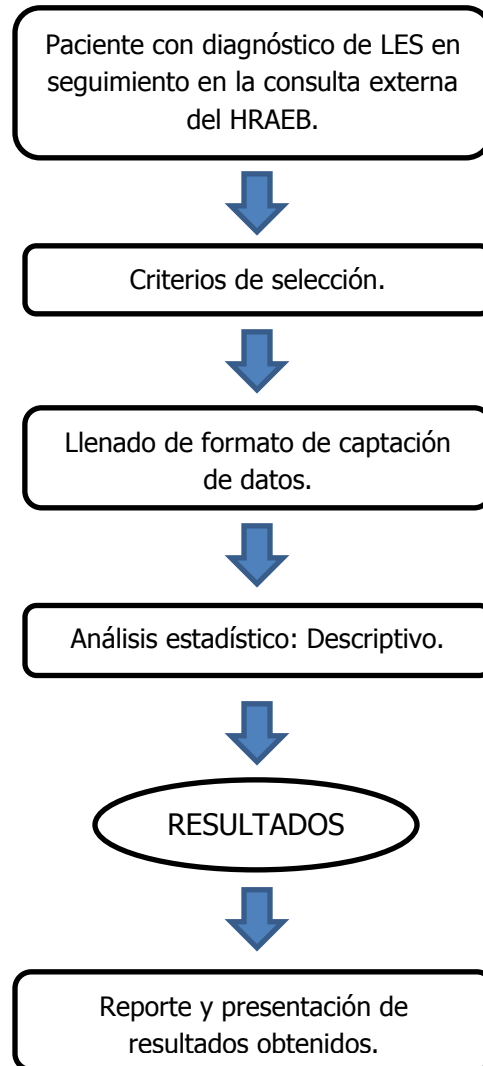
ANEXO 6

FORMATO DE CAPTACIÓN DE DATOS

FORMATO DE CAPTACIÓN DE DATOS	No. Folio:
I. Datos del paciente. Nombre: _____ Expediente: _____ Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____ Ocupación: _____ Fecha de elaboración: _____	
II. Antecedentes personales de importancia. Enfermedades crónico-degenerativas: _____ Patologías renales previas: _____ Uso de medicina alternativa o herbolaria: _____ Medicamentos empleados: _____	
III. Diagnóstico de LES. Edad de diagnóstico: _____ Fecha de diagnóstico: _____ Debut con afección renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tratamiento empleado: _____	
IV. Datos de la glomerulonefritis. Ultrasonido renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de USG: _____ RD: _____ RI: _____ Observaciones: _____ Biopsia renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha BRP: _____ Fecha RHP: _____ Folio RHP: _____ Reporte RHP: Clase I <input type="checkbox"/> Clase II <input type="checkbox"/> Clase III <input type="checkbox"/> Clase IV <input type="checkbox"/> Clase V <input type="checkbox"/> Clase VI <input type="checkbox"/> Actividad: _____ Cronicidad: _____ Observaciones: _____ Terapia de sustitución de la función renal: Diálisis peritoneal <input type="checkbox"/> Hemodiálisis <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Afección concomitante: Neuropsiquiátrico <input type="checkbox"/> Lupus cutáneo agudo <input type="checkbox"/> Lupus cutáneo crónico <input type="checkbox"/> Alopecia no cicatricial <input type="checkbox"/> Úlceras orales o nasales <input type="checkbox"/> Sinovitis <input type="checkbox"/> Serosistis <input type="checkbox"/> Anemia hemolítica <input type="checkbox"/> Leucopenia <input type="checkbox"/> Linfopenia <input type="checkbox"/> Trombocitopenia <input type="checkbox"/> Tratamiento empleado: _____	
V. Laboratorios al diagnóstico de la glomerulonefritis. Hb: _____ CMCH: _____ VGM: _____ Leucocitos totales: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: _____ Monocitos: _____ Eosinófilos: _____ Basófilos: _____ Bandas: _____ Plaquetas: _____ Glucosa: _____ Urea: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ Albúmina: _____ Colesterol: _____ Ácido úrico: _____ TFG por MDRD: _____ Sodio: _____ Potasio: _____ Cloro: _____ Calcio: _____ Fósforo: _____ Sedimento urinario: _____ Proteinuria en orina 24 h: _____ Índice proteinuria:creatinuria: _____ ANA's: _____ Ac anti-dsDNA: _____ Ac anti-Ro: _____ Ac anti-La: _____ Ac anti-Sm: _____ Factor reumatoide: _____ C3: _____ C4: _____ CH50: _____ Anticoagulante lúpico: _____ Ac anticardiolipinas: _____ Anti-β2GPI: _____ Coombs directo: _____	
VI. Estado actual de la afección renal. Fecha de últimos laboratorios: _____ Urea: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ TFG por MDRD: _____ Proteinuria en orina 24 h: _____ Índice proteinuria:creatinuria: _____ Sedimento urinario: _____ Terapia de sustitución de la función renal: : Diálisis peritoneal <input type="checkbox"/> Hemodiálisis <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/>	
VIII. En caso de defunción. Fecha de defunción: _____ Causas de defunción: _____ _____	

ANEXO 7

DIAGRAMA DEL ESTUDIO



ANEXO 8

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Asimismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Dra. Dulce Nohemí Aguilera Ortega.

Dr. Gustavo Netzahualcóyotl Damián Abrego.

León, Gto. a 25 de abril de 2019

ANEXO 9

CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEI-26-19

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL BAJÍO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Registro ante Comisión Nacional de
Bioética: CNBCEI-11-CEI-004-20170731.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
B A J Í O

León, Gto. a 13 de mayo de 2019.

Asunto: Respuesta del Comité de Ética en Investigación a la propuesta de revisión de los documentos del Proyecto "Frecuencia y tipos de glomerulonefritis en pacientes con lupus eritematosos sistémico con afección renal en seguimiento en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío"

DR. GUSTAVO NETZAHUALCÓYOTL DAMIAN ABREGO, DR. EDUARDO GUANÍ GUERRA,

DRA. DULCE NOHEMÍ AGUILERA

Investigadores Principales

Le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío ha evaluado los siguientes documentos: Protocolo del proyecto

De acuerdo a lo anterior, ha resuelto emitir la siguiente decisión: **APROBADO**

Sin observaciones:

Le reiteramos el apoyo del CEI para el logro de su proyecto. Conforme al cronograma de actividades y a los procedimientos internos de este Comité, será necesario que usted presente un reporte de avances cada 6 meses durante el desarrollo y al finalizar el proyecto, así también deberá informar cualquier modificación que realice al protocolo original. El protocolo tiene vigencia de 1 año, en caso de continuar en su desarrollo, deberá informar al CEI para su renovación y vigencia.

Dr. Jorge F. Acuña Valério
Presidente

Comité de Ética en Investigación, Hospital
Regional de Alta Especialidad del Bajío

María Maldonado Vega

Dra. María Maldonado Vega
Secretario

Comité de Ética en Investigación, Hospital
Regional de Alta Especialidad del Bajío

