



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

TITULO

**ESCALA PRONÓSTICA PARA PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NEFRITIS LÚPICA**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

DRA. MYRIAM KARINA PÉREZ CASTRO

TUTOR: DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DEDICATORIAS

A mis padres: Por su apoyo incondicional y por todas y cada una de las maneras que solo ellos conocen de alentarme. Gracias por tanto

A mis hermanos: Gracias por formar parte de mis sueños

Al Dr Valdez por creer en mí y darme la oportunidad de realizar mi sueño

Al Dr Rodriguez Gracias por todas sus enseñanzas, amistad y paciencia.

A la Dra Montserrat Perez gracias por todas las enseñanzas, por la paciencia y formar parte de este camino

A mis compañero agradezco por apoyarme incondicionalmente, por convertirse en parte de una familia por eleccion, me encanto realizar este recorrido con ustedes, un placer cohincidir.



**ABREVIATURAS**

LES	Lupus Eritematoso Sistémico
NL	Nefritis Lúpica
ERC	Enfermedad renal Crónica
ERCT	Enfermedad renal Crónica Terminal
IFN	Interferón
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
ANCA	Anticuerpo anticitoplasma
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti DNA	Anticuerpos anti acido desoxirribonucleico
IA	Índice de actividad
IC	Índice de cronicidad
IFTA	Fibrosis intersticial y atrofia tubular
SLEDAI	Indice de actividad de la enfermedad en lupus eritematosos sistémico
BILAG	índice británico de actividad de lupus eritematosos sistemático
ISN/RPS	Sociedad internacional de nefrología/ Sociedad de Patologia Renal
TFG	Tasa de filtrado glomerular
RB	Riesgo bajo de acuerdo a la escala pronóstica de Tang
RM	Riesgo moderado de acuerdo a la escala pronóstica de Tang



RA	Riesgo alto de acuerdo a la escala pronóstica de Tang
MAT	Microangiopatía trombótica
NTI	Nefritis tubulointersticial





Tabla de contenido

RESUMEN	6
1. ANTECEDENTES	8
1.1. FISIOPATOLOGÍA	9
1.2. MANIFESTACIONES	11
1.3. HISTOLOGÍA	12
1.4. TRATAMIENTO	14
1.5. SOBREVIDA RENAL	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
5. HIPÓTESIS	20
6. OBJETIVOS	21
6.1. General	21
6.2. Específicos.....	21
7. METODOLOGÍA	22
7.1. Tipo y diseño de investigación	22
7.2. Análisis estadístico	22
7.3. Población de estudio.....	23
7.4. Lugar y tiempo de estudio.....	23
7.5. Tamaño de la muestra.....	23
7.6. Criterios de selección	24
7.7. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS ...	25
8. Resultados	32





8.1.	Características generales de la población.....	33
8.2.	Características bioquímicas de la población	34
8.3.	Síndromes nefrológicos.....	35
8.4.	Características histológicas.....	36
8.5.	Análisis score de cronicidad.....	38
8.6.	Escala pronostica de Nefritis Lúpica para el desarrollo de ERC y ERC Terminal	40
8.7.	Variación entre escala pronóstica con tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI ml/min/m ²).....	40
8.8.	Asociación entre tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI ml/min/m ²) por categorias incluidas en la escala pronóstica de NL	41
8.9.	Análisis de riesgo de desarrollar ERC y ERCT de acuerdo al riesgo otorgado por escala pronóstica para Nefritis lúpica	48
8.10.	Riesgo para el desarrollo de Enfermedad Renal Cronica y Enfermedad Renal Cronica de acuerdo a la escala pronostico	58
8.11.	Riesgo para desarrollo de Enfermedad renal crónica terminal de acuerdo a escala pronóstica, NTI y MAT	59
8.12.	Riesgo para desarrollo de Enfermedad renal cronica de acuerdo a cada categoria de la escala pronóstica.....	61
8.13.	Riesgo de ERC en Nefritis lúpica por otras variables histológicas y clínicas	62
9.	DISCUSIÓN	63
10.	CONCLUSIONES	67
11.	REFERENCIAS	68
12.	ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	72





RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que presenta comúnmente involucro renal, ocasionando nefritis lúpica (NL), la cual está relacionada con incremento en la morbilidad y mortalidad. Todos los compartimientos incluyendo glomérulo, tubulointersticio y componentes vasculares están propensos a presentar daño durante el curso de la enfermedad.

Recientemente se desarrolló una escala pronóstica para evaluar el riesgo de la progresión a Enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con NL, esta escala incluye la valoración de la presencia de semilunas celulares y fibrosas; índice de actividad y cronicidad; esclerosis glomerular; fibrosis intersticial; síndrome nefrótico y tasa de filtrado glomerular.

OBJETIVO: Conocer la utilidad del empleo de la escala pronóstica de Tang como predictor de la progresión a ERC en pacientes mexicanos con NL.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional, analítico. Se realizaron medidas de tendencia central (medias y desviación estándar) y de distribución (frecuencias absolutas y relativas) de acuerdo al tipo de variable, para la información epidemiológica e histológica de los datos. De acuerdo al tipo de glomerulopatías se realizó la comparación de medias con la prueba de t de student o prueba exacta de Fisher y para variables cualitativas prueba de χ^2 para la diferencia de proporciones. Se determinaron riesgos de progresión para ERC y ERC terminal mediante análisis de regresión logística. Se estableció como significancia estadística un valor de $p < 0.05$ bimarginal y un IC al 95%.

Se incluyeron los expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NL a quienes se les hubiese realizado biopsia renal por presentar indicación clínica o paraclínica durante los años 2012-2017 y que contarán con seguimiento de al menos 6 meses.

RESULTADOS: Se analizaron 141 pacientes con edad media de 32.01 ± 10.95 años, el 73% (103) mujeres. De acuerdo con la ISN/RPS la clase IV y clase IV+V se



identificaron con mayor frecuencia (37.6% y 34%, respectivamente) y las clases II, III, III+IV y V se presentaron con frecuencia $\leq 11.3\%$. Con la escala pronóstica se determinó que el 53.9% (76) de los pacientes presentaban riesgo bajo; 42.6% (60) moderado; y 3.5% (4) riesgo severo. Durante el seguimiento a los seis meses, 25.66% de los pacientes (29) presentaron remisión total (RT); 42.42% (48) remisión parcial (RP); y 31.85% (36) sin remisión (SR). Se observó progresión a ERC en 18.8% de los pacientes con (RT), 37.5% con (RP) y en 43.8% (SR), ($p < 0.05$). Para ERC terminal (ERCT) no se identificaron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.15$). De acuerdo con la escala, 21.7% (15) de los pacientes con bajo riesgo presentaron progresión a ERC, a diferencia de 73.3% (33) de los que presentaron riesgo moderado, y 100% (5) con riesgo alto ($p < 0.0001$). Así como se observó progresión a ERCT en 3.9% (3) pacientes con riesgo bajo, 45% (27) con riesgo moderado y 20% (1) paciente con riesgo alto ($p < 0.0001$). Al estratificar los pacientes de acuerdo a la respuesta terapéutica y la clasificación asignada con la escala pronóstica, se identificó mayor frecuencia de riesgo bajo (68.9%) en los pacientes con RT ($p = 0.337$), mientras que en aquellos con RP y SR se presentó en 45.5% y SR (47.2%).

Conclusiones: Los resultados muestran que la aplicación de la escala pronóstica de Tang se asocia con la respuesta a tratamiento, así como con la probabilidad de progresión a ERC y ERCT en pacientes con NL

Palabras clave: *Nefritis lúpica primarias, lesión histopatológica, score de cronicidad, Enfermedad renal crónica, Pronóstico*



1. ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza principalmente por la pérdida de la tolerancia inmunológica dirigida contra los antígenos del núcleo, en donde se observa linfoproliferación, producción descontrolada policlonal de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes e inflamación multiórganica(1). El LES implica comúnmente involucro renal, ocasionando nefritis lúpica (NL), la cual es el más importante predictor de morbilidad y mortalidad. (2) Se estima que la NL afecta a 40% de los pacientes con LES, con prevalencia de 72.2 a 74.4 por cada 100 000 habitantes a nivel mundial, con incidencia 3.8 veces mayor en negros, 3.7 en asiáticos, 2.3 en nativos americanos y 1.9 en hispanos comparado con pacientes con LES de raza blanca. (3).

En Estados Unidos de América aproximadamente 35% de los pacientes con LES tienen evidencia clínica de nefritis en algún momento del diagnóstico. Se estima que entre el 50 a 60% de los pacientes pueden desarrollar NL durante los primeros 10 años, con una mayor prevalencia en afroamericanos (40-69%), hispanos (36-61%) y en mujeres (91.3%).(4). Diversos estudios han estudiado la heterogeneidad de las manifestaciones sistémicas del LES, así como el involucro de órganos y tejidos. Los estudios de cohorte GLADEL study (Latin American Group for the Study of Lupus) y LUMINA cohort (Lupus in minorities: nature vs nurture) se evaluó población hispana; observaron un mayor grado de actividad de la enfermedad comparado con los caucásicos, así como mayor afectación renal y progresión a ERC; en fases iniciales, estas diferencias son determinadas por factores genéticos (genes que confieren susceptibilidad: DR2, DR3 e ITGAM) y en estadios avanzados los factores socioeconómicos son el principal determinante. (4)

Se ha reportado que los hispanos tienen un incremento en el índice de daño acumulado, mayor prevalencia en el grado y severidad de involucro renal comparado con los caucásicos, confirmando mayor mortalidad, aunado a que los hispanos presentan nefropatía lúpica a edades más tempranas, con una





prevalencia en mujeres 10:1 (mujeres:hombres). De acuerdo al estudio LUMINA la tasa de sobrevivida a 5 años en pacientes hispanos es de 86.9% comparado con 89.8% para afroamericanos y 94% caucásicos((5).

Como mencionamos previamente, las manifestaciones sistémicas y resultados renales son heterogéneos, pero alrededor del 10-30% de los pacientes progresan a enfermedad renal crónica (ERC) dentro de los 15 años siguientes a la instauración de la NL.

Actualmente, a pesar de las terapias de inducción y mantenimiento el riesgo de desarrollo de ERC incrementa a la par de la presencia de la enfermedad observándose que a 5, 10 y 15 años este va de 11%, 17% a 22%, respectivamente(6).

1.1. FISIOPATOLOGÍA

La NL se desarrolla en pacientes que presenta cierta susceptibilidad genética que comprometen el mantenimiento de la tolerancia inmune al material nuclear endógeno(6). La pérdida de tolerancia se basa principalmente en la perdida de mecanismos que controlan la exposicion de material nuclear a los receptores encargados del reconocimiento inmunologico para la compartamentalizacion en el espacio intracelular, la apoptosis, fagocitosis y muerte celular, asi como la metilacion de secuencias de RNA y DNA inmunoestimuladoras. De manera conjunta en la NL se incrementa la expresion de activacion neutrofílica, que viene precedida del incremento de interferon y trascricpción relacionada a plasmablastos, con regulación a la alta, así como otras células mieloides, es decir la enfermedad inicia de manera preclinica en respuesta al IFN y a la diferenciación de las células B en plasmablastos, provocando inflamación organo o tejido específica a partir de neutrofilos y células mieloides activadas.(6,7). Los neutrofilos contribuyen en la patogenezis del LES y NL incluso muertos, cuando los neutrofls mueren





liberan partículas que funcionan como trampas extraceulares (NETs), las cuales están compuestas por fibrillas de cromatina, histonas, proteínas antibacterianas e inmunoestimuladoras. Este tipo de muerte celular se llama NETosis, que normalmente actúa en defensa del huésped ante microorganismos externos, facilitando la inflamación, probablemente causando daño endotelial y puede inducir la activación de células dendríticas para la producción de $\text{INF-}\alpha$, aplicando la autoinmunidad, de igual manera es importante señalar que la degradación de los NET está alterada en los pacientes con LES y principalmente en pacientes con NL (6–8).

El sistema de complemento generalmente se encuentra activado en los pacientes con NL, y media el daño renal principalmente, ya sea directa con el depósito de inmunocoplejos o de manera indirecta por el incremento en la inflamación y activación leucocitaria(2,8). En una cohorte de 114 pacientes con LES, 23% de los pacientes tenían autoanticuerpos para C1q y para C3b, en este estudio se les dio seguimiento de los niveles de anti-C1q y anti-C3b, encontrando incremento de estos niveles meses antes de una recaída renal. Se ha demostrado que anti-C1q *in vitro*, se une a C1q en las células apoptóticas tempranas y previene su consumo por los macrófagos, de igual manera bloquea la unión de los complejos inmunes a los eritrocitos((10). Lo que sugiere que los anticuerpos anti-C1q mejoran la exposición autoantigénica y facilitan el depósito de complejos inmunes en los diferentes órganos.(7,9).

En este sentido, se ha demostrado que la ausencia de autoanticuerpos anti-C1q se asocia con protección contra la nefritis lúpica en pequeñas cohortes de pacientes(9). En cuanto a C3b en los complejos inmunes, se ha observado que promueve la unión de éstos a los eritrocitos para su aclaramiento, y esto puede estar bloqueado por la formación de anti-C3b, argumentando de este modo los efectos pro-NL del anti-C1q(2,7).

En las últimas décadas se ha estudiado sobre otro de los puntos clave en el desarrollo de NL, el cual incluye el concepto de inmunidad viral en el





desarrollo de autoinmunidad. Como mencionamos anteriormente, existe cierta predisposición genética que interviene en la pérdida de la tolerancia inmunológica que crea alteración en la apoptosis, así como la opsonización de las células muertas por el complemento y su remoción por los fagocitos, lo que provoca una exposición de los compuestos celulares y de la cromatina extracelular, que en individuos normales distinguen los ácidos nucleicos propios de los ácidos nucleicos virales, sin embargo, en el LES las partículas nucleares son tomadas como partículas virales que contiene algún componente antigénico, actuando como inmunoestimuladores de ácidos nucleicos.(8,11)

Otro de los elementos incluidos en el desarrollo de nefritis lúpica es la proliferación anómala de linfocitos. Tras la respuesta autoinmune pseudo-antiviral se activan todas las células presentadoras de antígeno, principalmente las células dendríticas y las células B, las cuales provocan la liberación de interferón tipo 1, desencadenando la presencia de síntomas generales.(8,12).

Un subconjunto de pacientes desarrolla síntomas clínicos, a menudo desencadenado por infecciones (virales) o debido a influencias hormonales las cuales proporcionan un estímulo inespecífico para la expansión de estos clones de linfocitos auto reactivos. Otro subgrupo de pacientes desarrolla manifestaciones orgánicas como la nefritis por lupus, que depende de la presencia de genes de susceptibilidad adicionales, algunos de los cuales afectan al riñón, mientras que, otros conducen a la inflamación sistémica persistente y la autoinmunidad(6).

1.2. MANIFESTACIONES

La NL debe de considerarse en todos aquellos paciente con LES que presentan(13):





- Alteración de la función renal
- Proteinuria
- Hipertensión
- Sedimento urinario activo
- Hematuria glomerular, leucocituria, cilindruria

A nivel renal las manifestaciones son tan variadas como las extrarenales y se correlacionan con la severidad del compromiso glomerular, presentandose con algún grado de proteinuria hasta en el 100% de los pacientes, síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico en 45-65%, microhematuria 80%, macrohematuria $\leq 5\%$, deterioro de función renal en un 40-80%, síndrome rápidamente progresivo hasta en 10-20% de los casos, lesión renal aguda en 1-2%, hipertensión arterial sistémica 15-50%, Hiperkalemia 15% y alteraciones tubulares en un 60-80%(7). Otros parametros que deben ser considerados al evaluar la actividad renal en lupus son los niveles de autoanticuerpos y niveles de complemento séricos, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos, en relación con la actividad de nefritis lúpica es baja (sensibilidad 49-79% y especificidad de 51-74%)

Por lo tanto, ante la ausencia de un biomarcador específico y debido a la amplia variedad de manifestaciones la biopsia renal a pesar de ser un estudio invasivo, aun se considera el estandar de oro para la evaluación de daño renal y actividad de la enfermedad. (14,15)(2).

La NL generalmente se presenta principalmente como una Glomerulonefritis por depósito de complejos inmunes, aunque se puede presentar como otros tipos de lesión renal, incluyendo microangiopatía trombótica y vasculitis renal(14).

IA

1.3. HISTOLOGÍA

Los complejos inmunes se pueden depositar en los componentes subendoteliales, mesangiales o subepiteliales del glomérulo, dando las diferentes clases de NL que se conocen hasta la actualidad incluidas en la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) del 2003.(16).

Con la intención de mejorar la correlación clínico patológica desde 1964 se han propuesto diferentes clasificaciones, siendo la primera la otorgada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se incluían los principales cambios morfológicos a nivel glomerular, incluyendo únicamente 3 grandes grupos: glomerulonefritis segmental focal, glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulopatía membranosa, sin embargo, en los años siguientes se demostró la necesidad de incluir los cambios mesangiales, por lo que, en 1970 se presentó otra clasificación con 5 clases de NL(13,17). Debido a la poca distinción que presentaban las clases proliferativas se ha continuado mejorando dicha clasificación, hasta la empleada actualmente por la ISN/RPS en 2004, con una modificación en 2018 para las clases III y IV, en donde se incluyen 6 clases de nefritis lúpica:

- Clase I: Nefritis lúpica mínima mesangial
- Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial
- Clase III: Nefritis lúpica focal
- Clase IV: Nefritis lúpica difusa
- Clase V: Nefritis lúpica membranosa
- Clase VI. Nefritis lúpica esclerótica

Los hallazgos histológicos proporcionan hasta la actualidad las bases para las recomendaciones del tratamiento en los paciente con nefritis lúpica(18,19).

En tanto, las lesiones activas se dividen en 2 grupos y se cuantifican en un rango de puntaje que va del 0 al 3, con un máximo de 24 puntos. Mientras que las lesiones crónicas se clasifican con puntajes que van del 0 a 3 puntos



con un máximo de 12 puntos y se dividen en lesiones glomerulares y túbulo-intersticiales(16).

A pesar de lo anterior y de que esta clasificación nos proporciona una mejor correlación clínico patológico, mejor reproducibilidad y uniformidad de los reportes, únicamente se incluyen en ultima clasificación las lesiones glomerulares y mediada por complejos inmunes, dejando de lado las lesiones no mediadas por inmunocomplejos, así como, las lesiones intersticiales, el daño inducido en las células endoteliales y en los podocitos, por lo que, se concluye que ésta ultima clasificación aún carece diversidad patogénica de las clases y falla en enfatizar sobre el pronóstico de las lesiones tubulointesticiales y falta de claridad del rol de los depósitos subendoteliales de las diferentes clases(20,21).

Es relevante que durante el curso de la enfermedad se debe identificar y categorizar oportunamente a los pacientes que presenten compromiso renal, de tal modo que se pueda iniciar un tratamiento apropiado que detenga la progresión hacia ERC, mediante la realización de la biopsia renal, la estratificación y la categorización del resto de lesiones presentes en cualquiera de los compartimentos.(22) La mejoría progresiva de los criterios de clasificación histológica recomendados por la OMS desde los años 70, y actualizada con regularidad hasta llegar a la clasificación actual ISN-RPS 2003, con últimos ajustes propuestos en 2018(23)

Debido a la amplia diversidad de manifestaciones renales, y la carencia de correlación clínico patológica se han buscado diferentes marcadores tanto histológicos como bioquímicos que ayuden a establecer una mejor correlación del daño histológico con la sobrevida renal(20).





1.4. TRATAMIENTO

De acuerdo a las diferentes guías para el manejo de paciente con NL, se ha propuesto el inicio de tratamiento en todos aquellos pacientes con Clases III, IV, V, IV+V y III+V, con la finalidad de preservar la función renal, limitar los episodios de recaídas, mejorar la calidad y supervivencia de estos pacientes.(24)

El tratamiento lo podemos dividir en 2 clases: Terapia de inducción, que usualmente va de 3 a 6 meses, limitada para clases III, IV y V; y terapia de mantenimiento en la cual no se ha definido de manera precisa la duración, sin embargo, la mayoría de los reportes llevan un seguimiento de 2 años aproximadamente.(25)

La respuesta al tratamiento la podemos definir de acuerdo a diferentes criterios, siendo el más importante la proteinuria, catalogando la respuesta en (19,25):

- 1) Remisión completa. Retorno a la creatinina basal previa más crecimiento en el índice de proteinuria-creatinuria a 500mg/dL o 50mg/mmol.
- 2) Respuesta parcial estabilización ($\pm 25\%$), o mejoría en la creatinina sérica pero sin regresar a lo normal mas 50% de decremento en el indice de proteinuria/ creatinuria.

Sin respuesta: persistencia de proteinuria >3000mg/dL

1.5. SOBREVIDA RENAL

En 2017 Emili C. Rjnink y col,(14) en un estudio de cohorte, que incluyó biopsias renales realizadas entre 1987 a 2011 con diagnóstico de NL, de un total de 105 pacientes, 50 variables histológicas y 10 clínicas, se evaluó asociación entre las variables histológicas con recaída renal, ERC y tasa de filtrado glomerular (TFG) durante un seguimiento de 1, 5 y 10 años. Identificando como predictores para recaída renal: necrosis fibrinoide con un HR 1.04 (1.0, 1.07, IC95%) y raza no blanca con HR 2.23 (1.23, 4.04, IC95%),



mientras que, para progresión a ERC: necrosis fibrinoide HR 1.08 (1.02, 1.12, IC95%), semillas fibrosas HR 1.09 (1.02, 1.17, IC95%), IF/TA >25% HR 3.89 (1.25, 12.14, IC85%), TFG basal HR 7.16, (2.34, 21.91, IC95%). Estos resultados remarcan la importancia de realizar un índice que incluya dichos predictores y los hallazgos clínicos.

Mahmoud y col, en 2015, (26) realizaron un estudio retrospectivo, en el que incluyeron 135 pacientes con diagnóstico de NL confirmada por biopsia, durante 1999-2011, se evaluó el desenlace renal, reportando que las principales características que se asociaron a mayor deterioro renal fueron el género masculino, creatinina >1.2mg/dL y presencia de anticuerpos anticardiolipina, mientras que, los marcadores histológicos que presentaron mayor asociación con el deterioro de función renal fue la trombosis hialina, atrofia tubular, fibrosis intersticios y el índice de cronicidad(26).

Diferentes estudios, han buscado la correlación entre las manifestaciones clínicas con las diferentes variantes histológicas y el desarrollo de ERC y la terapia de sustitución de la función renal, sin embargo, carecen de reproducibilidad y practicidad para la implementación en el manejo de pacientes con NL (27,28).

En septiembre de 2017, Tang y col.,(29) realizaron una escala para evaluar el desarrollo de ERC terminal en pacientes con NL confirmada por biopsia renal, en donde se incluyeron 379 pacientes en la cohorte de derivación y 220 pacientes en la cohorte de validación, con un seguimiento de 1 año. La escala incluyó variables tanto clínicas como histológicas, tales como la presencia de semilunas celulares y fibrosas; índice de actividad y cronicidad; esclerosis glomerular; fibrosis intersticial; síndrome nefrótico y TFG. Se conformaron 8 ítems, a los que se les asignó un puntaje, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos:

- Escore \leq 10 puntos, se les otorgo una clasificación de bajo riesgo
- Escore de 11-20 puntos, clasificación de riesgo moderado



- Escore > 20 como alto riesgo

Durante el seguimiento se observó mayor progresión hacia ERC en aquellos con alto riesgo, por lo que, Tang y col., concluyen que éste nuevo sistema de puntaje de predicción es una herramienta útil para estimar el riesgo individual de ERC en pacientes con NL y puede ser eficaz para identificar a aquellos en alto riesgo para el desarrollo futuro de la ERC terminal ((30).





2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las escalas que clasifican la NL han evolucionado a lo largo de las últimas décadas con intención de mejorar el pronóstico renal, siendo la última clasificación estandarizada de la ISN/RPS establecida en 2004. Esta escala define la clasificación de las lesiones de acuerdo a los hallazgos mesangiales, glomerulares y arteriulares, con lo que se tienen seis clases que definen el pronóstico y tratamiento, a pesar de lo anterior, esta escala carece de correlación clínico patológica, por lo que, es necesaria la realización de una nueva escala para clasificar la NL, que incluya tanto aspectos clínicos como histopatológicos, que nos ayuden a mejorar la estatificación de estos pacientes, y así orientar de una manera mas objetiva el pronóstico renal y de esta manera el tratamiento.

Recientes estudios en otras enfermedades en riñones nativos y de injerto han enfatizado el impacto que las lesiones crónicas tienen en el pronóstico y/o respuesta al tratamiento de los pacientes, es necesario aplicar escalas pronóstico para evaluar los riñones nativos con NL, con la finalidad de definir un mejor tratamiento y pronóstico.



3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de los pacientes con NL, debe incluir una predicción precisa del pronóstico renal de manera individual, ya que es importante para determinar la estrategia terapéutica.

Hasta la fecha, SLEDAI y BILAG son 2 sistemas principales de puntuación para evaluar la actividad del lupus en estudios clínicos. Sin embargo, estos sistemas no se usan de forma rutinaria en la práctica médica, sino para la cuantificación de la actividad de la enfermedad lúpica principalmente con el propósito de ensayos clínicos. Aunque estos 2 sistemas contienen manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio, los cambios patológicos renales no se incluyen en ninguno de ellos. Teniendo en cuenta que las lesiones renales patológicas son cruciales para el tratamiento del LES y la predicción del pronóstico, por lo que, es necesario desarrollar una regla de predicción que contenga diferentes cambios patológicos para estimar el riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con LES.

El conocer la utilidad de la escala pronostica de Tang permitirá modificar los esquemas de tratamiento inmunosupresor o establecer medidas que nos permitan reducir la tasa de progresión del daño renal.



4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de los puntajes obtenidos con la escala pronóstica de Tang con el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica en pacientes con nefritis lúpica?

5. HIPÓTESIS

Si, la aplicación de la escala pronostica de Tang, permite predecir la progresión a ERC en pacientes con NL, **entonces**, los pacientes con diagnóstico inicial de NL y con biopsia renal a los que se les aplique la escala de Tang y presenten un puntaje inicial ≥ 11 puntos, tendrán tres veces más riesgo de desarrollar ERC, en comparación con los pacientes que presentan una escala pronóstico inicial < 11 puntos a los 6 meses de seguimiento.



6. OBJETIVOS

6.1. General

- Conocer la utilidad del empleo de la escala pronostica de Tang como predictor de la progresión a ERC en pacientes mexicanos con NL.

6.2. Específicos

- Definir las características clínicas basales de los pacientes con nefritis lúpica
- Registrar la incidencia de las diferentes clases de nefritis lúpica
- Identificar las terapias de inducción y mantenimiento establecidas
- Registrar la tasa de remisión parcial o completa a los seis meses
- Medir la asociación entre el grado de cronicidad con el desarrollo de ERC



7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo y diseño de investigación

Estudio retrospectivo, analítico.

Se acudió al servicio de archivo clínico del Hospital General de México para la recolección de datos directamente del expediente clínico, se obtuvieron las biopsias renales del sistema de laboratorios y se conformó una base de datos caracterizando las diferencias clínicas, bioquímicas e histopatológicas presentes en los pacientes con diagnóstico de Nefritis lúpica, manejados por el servicio de Nefrología.

7.2. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica para la información epidemiológica e histológica de los datos, se realizaron ajustes y transformaciones para obtener una distribución normal de los datos en caso de ser necesario. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en medias y desviación estándar, en caso de no presentarse distribución normal los datos serán presentados en medianas y rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaran en frecuencias absolutas y relativas.

Se calcularon diferencia de medias de las variables de estudios de acuerdo al tipo de glomerulopatías, con prueba de t de student o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas se calcularán diferencias de proporciones mediante prueba de chi cuadrada. Se determinarán riesgos de progresión para ERC y ERC terminal mediante un análisis de regresión logística. Se estableció como significancia estadística un valor de $p < 0.05$ bimarginal y un IC al 95%.

7.3. Población de estudio

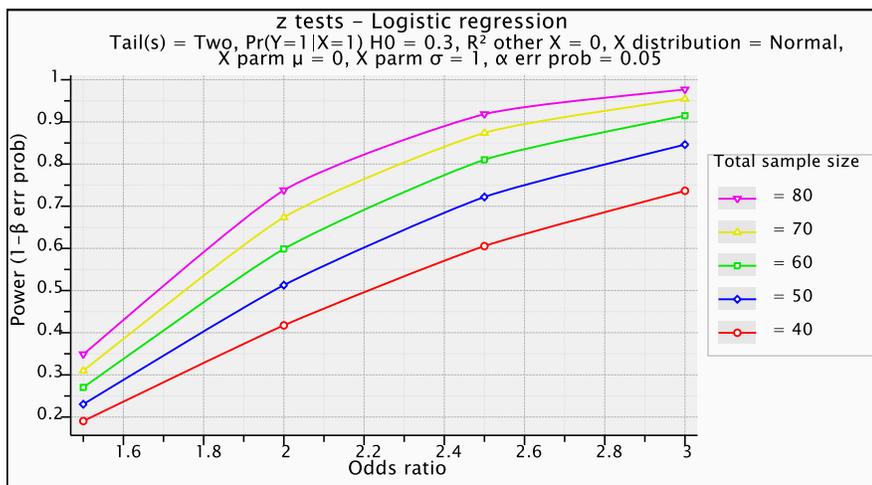
Unidad de medida: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glomerulopatías primarias por medio de biopsia renal.

7.4. Lugar y tiempo de estudio

Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. En el periodo comprendido entre los años 2012-2017.

7.5. Tamaño de la muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se empleó el programa estadístico G*Power 3.1.92, considerando un test de la familia de Z para regresión logística, con un error beta de 0.95, un valor de p de 0.05, y un OR de 2.96, de acuerdo a lo reportado por Rijnink E. y cols, obteniéndose un tamaño de muestra mínimo de 70 expedientes





7.6. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad.
- Expedientes de pacientes con diagnósticos de glomerulopatía secundaria, asociada a Nefritis Lúpica a quienes se les realizó biopsia renal por presentar indicación clínica o paraclínica.
- Expedientes de pacientes que cuenten con al menos una valoración inicial al momento de la biopsia donde se encuentren parámetros bioquímicos y un seguimiento de al menos 6 meses con resultados de parámetros bioquímicos.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes en quien no se logre recolección completa de las variables bioquímicas.
- Biopsias renales con muestra de tejido renal insuficiente para hacer un diagnóstico histopatológico.
- Expedientes de pacientes cuya biopsia renal corresponda a biopsia control post tratamiento
- Expedientes de paciente cuyas biopsias renales correspondan a control post trasplante renal



7.7. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Variables demográficas y paraclínicas

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica	Hombre, mujer	Frecuencia y porcentaje
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas	Años	Media \pm DS
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/dl	Promedio \pm DS
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua	($\times 10^3$ uL)	Promedio \pm DS
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua	($\times 10^3$ uL)	Promedio \pm DS
Recolección de proteínas en orina de 24 horas	Valor de proteínas totales en muestra de orina recolectada durante 24 horas. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	gr/24 horas	Promedio \pm DS





Tasa de filtración glomerular (TFG)	Calculo de TFG con formula de CKD-EPI. La tasa de filtrado glomerular según esta fórmula se hace con base en creatinina sérica. Este parámetro se determinara al momento de la biopsia y a los 6 meses posteriores a la misma.	Continua	ml/min/m2	Promedio ± DS
Albumina sérica	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	continua	Gr/dl.	Promedio ± ds
Hematuria	Presencia de más de 5 eritrocitos en muestra aislada de orina	Continua	Número absoluto	Promedio ± ds
Diabetes mellitus tipo 2	Paciente que cumpla con criterios de DM o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	Paciente que cumpla con criterios de HAS o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Enfermedades autoinmune	Paciente con diagnóstico previo a la realización de estudios durante primera evaluación médica de lupus eritematoso sistémico, síndrome de sjogren, artritis reumatoide	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Síndrome nefrótico	Paciente con proteinuria en muestra de orina recolectada en 24 horas mayor a 3.5 gr. Se determinara con el nivel de proteína en 24 horas. Este parámetro se determina al momento de la biopsia y a los 6 meses.	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje





Remisión	Nivel de proteinuria en orina de 24 horas medido posterior a 6 meses de tratamiento médico según tipo de Glomerulopatía que se presente. Puede ser respuesta total < 500 mg, parcial: 500-3 gr, total > de 3 gr de proteína en orina de 24 horas.	Ordinal	1= remisión total 2= remisión parcial 3= sin remisión	Frecuencia y porcentaje
----------	---	---------	---	-------------------------

VARIABLE PATRONES GLOMERULARES	Definición operacional	Tipo de variable	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Hiper celularidad mesangial	>3 células mesangial por área mesangial	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Semilunas celulares	Proliferación celular extracapilares de más de 2 capas de células, con 50% de la lesión ocupadas por células	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Semilunas Fibrocelulares	Lesión extracapilares que comprende matriz celular y extracelular, <50% células y >90% matriz	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje
Semiluna fibrosa	Proliferación Extra capilar con >90% de matriz	Ordinal	1= < 25% 2=25-50% 3=>50%	Frecuencia y porcentaje





Hiper celularidad endocapilares	Hiper celularidad causada por un incremento en el número de células dentro del lumen del capilar glomerular, causando estrechamiento del lumen.	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Necrosis fibrinoide	Disrupción de la membrana basal glomerular con exudación de fibrina	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Esclerosis	Obliteración del lumen del capilar, por incremento de la matriz extracelular con o sin hialinosis o células espumosas.	Ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3= > 50%	Frecuencia y porcentaje
GN mínima mesangial	Glomérulo normal por microscopia de luz, depósitos inmunes mesangial por Inmunofluorescencia.	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN proliferativa mesangial	Pobre hiper celularidad mesangial	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN activa (proliferativa)	Cualquiera o todas las siguientes lesiones glomerulares: hiper celularidad endocapilar, cariorrexis, necrosis fibrinoide, rotura de MBG, Semilunas fibrocelulares o celulares, depósitos subendoteliales identificables por microscopia de luz y agregados inmunes intraluminales	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN Necrotizante	Necrosis fibrinoide segmentaria o global	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje





GN crescentica	≥50% glomérulo con Semilunas celulares, fibrocelulares o fibrosas	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN Membranoproliferativa	Hiper celularidad mesangial o endocapilar y engrosamiento de las paredes de los capilares, causada por inmunoglobulinas o factores de complemento subendoteliales.	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN exudativa	Recuento de neutrófilos >50% de la hiper celularidad glomerular	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
GN esclerosante	Una o cualquiera de las siguiente lesiones: Esclerosis glomerular, adhesión fibrosa y Semilunas fibrosas	Dicotómica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje

VARIABLE.SUBTIPO DE GLOMERULOPATIA	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Nefritis lúpica	Enfermedad renal caracterizada por el depósito de inmunocomplejos subendoteliales, subepiteliales y/o mesagiales, secundarios a Lupus eritematoso sistémico	Dicotómica	Si/No	Frecuencia y porcentaje
Nefritis lúpica Clase I: minima mesangial	Glomerulo normal, en donde se demuestra deposito inmunes mesangiales por IF.	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje



Nefritis Lúpica Clase II: Proliferativa mesangial	Hiper celularidad mesangial y/o expansion de la matriz mesangial, con cualquier grado de depositos mesangiales por IF.	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Nefritis Lúpica Clase III: Focal	Lesiones presentes en menos del 50% de los glomerulos. Éstas lesiones pueden ser activas o cronicas.	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Nefritis Lúpica Clase IV: Difusa	Lesiones presentes en mas del 50% de los glomerulos. Éstas lesiones pueden ser activas o cronicas.	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Nefritis lúpica Clase V: Membranosa	Engrosamiento de la membrana basal glomerular, con evidencia de depositos principalmente subepiteliales, de forma granular por IF	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Nefritis Lúpica clase VI: Esclerótica	Esclerosis global	Dicotomica	0=no 1=si	Frecuencia y porcentaje
Clases Mixtas III+V y IV+V	Cuando se encuentra depositos subepiteliales en mas del 50% de los glomerulos de la muestra o del tejido analizado en combinacion con clases III y IV	Dicotómica	0=no 1=Si	Frecuencia y porcentaje





DEFINICION VARIABLECOMPLEJA: SCORE DE CRONICIDAD

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	Escala de medición	Indicador
Score de cronicidad	Score que estandariza lesiones histológicas según grado de cronicidad compuesto por: glomeruloesclerosis global y segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis	ordinal	Riesgo bajo: <10 puntos Riesgo moderado: 11-20 puntos Riesgo alto:>20 puntos	Score de cronicidad
Score Glomeruloesclerosis	Colapso segmentario o global de la pared capilar del glomérulo con consolidación del mechón glomerular por matrix extracelular que causa obliteración liminal capilar.	ordinal	1= <50% 3= >50%	Score Glomeruloesclerosis
Score fibrosis intersticial	Acumulación de tejido fibroso en los túbulos.	ordinal	1= <25% 2= 26-50% 4=>50%	Score fibrosis intersticial
Score Atrofia tubular	Contracción tubular con engrosamiento de la membrana basal tubular y aplanamiento del epitelio tubular.	Ordinal	0= <10% 1= 10-25% 2= 26-50% 3=>50%	Score Atrofia tubular

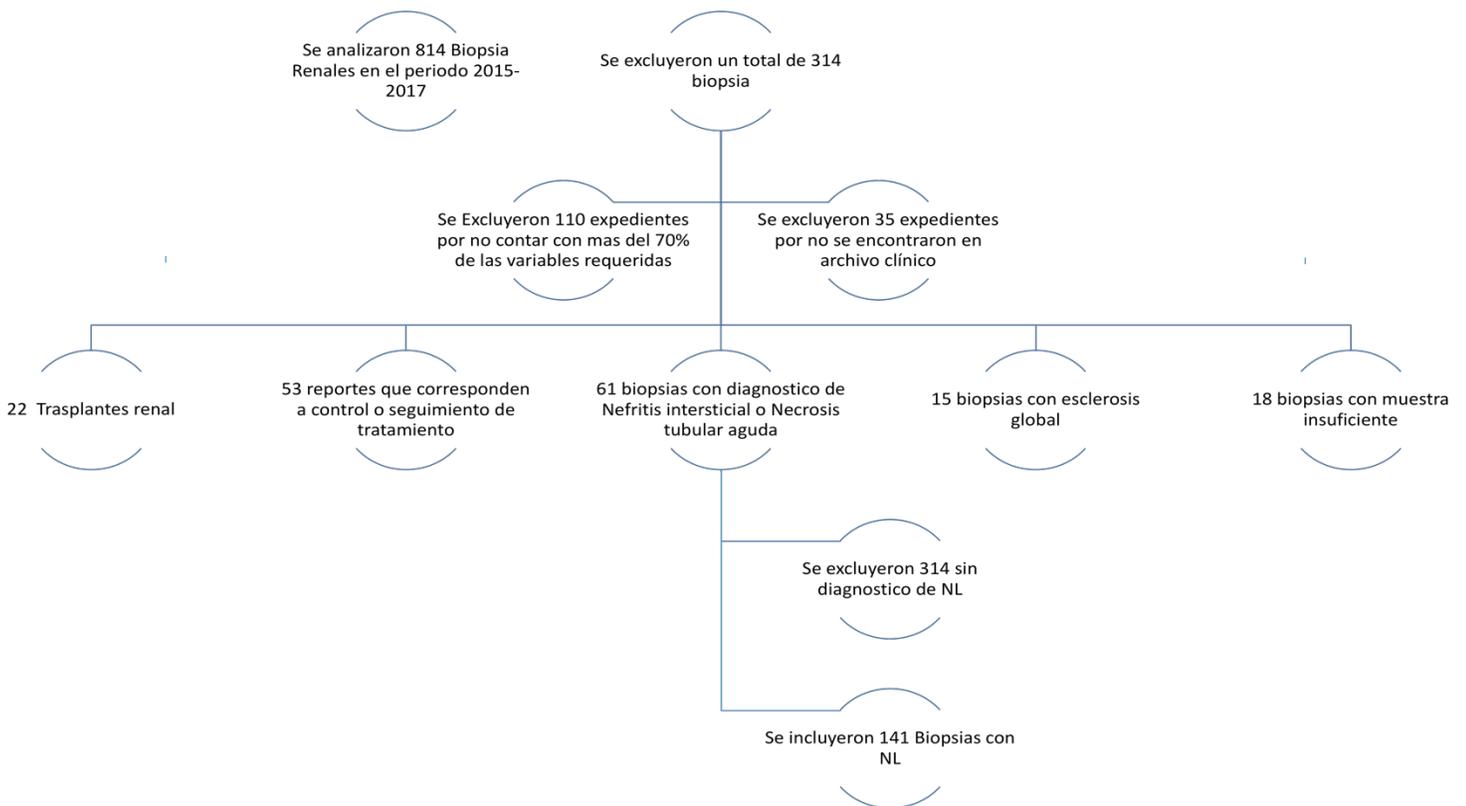




8. Resultados

Se realizaron un total de 814 biopsias renales entre el periodo comprendido del 2013 al 2017, de las que se excluyeron 314 biopsias por no cumplir con los criterios de inclusión (figura 1).

Figura 1: Flujograma



8.1. Características generales de la población

Se analizaron 141 biopsias renales, y se categorizó de acuerdo al riesgo calculado mediante la escala de riesgo propuesta por Tang y col., encontrando 53.9% (76) en RB, 42.6%(60) en riesgo moderado RM y 3.5% (5) en RA con una $p < 0.001$. En la Tabla 1 se presentan las características generales de la población de acuerdo al riesgo estimado por la escala Tang.

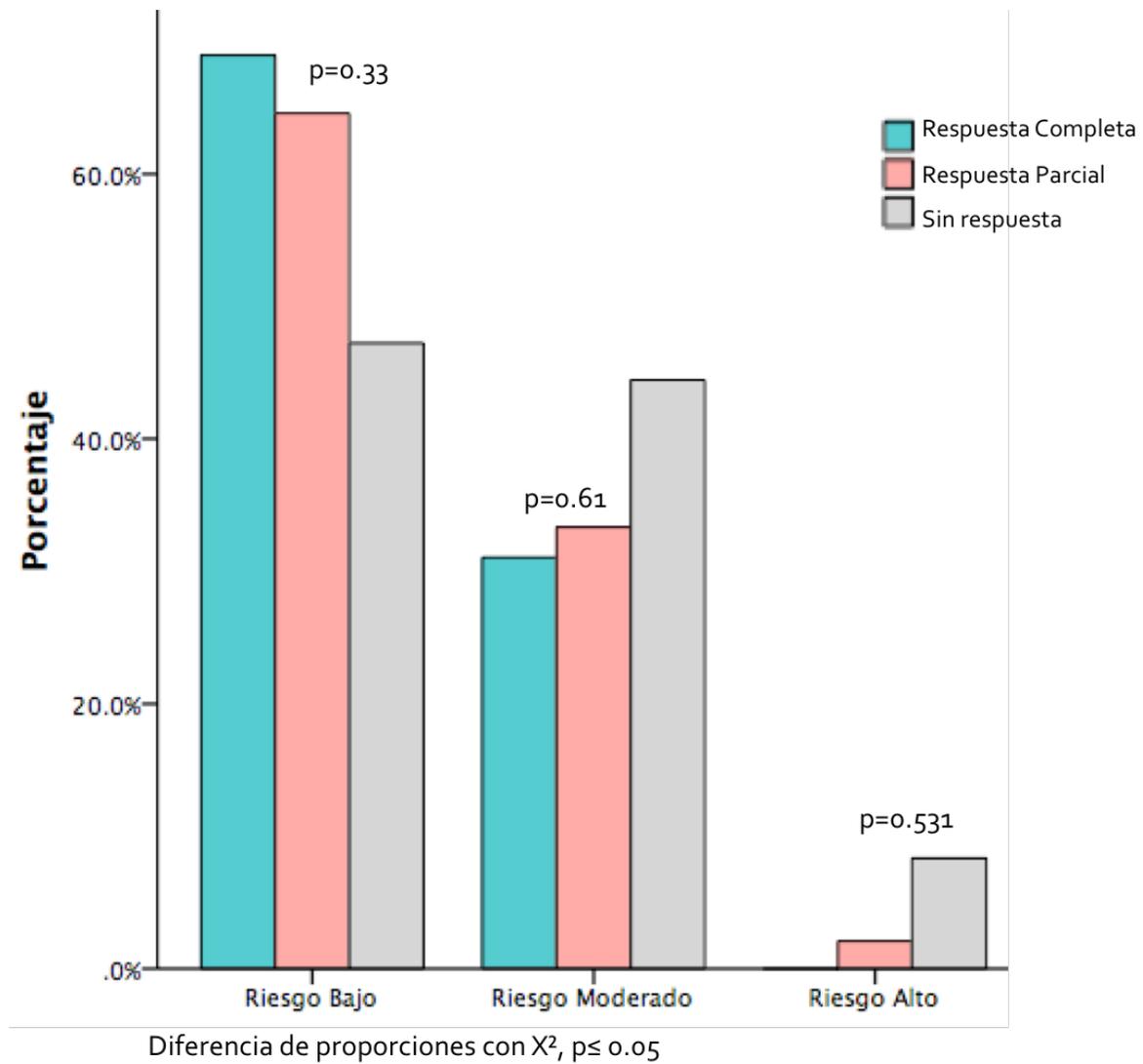
Tabla 1: Características clínicas de los pacientes

	Total N(%)	Riesgo bajo N(%)	Riesgo moderado N(%)	Riesgo alto N(%)	p
	141	76(53.9)	60(42.6)	5(3.5)	<0.001
Tiempo de seguimiento (semanas)	100±82.64				
Edad (años)	31.38±10.93	32.01±10.95	30.31±10.93	37.4±10.13	0.747
Mujer	103 (73.04)	53 (69.7)	45 (75)	5 (100)	0.304
Ciudad de Mexico	118 (83-68)	65 (85.5)	48 (80)	5 (100)	0.415
Comorbilidad					
• DM2	1 (0.71)	1 (1.3)	0	0	--
• HAS	19 (13.5)	7 (9.2)	10 (16.7)	2 (40)	0.094
• Distiroidismo	3 (2.12)	2 (2.6)	1 (1.7)	0	--
Terapia sustitutiva					
• Hemodialisis	40 (28.38)	7 (9.2)	30 (50)	3 (60)	<0.001
• Dialisis peritoneal	2 (1.42)	1(1.3)	1(1.7)	0	--
Tratamiento					
• NIH	57 (40.42)	23 (30.3)	32 (53.3)	2 (40)	0.025
• MMF	49 (34.75)	33 (43.5)	15 (25)	1 (20)	0.063
• ICN	6 (4.25)	5 (6.6)	1 (1.7)	0	--
• Esteroide	141 (100)	76 (100)	60 (100)	5 (100)	
• iECA	141 (100)	76 (100)	60 (100)	5 (100)	
• CFM+MMF	23 (16.31)	12 (15.8)	9 (15)	2 (40)	0.342
• CFM+ICN	6 (4.25)	3 (3.9)	3 (5)	0	--
• Multitarget	3 (2.12)	2 (2.6)	1 (1.7)	0	--

Diferencia de medias con ANOVA, Diferencia de proporciones con $X^2 p \leq 0.05$.

En cuanto a la respuesta tratamiento se encontró en el grupo de BR respuesta completa en 29.4% (20), respuesta parcial 45.6% (31) y sin remisión en 25%(17). En el grupo de RM se identificó respuesta completa en 22% (9), parcial en 39% (16) y sin respuesta en 39% (16); Mientras que en RA el 25% (1) de los pacientes presentó respuesta completa y el 75% (3) sin respuesta. (Figura 2)

Figura 2. Distribucion de pacientes de acuerdo a respuesta a tratamiento



8.2. Características bioquímicas de la población

Las características generales bioquímicas de la población de acuerdo al riesgo estimado por la escala de Tang se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Características generales bioquímicas de acuerdo al riesgo

	Total	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	p
Proteinuria (g/dL)	4.55±4.48	4.19±1.28	4.73±4.42	7.69±3.86	0.079
Creatinina (mg/dL)	2.8± 3.19	1.4±1.28	4.6±3.9	3.5±2.4	0.0001
Albumina (g/dL)	2.39±0.78	2.32±0.77	2.4±0.79	2.38±1.03	0.539
Hemoglobina (g/dL)	10.48±2.52	11.06±2.28	9.5±2.57	10.84±3.07	0.002
CKD-EPI (mL/min)	56.46±43.67	80.54±39.93	28.68±29.33	23.88±15.96	0.0001
C3 (mg/dL)	52.41±2.52	55.16±34.21	48.46±24.35	48.86±46.023	0.466
C4 (mg/dL)	10.8±11.58	10.11±7.39	11.47±15.27	11.18±15.066	0.725
p-Anca (U/mL)	4.73±6.08	4.09±4.9	5.36±7.39	5.74±6.39	0.684
c-Anca (U/mL)	10.0±34.24	4.49±3.9	18.26±53.06	3.46±2.59	0.284
ANA	317.8±259.5	3.3.57±229.42	310.20±272.55	464±474.63	0.44
Anti-DNA (UI/ml)	501.3± 1156.9	470.98±565.606	540.93±1636.49	467.740±671.44	0.942
Colesterol (mg/dL)	210±81.8	214.566±86.76	206.69±77.53	192.80±56.34	0.762
Triglicéridos (mg/dL)	225±105	224.05±106.70	228.45±107.41	225.0±96.62	0.972

Diferencia de medias ANOVA, IC (95%), p≤0.05

8.3. Síndromes nefrológicos

Los síndromes nefrológicos reportados al momento de la biopsia (tabla 3), encontrando diferencia significativa entre los grupos de riesgo con p<0.05 en todos los síndromes clínicos.

Tabla 3; Síndromes nefrológicos al momento de la biopsia renal

	Riesgo bajo N(%)	Riesgo moderado N(%)	Riesgo alto N(%)	p
N=141	76(53.9)	60(42.6)	5(3.5)	<0.001
Proteinuria subnefrótica	37 (48.7)	14 (23.3)	0	0.002
Síndrome Nefrótico	19(25)	5 (8.3)	2 (40)	0.016
Síndrome Nefítico	12 (15.8)	20 (33.3)	0	<0.001
Síndrome nefrótico y nefítico	8 (10.5)	21 (35)	3 (60)	<0.001

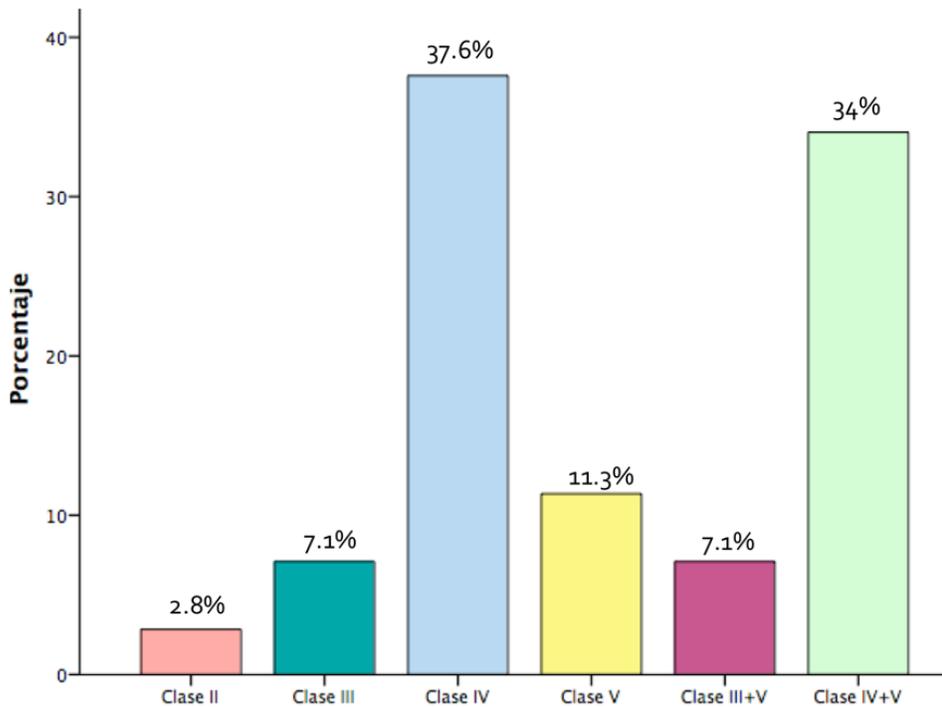
Diferencia de proporciones con X², p≤ 0.05, IC 95%



8.4. Características histológicas

De las 141 biopsias revisadas, se encontro la clase IV con una frecuencia de 37.6% (53), seguida de la clase IV+V con 34% (48), clase 5 con 11.3% (16), la clase III y clase III+V con una frecuencia de 7.1%(10) y por ultimo la clase II con 2.8% (4) como se muestra en la figura 2.

Figura 3: Frecuencia de acuerdo a Clase de Nefritis lúpica.



Se analizaron los diferentes patrones de daño glomerular e infiltrado intersticial, de acuerdo al riesgo, los cuales se presentan en la tabla 4.



Tabla 4. Patrones de daño glomerular e infiltrado intersticial de acuerdo a riesgo de desarrollo de Enfermedad Renal Crónica

	Riesgo bajo N(%)	Riesgo moderado N(%)	Riesgo alto N(%)	p
N=141	76(53.9)	60(42.6)	5(3.5)	<0.001
Patrones de daño glomerular				
Membranoso	37(48.7)	22 (36.3)	3(60)	0.286
Membranoproliferativo	24(31.6)	24 (40)	5 (100)	0.008
Poliferación endocapilar	46 (60.5)	50 (83.3)	4(80)	0.013
Proliferación mesangial	54 (71.1)	42 (70)	5 (100)	0.355
Proliferación extracapilar	23(30.3)	40(66.7)	5(100)	<0.001
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	34(44.7)	45(75)	3(60)	0.002
Infiltrado intersticial				
Linfocitos	41 (53.9)	41 (68.3)	5(100)	0.046
Neutrófilos	27(35.5)	30(50)	3(60)	0.172
Madrófagos	7(9.2)	3(5)	0	0.523
Plasmáticas	39(51.3)	31 (51.7)	4(80)	0.455
Eosinófilos	9 (11.8)	5(8.3)	1(20)	0.634
<i>Diferencia de proporciones con X², p ≤ 0.05, IC 95%</i>				

Por ultimo se incluyo la presencia de MAT y NTI de acuerdo al riesgo de desarrollo de ERC, encontrando NTI en 0.2% (7) de los paciente con RB, 13.3% (8) de RM y 20% (1) de RA con p=0.621; y MAT en 7.9% (6) de los pacientes con RB, 11.7%(7) con RM y 40% (2) con RA con p=0.074. (Tabla 5).



Tabla 5. Distribucion de NTI y MAT de acuerdo al riesgo.

	Riesgo bajo N(%)	Riesgo moderado N(%)	Riesgo alto N(%)	p
N=141	76(53.9)	60(42.6)	5(3.5)	<0.001
Nefriti tubulointersticial				
NTI	7 (9.2)	8 (13.3)	1 (20)	0.621
Microangiopatía trombótica				
MAT	6(7.9)	7(11.7)	2 (40)	0.074
<i>Diferencia de proporciones con X², p ≤ 0.05, IC 95%</i>				

8.5. Análisis score de cronicidad

Frecuencia de lesiones de escala pronóstico

Se realizó la clasificación de acuerdo a cada categoria incluido en la escala pronóstica, en donde se incluyen porcentaje de semilunas celulares y fibrosas, porcentaje de glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, indice de actividad mayor de 20, indice de cronicidad mayor de 5 y presencia de síndrome nefrótico al momento de la biopsia, encontrando la distribucion que se muestra en la Tabla 6.





Tabla 6. Frecuencia por categoria de acuerdo a score pronostica

N=141	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	p
N(%)	76(53.9)	60(42.6)	5(3.5)	<0.001
Semilunas celulares				
<25%	72 (94.7)	43 (71.7)	1 (20)	<0.001
25-50%	2 (2.6)	10 (16.7)	1 (20)	
>50%	2 (2.6)	7(11.7)	3(60)	
Semilunas fibrosas				
<25%	76 (100)	44 (73.3)	3 (60)	<0.001
25-50%	0	11 (18.3)	1 (20)	
>50%	0	5(8.3)	1 (20)	
Glomeruloesclerosis				
<25%	63 (82.9)	24 (40)	2 (40)	<0.001
25-50%	9 (11.8)	14 (23.3)	0	
>50%	4 (5.3)	22 (36.7)	3 (60)	
Fibrosis intersticial				
<25%	62 (81.6)	22 (36.7)	2 (40)	<0.001
25-50%	12 (15.8)	27 (45)	3 (60)	
>50%	2 (2.6)	11 (18,3)	0	
Síndrome nefótico				
Sí	12 (15.8)	20 (33.3)	0	0.025
No	64 (84.2)	40 (66.7)	5 (100)	
Indice de actividad				
>20	0	6 (10)	4 (80)	<0.001
<20	76 (100)	54 (90)	1 (20)	
Indice de Cronicidad				
>5	5 (6.6)	33 (55)	5 (100)	0.001
<5	71 (93.4)	27 (45)	0	

Diferencia de medias con t de student, Diferencia de proporciones con X² p≤ 0.05, IC 95%





8.6. Escala pronostica de Nefritis Lúpica para el desarrollo de ERC y ERC Terminal

Del total de biopsias incluidas 141 (100%), el 37.58%(53) presentó algún grado de enfermedad renal a los 6 meses de seguimiento y el 21.9%(31) presentó ERCT. Tabla 7.

Tabla 7. Frecuencia de enfermedad renal cronica de acuerdo al riesgo en la escala pronóstica

Escala pronostica	ERC 53 (37.58)*	ERCT n=31 (21.9)*
Riesgo Bajo n(%)	15 (21.7)	3 (3.9)
Riesgo Moderado n (%)	33 (73.3)	27 (45)
Riesgo Alto n(%)	5 (100)	1(20)

*Diferencia de proporciones con X², *p≤ 0.001*

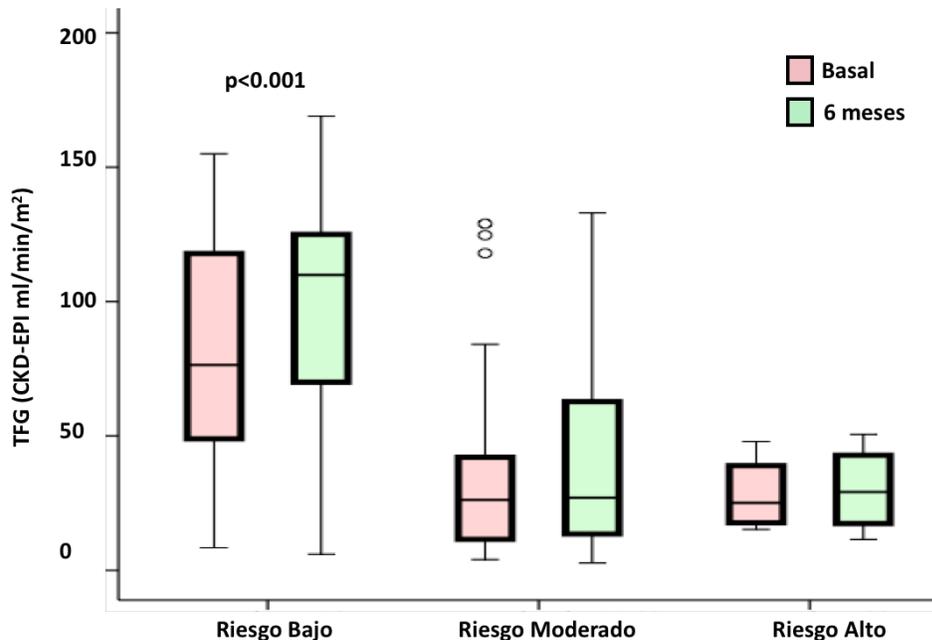
8.7. Variación entre escala pronóstica con tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI ml/min/m²)

En la figura 4 se presenta la asociacion entre la TFG y el riesgo otorgado por la escala pronostico basal y a los 6 meses de seguimiento, a medida que hay un incremento en el puntaje de la escala pronóstica se presenta una caída de TFG en los dos grupos (p<0.001).





Figura 4. Variación de la escala pronóstica y TFG (CKD-EPI ml/min) basal y a los 6 meses de seguimiento



* CKD-EPI basal entre grupos $p < 0.001$

** CKD-EPI 6 meses de seguimiento entre grupos $p < 0.001$

8.8. Asociación entre tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI ml/min/m²) por categorías incluidas en la escala pronóstica de NL

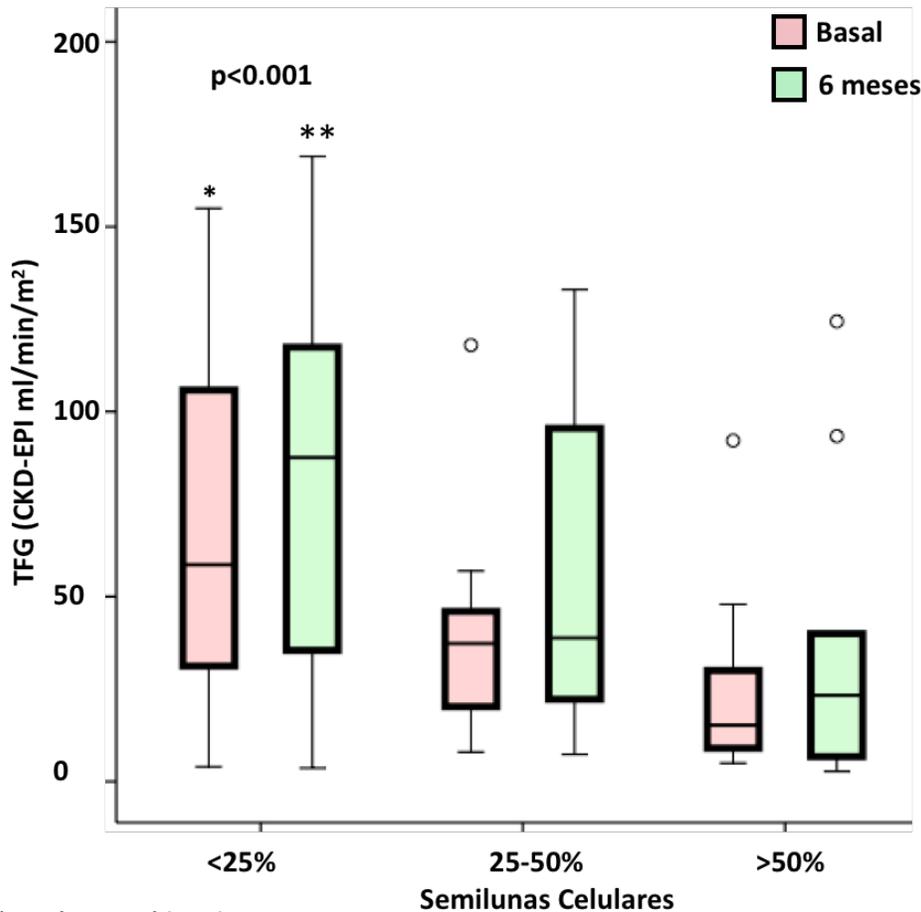
En la figura 5 A. La variación de % de semilunas celulares en la biopsia renal y la TFG, en donde las seminulas se estratifican en 3 grupos de acuerdo al porcentaje de semilunas, grupo 1: <25%, grupo 2: 25-50% y grupo 3: >50%, se observa como a medida que hay un porcentaje mayor de semilunas celulares se presenta TFG menor y viceversa, con $p=0.012$.





Figura 5. Imagen A. Asociacion entre TFG (CKD-EPI ml/min) y % de semilunas celulares, imagen B. Asociacion entre TFG(KDG-EPI, ml/min, m²)

Figura 5. A



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.007

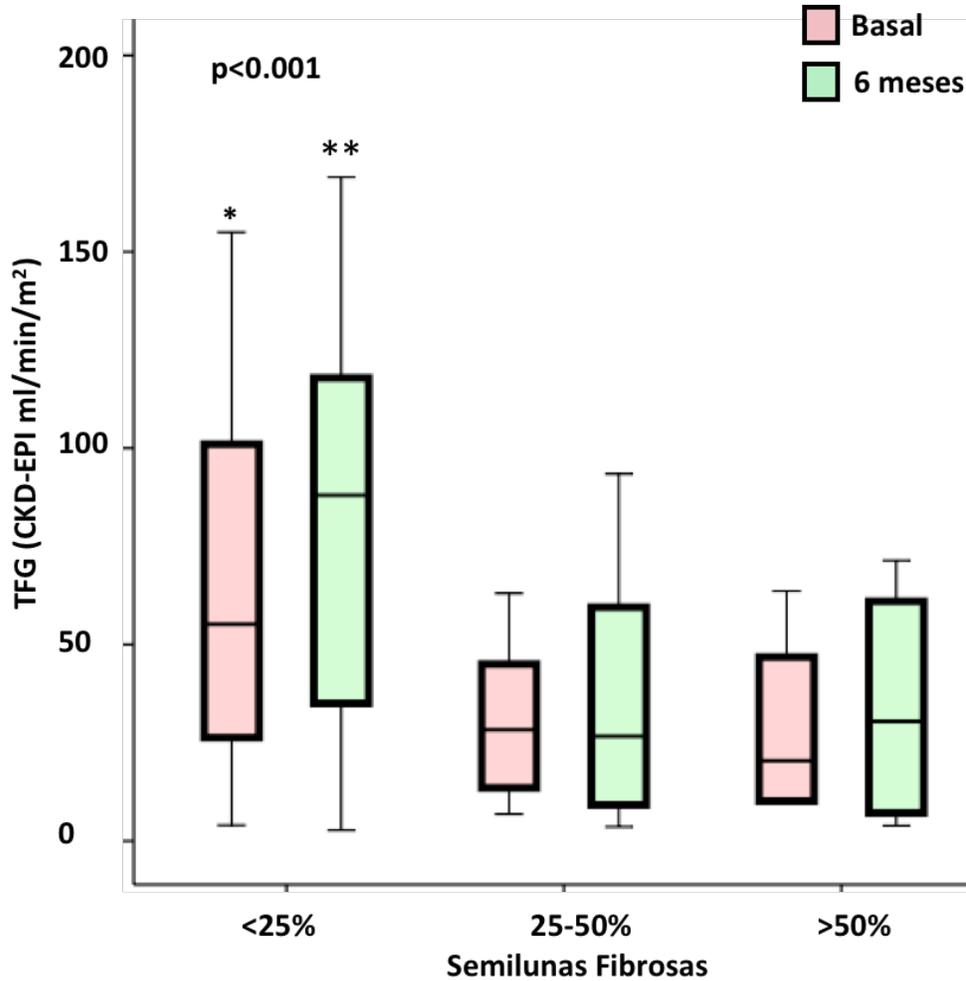
**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p=0.002

Boxplot, p<0.05, modelo univariado

En la figura 5 B, se presenta la variación entre TFG y el % de semilunas fibrosas, estratificado en 3 grupos, grupo 1: <25%, grupo 2: 25-50% y grupo 3: >50%, se observa que a medida que cambia el porcentaje a más del 25%, se presenta disminución en la TFG, cambio que permanece constante entre el grupo de 25-50% y más de 50% de semilunas celulares (p=0.008).



Figura 5. B



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.005
**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p=0.008

Boxplot, p≤0.05, modelo univariado

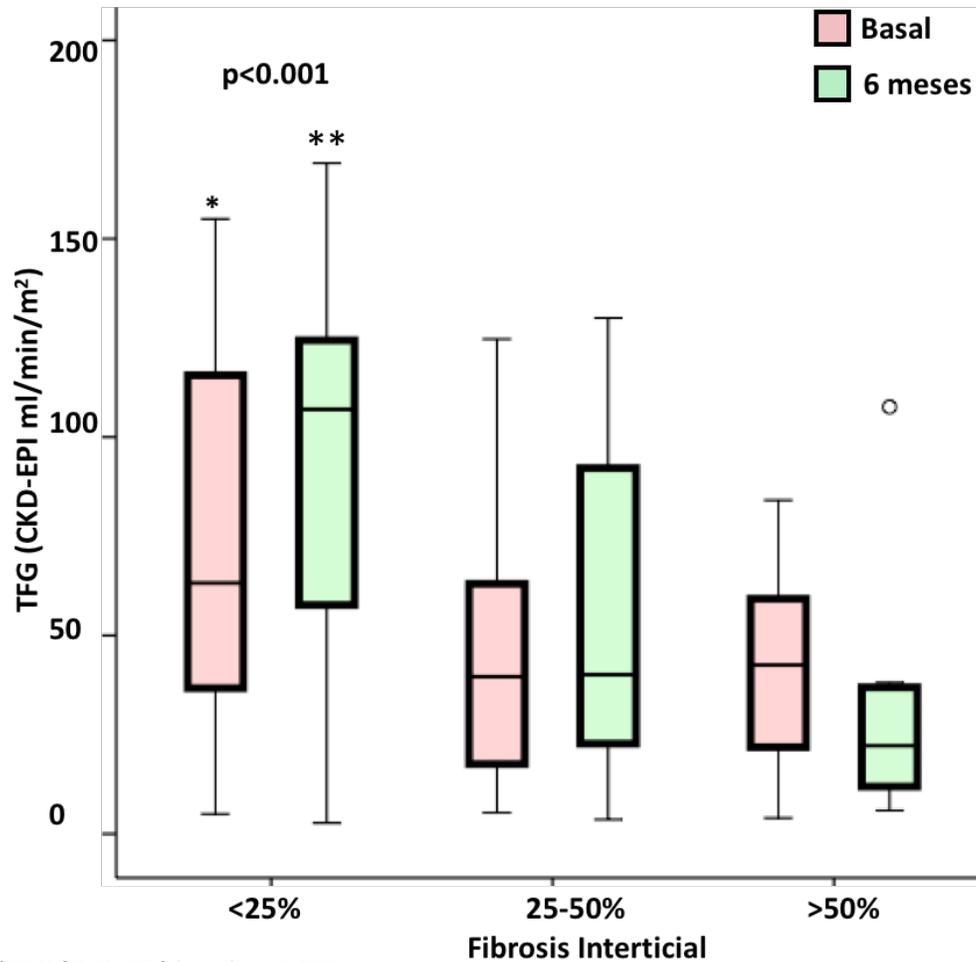
En la figura 6 A, se presenta la variación entre la TFG de acuerdo al % de fibrosis intersticial, a medida que hay un incremento en la fibrosis intersticial hay una menor TFG (<0.001)

Figura 6. Imagen A. Variación entre TFG (CKD-EPI, ml/min/m²) y % de Fibrosis intersticial. Imagen B. Variación entre TFG (CKD-EPI, ml/min/m²) y % de Glomeruloesclerosis



■

Figura 6. A



*TFG (CKD-EPI) basal $p=0.005$

**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, $p<0.001$

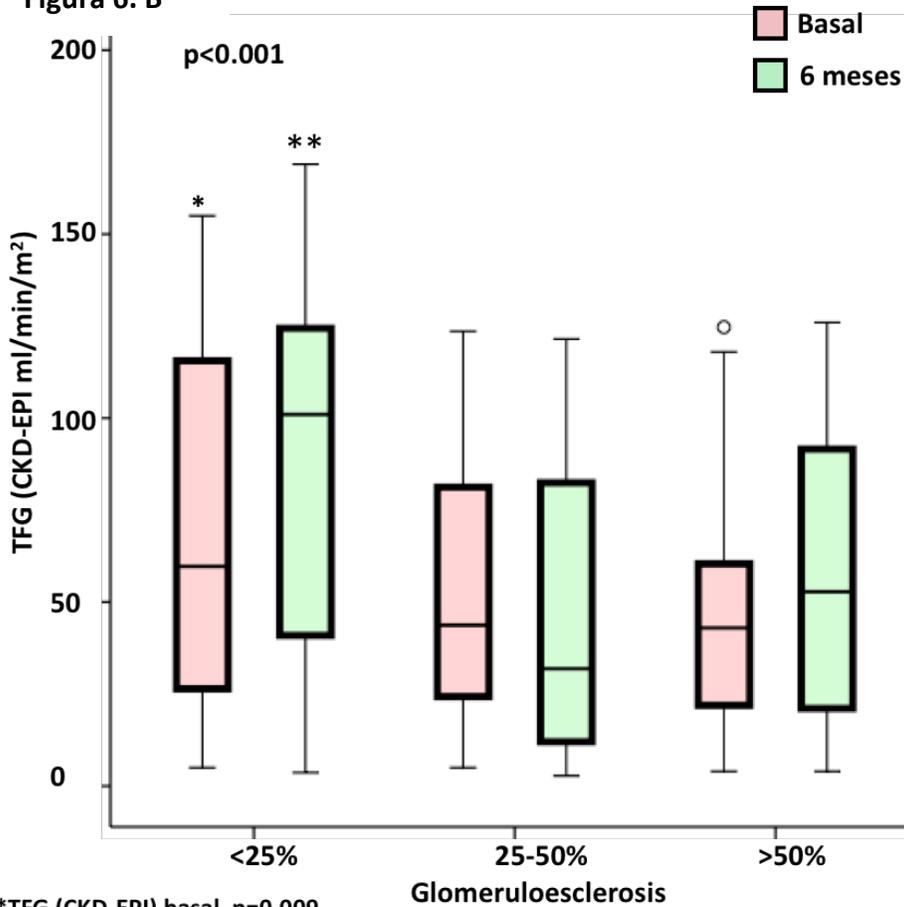
Boxplot, $p \leq 0.05$, modelo univariado

En la figura 6 B. Se presenta la TFG basal y a los seis meses de acuerdo al % de glomeruloesclerosis, ante la presencia de >25% de glomeruloesclerosis hay disminución de TFG ($p=0.001$).





Figura 6. B



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.009

**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p=0.001

Boxplot, p<0.05, modelo univariado

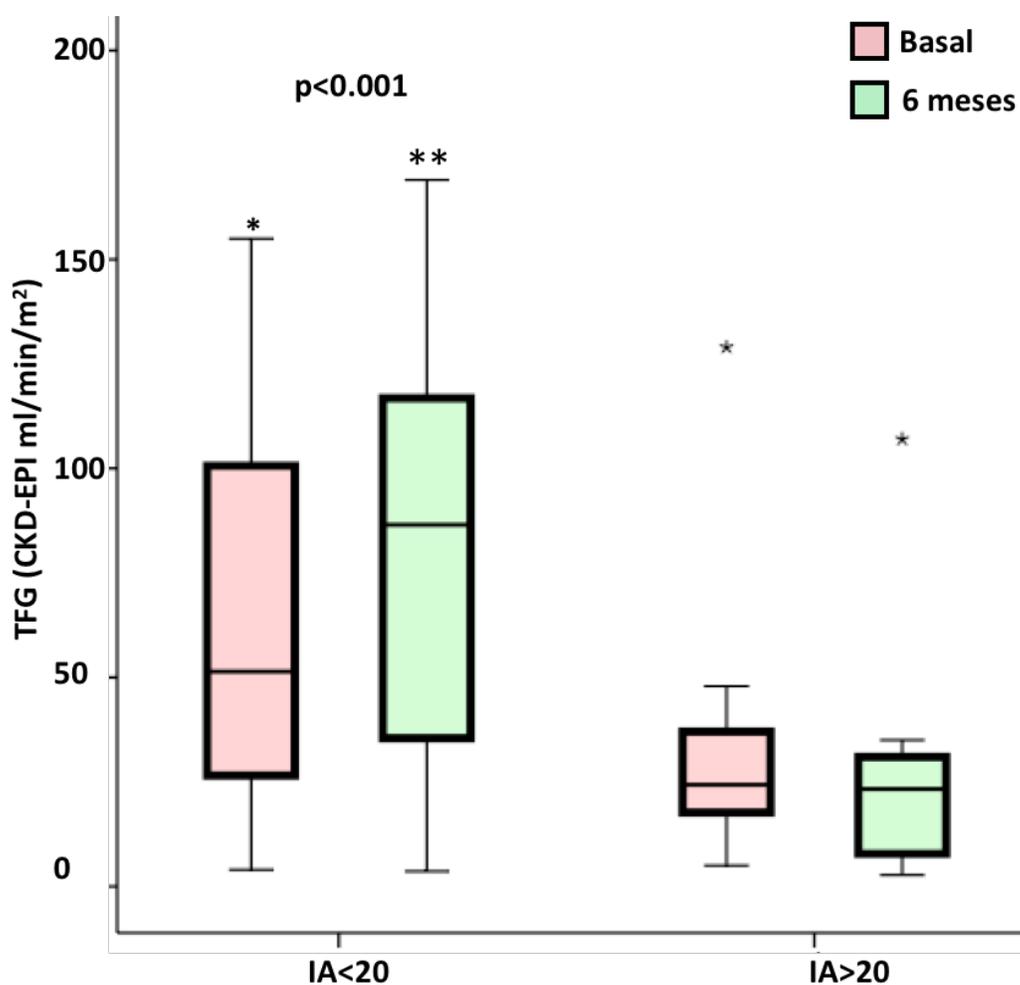
La figura 7 A, presenta la TFG y el índice de actividad, los pacientes que se encuentra un IA > 20, hay una TFG menor (p=0.008), mientras que, la figura 7B, se presenta el Índice de cronicidad y TFG.

Figura 7. A Variación entre TFG e índice de actividad y 7B Variación entre TFG e índice de cronicidad.





Figura 7.E



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.061

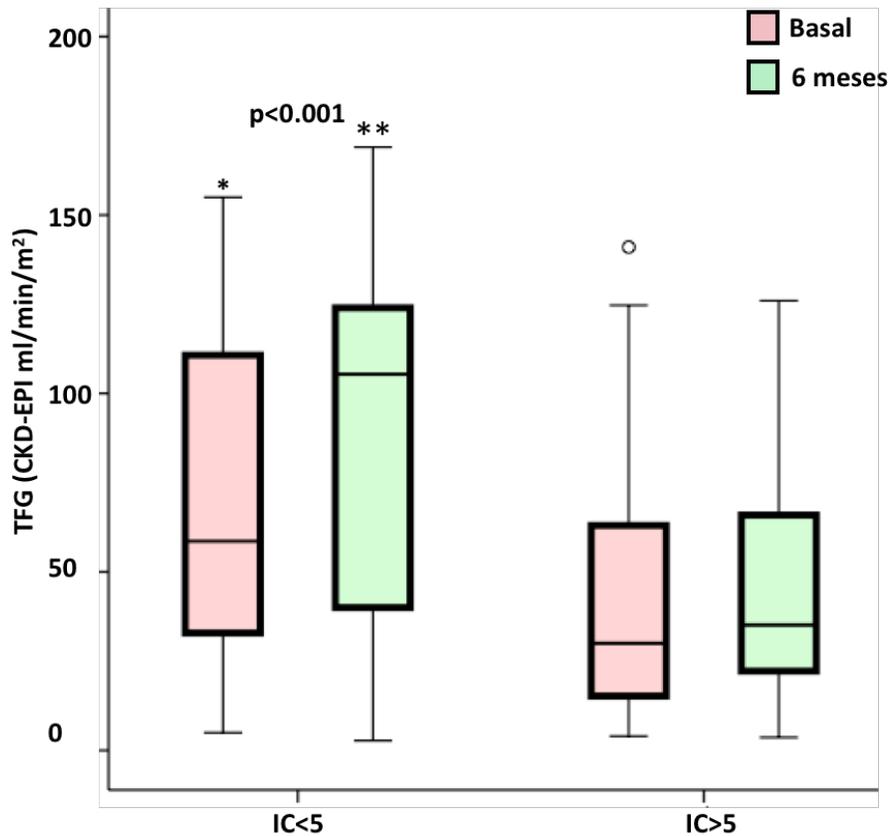
**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p=0.008

Boxplot, p≤0.05, modelo univariado





Figura 7.F



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.001

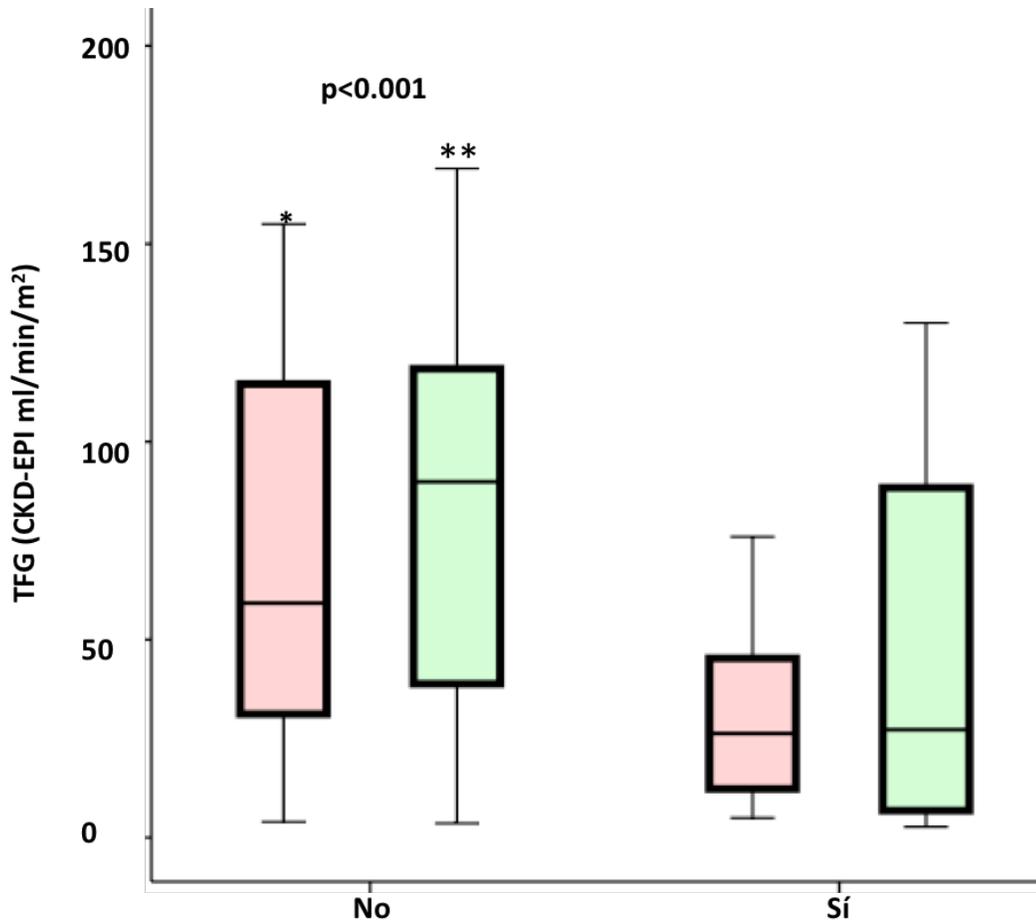
**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p<0.001

Boxplot, p<0.05, modelo univariado

- ❖ La figura 8 presenta la TFG basal y a los seis meses de acuerdo a la presencia o no de síndrome nefrótico al momento de la biopsia, evidenciándose que los sujetos con menor TFG presentaban síndrome nefrótico al momento del diagnóstico (p=0.03).



Figura 8. Variación entre TFG (ml/min/m²) y presencia de síndrome nefrótico



*TFG (CKD-EPI) basal p=0.003
**TFG (CKD:EPI) a los 6 meses, p=0.001

8.9. Análisis de riesgo de desarrollar ERC y ERCT de acuerdo al riesgo otorgado por escala pronóstica para Nefritis lúpica

Para evaluar el riesgo de desarrollar ERC y ERCT a 6 meses de seguimiento se realizó un análisis de regresión de Cox, estratificando de acuerdo a los grados de severidad de los componentes de la escala pronóstica, (Glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, Semilunas celulares y semilunas fibrosas).





El grupo 1 corresponde a presencia de lesiones de 10-25%; grupo 2 lesiones de 26-50% y grupo 3 lesiones > 50%; el índice de actividad se estratificó en ≥ 20 puntos y < 20 ; índice de cronicidad en ≥ 5 puntos y < 5 puntos; se evaluó TFG, otorgando mayor puntaje a aquellos sujetos que presentaban eTFG < 45 ml/min, así como, en aquellos con presencia de síndrome nefrótico, se realizó la escala de acuerdo al puntaje propuesto por Tang y cols., catalogando a los pacientes en bajo riesgo (BR), riesgo moderado (RM) y riesgo alto (RA).

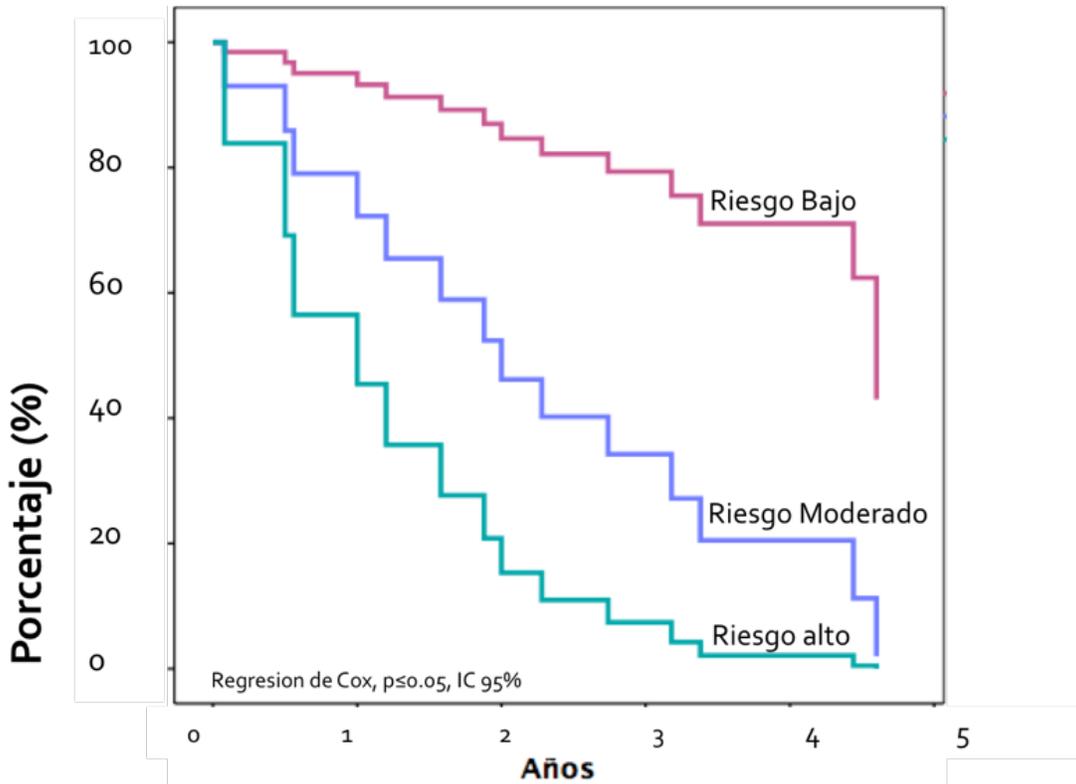
En la figura 8, se muestra las curvas de sobrevida de acuerdo a la escala pronóstica de nefritis lúpica, mediante regresión de Cox, en donde se observa que aquellos pacientes que presentan RB de acuerdo a la escala pronóstica de Tang presentan menor progresión a ERC en comparación con aquellos con RM y RA, estos últimos con un peor pronóstico renal ($p < 0.001$).

Figura 9. Progresión a ERC de acuerdo a escala pronóstico





- **Progresión a ERC de acuerdo a cada categoria incluida en la escala pronóstica**



ERC	HR	IC (95%)	p
Riesgo leve	1		<0.001
Riesgo moderado	4.78	2.49-9.15	<0.001
Riesgo Ato	11.16	3.53-35.32	<0.001

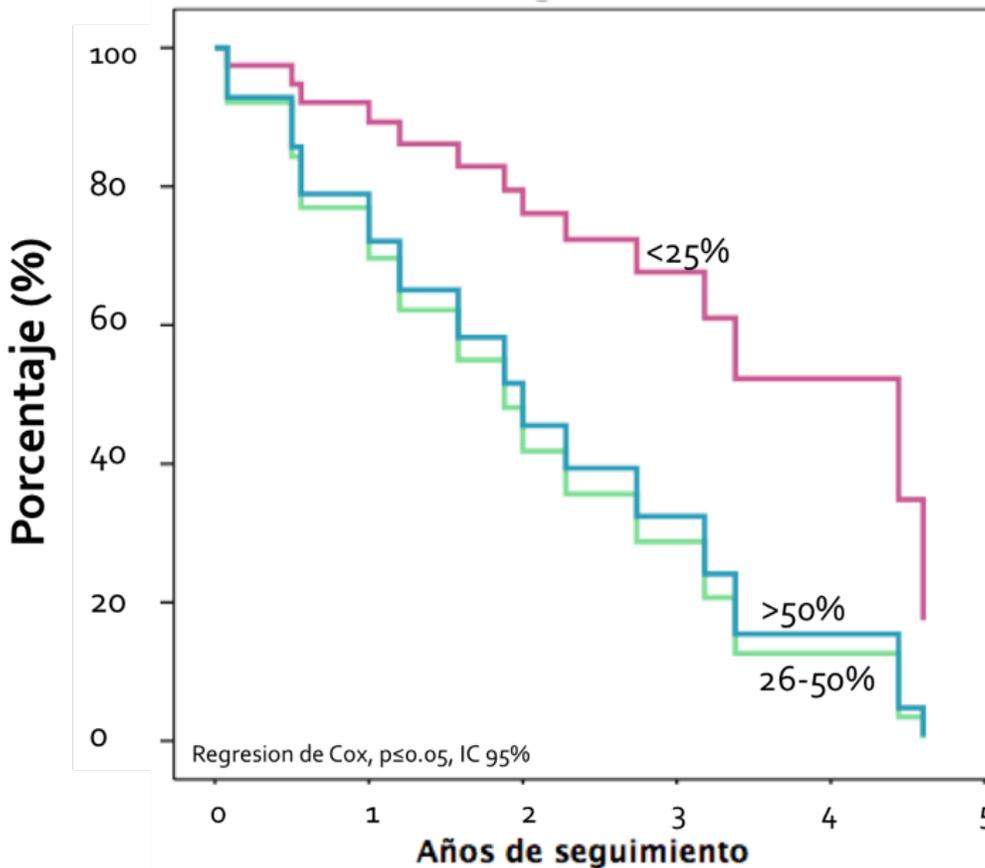
La figura 9, presenta la curva de sobrevida por regresión de Cox, de acuerdo al % de Semilunas celulares, los sujetos con porcentaje de semilunas celulares >26%, presenta una mayor riesgo de progresión a ERC vs aquellos que presentan <25% de semilunas celulares (p=0.002).



Figura 10. Progresión a ERC de acuerdo a % de semilunas celulares

La figura 10, presenta la progresion a ERC de acuerdo al porcentaje de semilunas fibrosas, los sujetos presentan >de 25% de semilunas fibrosas tienen mayor riesgo de desarrollar ERC, en comparación con los que presentaron <25% de semilunas (p=0.001).

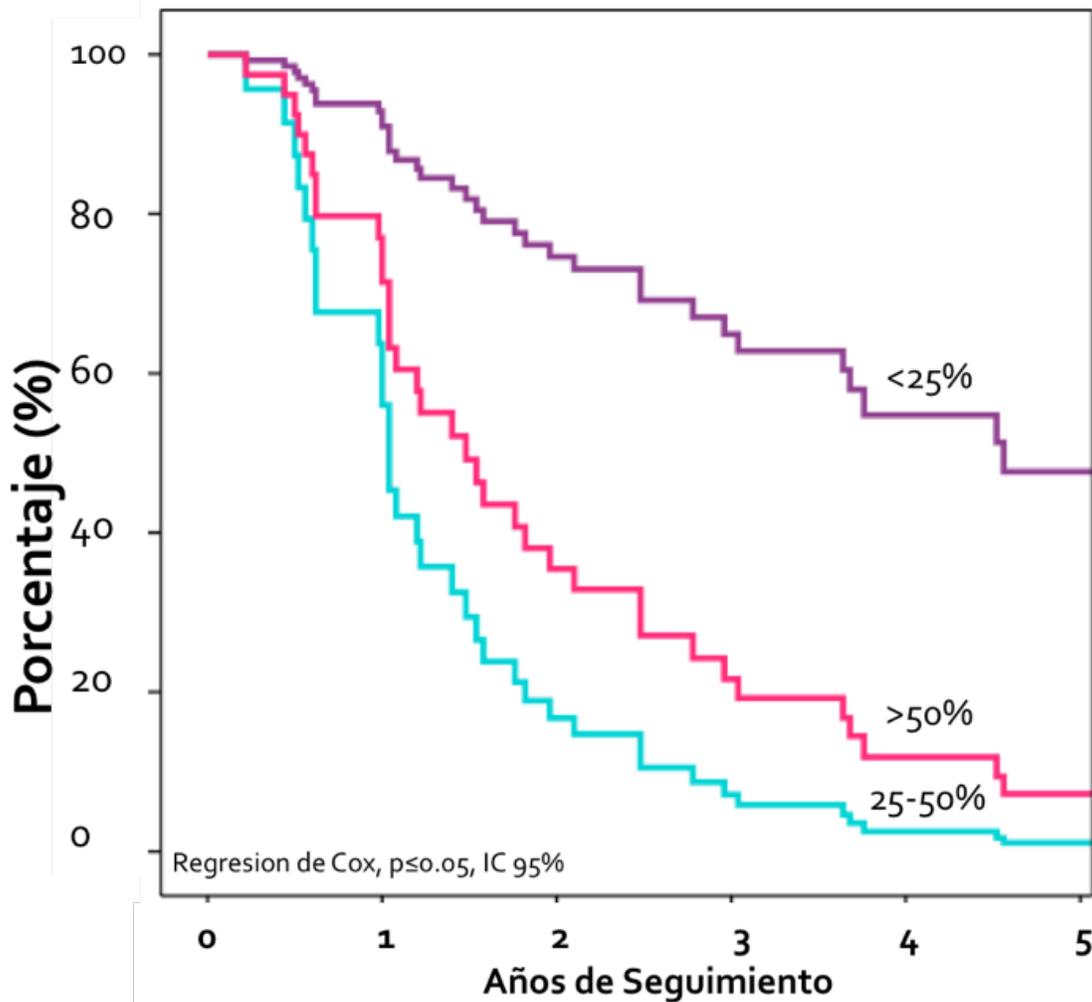
Figura 11 Progresión a ERC de acuerdo a % de Semilunas fibrosas



	HR	IC (95%)	p
<25%	1		0.002
26-50%	3.29	1.43-7.53	0.005
>50%	2.9	1.28-6.66	0.011



La figura 11, presenta la curva de sobrevida renal de acuerdo al porcentaje de glomeruloesclerosis, los sujetos con 25-50% de glomeruloesclerosis presentan mayor deterioro de la función renal en comparación con aquellos con glomeruloesclerosis <25% (p=0.33).



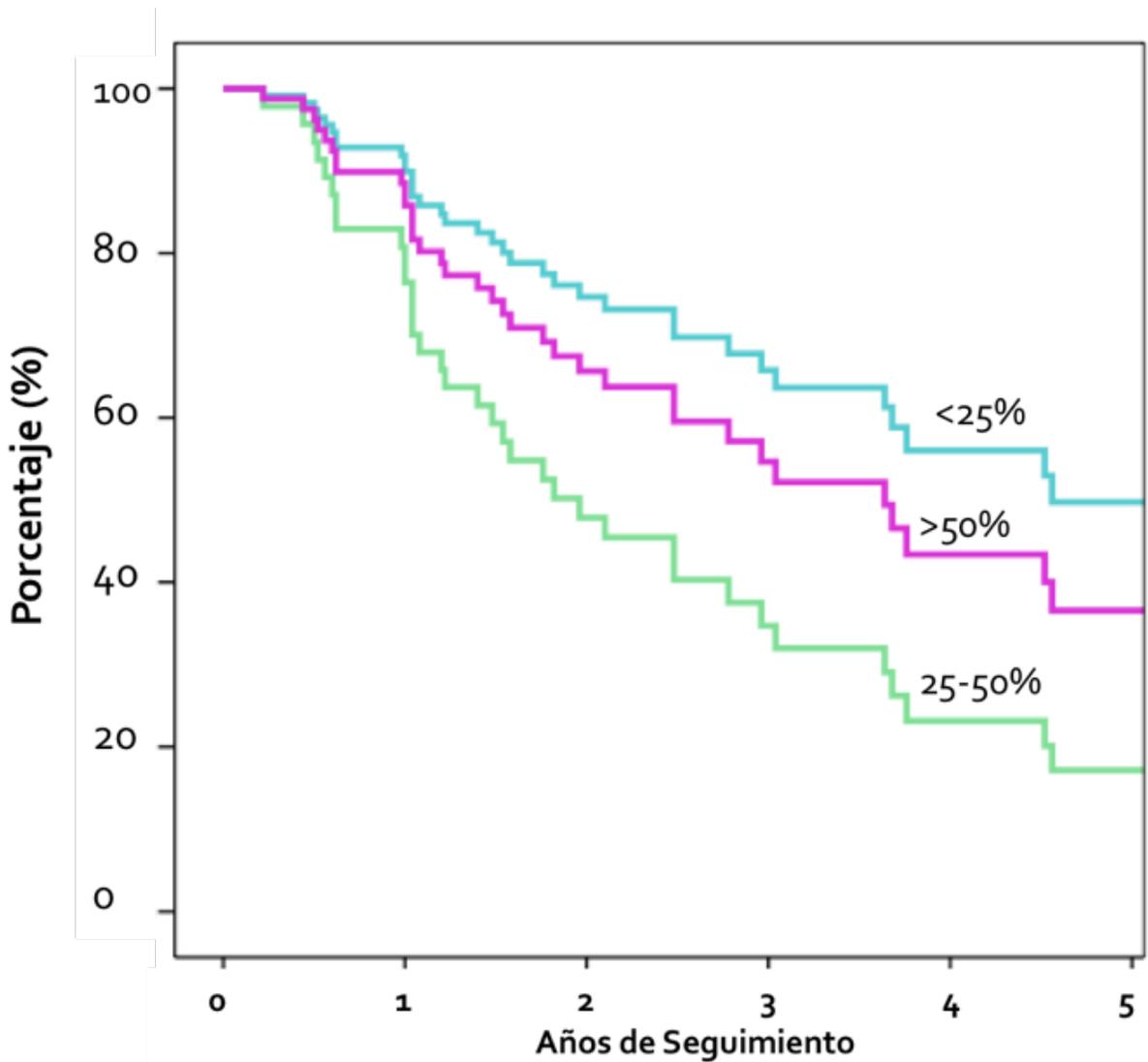
	HR	IC (95)	p
<25%	1		< 0.001
26.50%	5.486	2.2-13.6	<0.001
>50%	3.18	0.976-10.40	0.05





Figura 12. Progresión a ERC de acuerdo a % de glomeruloesclerosis

La figura 12, muestra la curva de de progresión a ERC de acuerdo al % de fibrosis intersticial, encontrando que los sujetos con más del 25% de fibrosis intersticial presentan mayor riesgo de deterioro de la función renal, en comparación con los que presentan < del 25% (p=0.012).



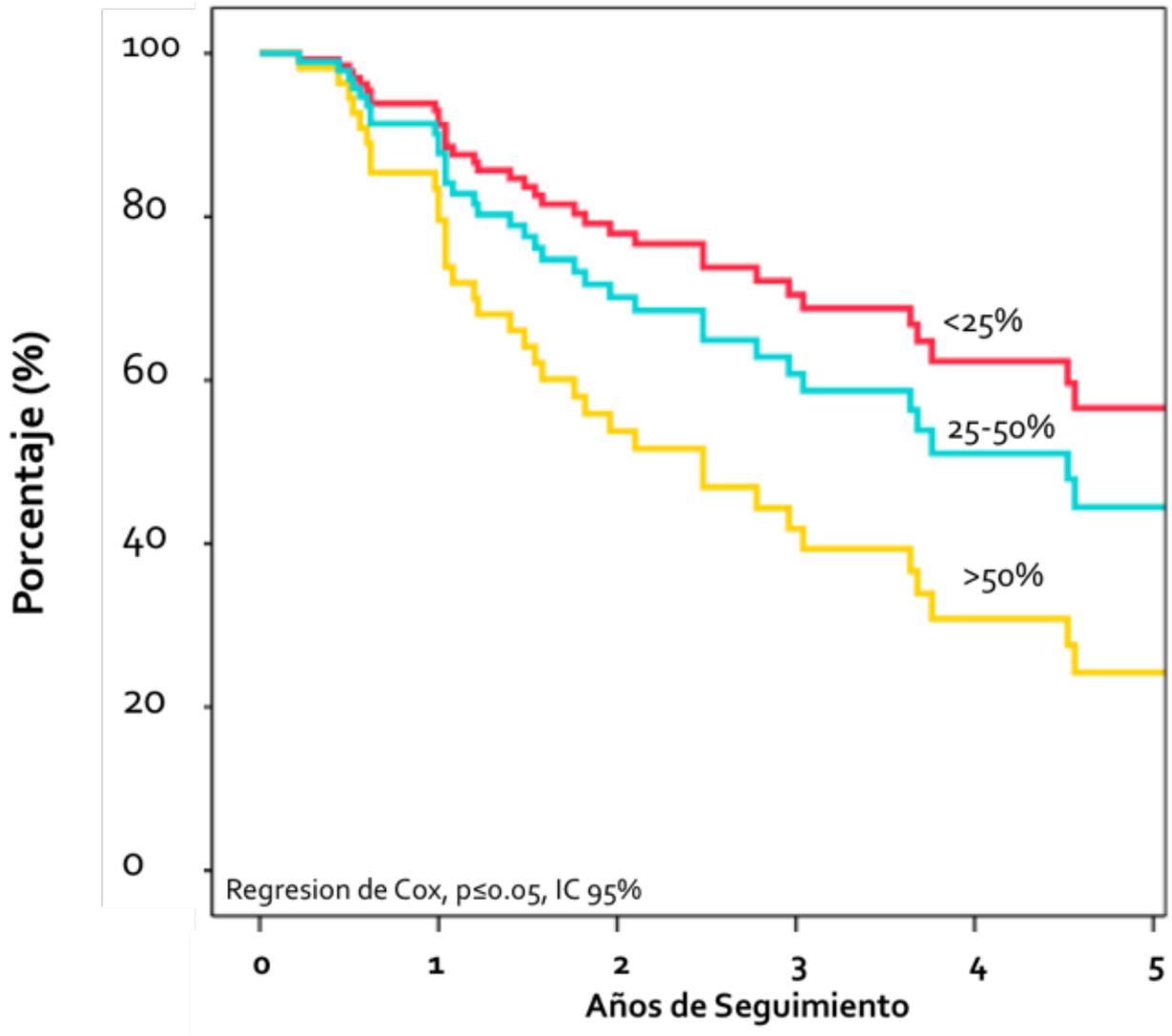
	HR	IC (95%)	p
<25%	1		0.033
26-50%	2.53	01.25-6.07	0.009
>50%	1.44	0.722-2.87	0.30





Figura 13. Progresión a ERC de acuerdo a % fibrosis intersticial

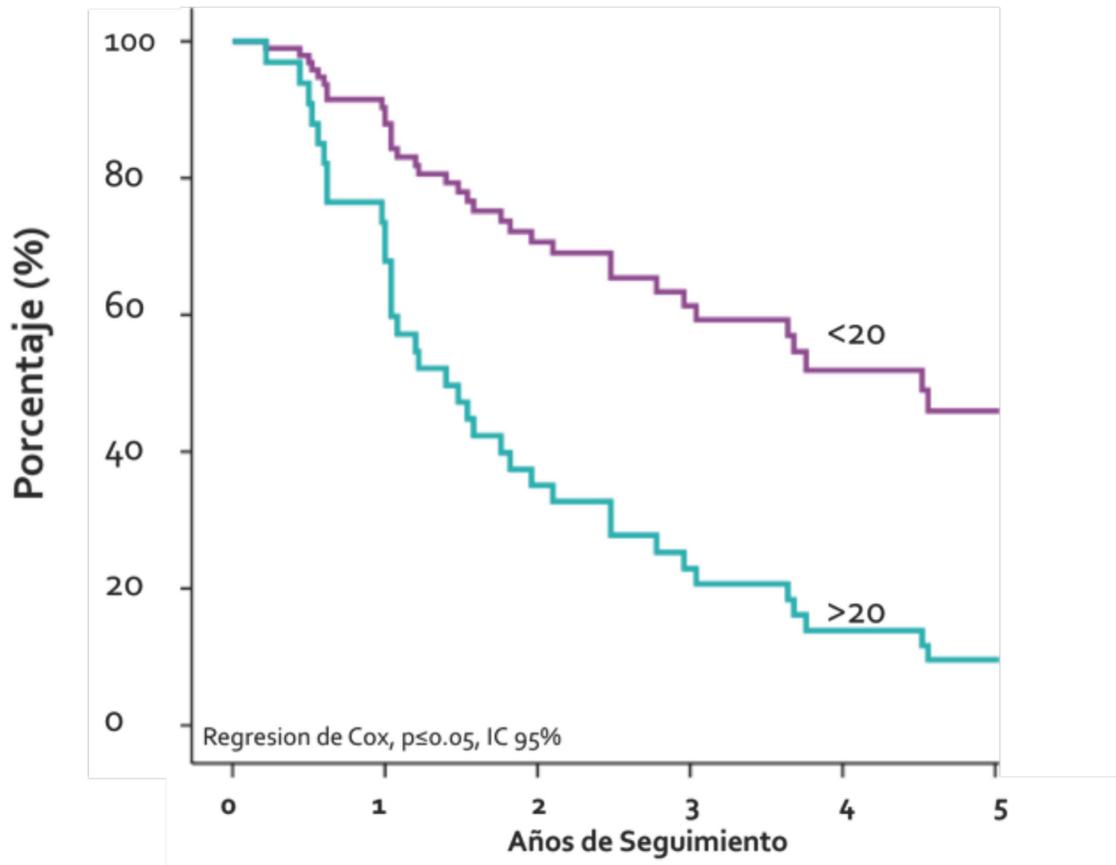
- En la figura 13 se encuentra la curva de sobrevivida de acuerdo al índice de actividad >20 versus aquellos sujetos que presentaron un índice de actividad <20, observando que los sujetos con IA >20 confiere mayor riesgo de deterioro de la función renal.



	HR	IC (95%)	P
<25%	1		0.012
26-50%	2.41	1.33-4.3	0.003
>50%	1.82	0.72-4.61	0.204



Figura 14. Progresión a ERC de acuerdo al IA

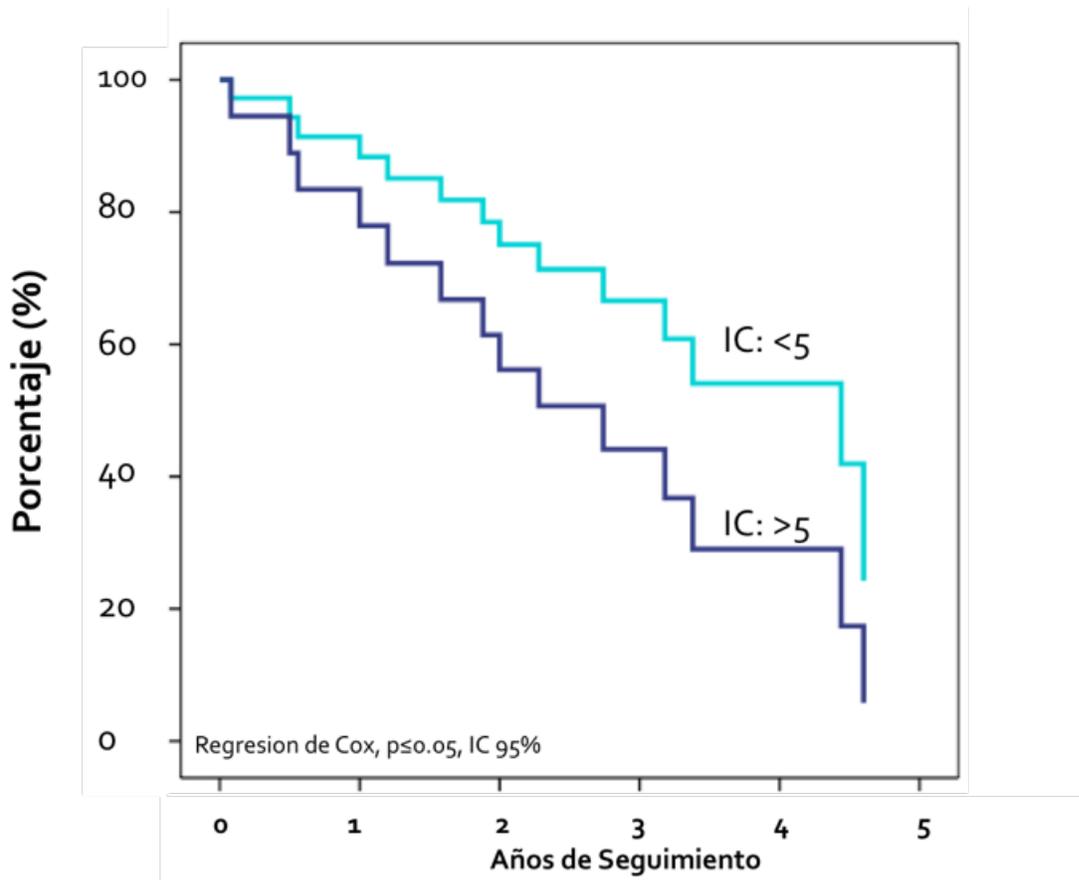


	HR	IC (95%)	p
<20	1		
>20	3.01	1.2—7.20	0.013

- De igual manera en la figura 15, se muestra la curva de supervivencia de acuerdo al IC, los sujetos que presentaron un IC >5 tuvieron mayor riesgo de deterioro de la función renal en comparación con aquellos que presentaron un IC <5 puntos (p=0.013).



Figura 15. Progresión a ERc de acuerdo a IC



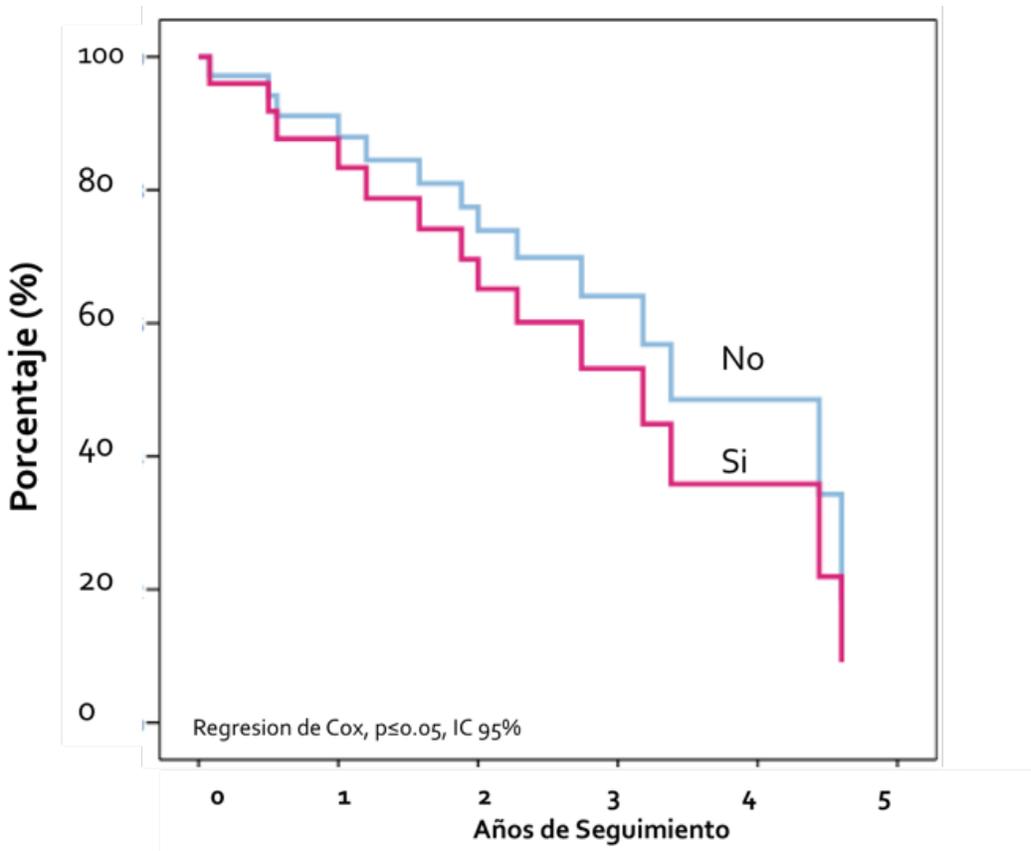
	HR	IC (95%)	p
<5	1		
>5	2.01	1.14-3.5	0.015

- En la figura 15, muestra las curvas de sobrevivida de acuerdo a la presencia de síndrome nefrótico y el desarrollo de ERC, sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos.



Figura 16. Progresión a ERC de acuerdo a presencia de Síndrome nefrótico

Mientras que, en la figura 17, se presenta la curva de sobrevivencia de acuerdo a la presencia de TFG < 45 ml/min vs > 45 ml/min al momento del diagnóstico y el desarrollo de ERC, observándose que los sujetos que presentaron eTFG basal > 45 ml/min tienen mayor riesgo de desarrollo de ERC.

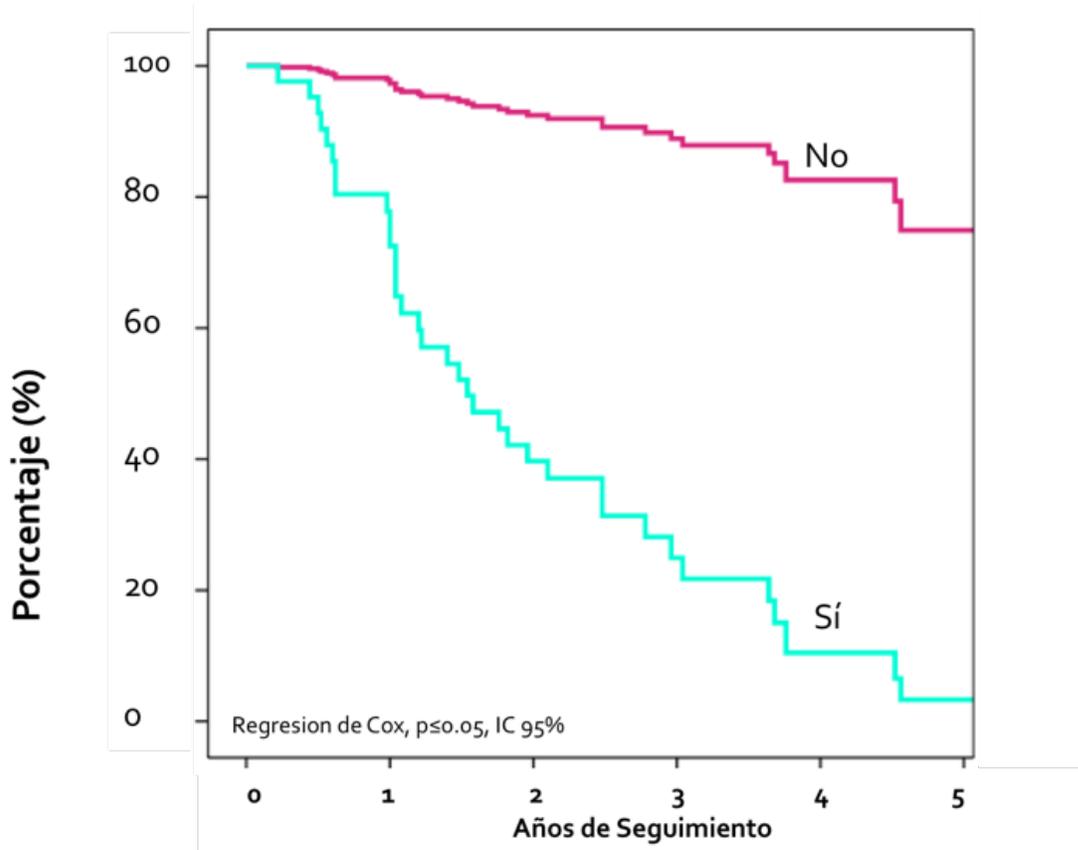


	HR	IC (95%)	p
No	1		
Si	1.41	0.80-2.5	0.22

Figura 17. Progresión a ERC de acuerdo a TFG <45ml/min

8.10. Riesgo para el desarrollo de Enfermedad Renal Cronica y Enfermedad Renal Cronica de acuerdo a la escala pronostico

En la tabla 8 se muestra el HR de acuerdo al riesgo estimado mediante la escala pronóstica, así como el riesgo conferido por la presencia de MAT y NTI en la biopsia renal.



	HR	IC(95%)	p
>45ml/min	1		
<45ml/min	11.81	5.13-27.19	<0.001

Tabla 8. HR para desarrollo de ERC de acuerdo a escala pronóstica, NTI y MAT



8.11. Riesgo para desarrollo de Enfermedad renal crónica terminal de acuerdo a escala pronóstica, NTI y MAT

La Tabla 9, presenta el HR obtenido para el desarrollo de ERCT de acuerdo a la escala pronóstica, presencia de MAT y NTI.

ERC	HR	IC (95%)	p
Score			
Riesgo leve	1		<0.001
Riesgo moderado	4.78	2.49-9.15	<0.001
Riesgo Ato	11.16	3.53-35.32	<0.001
MAT	1.8	0.58-5.6	0.29
NTI	0.89	0.267-3.01	0.61

Regresión de cox, p ≤ 0.05, IC 95%





Tabla 9. HR para desarrollo de ERCT de acuerdo a escala pronóstico, NTI y MAT.

ERCT	HR	IC (95%)	p
Score			
Riesgo leve	1		<0.001
Riesgo moderado	4.78	2.49-9.15	<0.001
Riesgo Alto	11.16	3.53-35.32	<0.001
MAT	1.92	0.60-6.11	0.26
NTI	3.27	1.108-9.67	0.032

Regresion de Cox, p≤0.05, IC 95%





8.12. Riesgo para desarrollo de Enfermedad renal cronica de acuerdo a cada categoria de la escala pronóstica.

- Se evaluo el HR de acuerdo a cada categoria incluida en escala pronóstica. los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. HR para desarrollo de ERC por categoria de la escala pronostica

	HR	IC (95%)	p
Glomeruloesclerosis			
<25%	1		0.033
26-50%	2.53	01.25-6.07	0.009
>50%	1.44	0.722-2.87	0.30
Fibrosis intersticial			
<25%	1		0.012
26-50%	2.41	1.33-4.3	0.003
>50%	1.82	0.72-4.61	0.204
Semilunas Celulares			
<25%	1		0.002
26-50%	3.29	1.43-7.53	0.005
>50%	2.9	1.28-6.66	0.011
Semilunas Fibrosas			
<25%	1		< 0.001
26.50%	5.486	2.2-13.6	<0.001
>50%	3.18	0.976-10.40	0.05

Regresión de cox, p≤ 0.05, IC 95%

	HR	IC (95%)	p
Indice de Cronicidad			
<5	1		
>5	2.01	1.14-3.5	0.015
Indice de Actividad			
<20	1		
>20	3.01	1.2—7.20	0.013
Sindrome nefrótico			
No	1		
Si	1.41	0.80-2.5	0.22
TFG			
>45ml/min	1		
<45ml/min	11.81	5.13-27-19	<0.001

Regresión de cox, p≤ 0.05, IC 95%





8.13. Riesgo de ERC en Nefritis lúpica por otras variables histológicas y clínicas

Se realizó un modelo de regresión univariado y multivariado para identificar otros factores de riesgo para ERC diferentes a los incluidos en la escala pronóstica en NL. En la tabla 11, se observan las variables de riesgo para desarrollo de ERC, encontrando como significativo el presentar en la biopsia de diagnóstico patrón membrano proliferativo, proliferación extracapilar, esclerosis global ($p < 0.05$), no se identificaron diferencias estadísticamente significativas para respuesta a tratamiento o para tipo de infiltrado intersticial.

Tabla 11. HR para ERC en Nefritis lúpica por otras variables histológicas y clínicas. Modelo univariado y multivariado.

	Univariado			Multivariado		
	HR	IV (95%)	p	HR	IC (95%)	p
Remision						
Completa	0.64	0.31-1.34	0.24	1		0.26
Parcial	0.90	0.49-1.63	0.73	1.35	0.378-1.36	0.46
Sin remision	1.54	0.86-2.75	0.146	1.91	0.85-4.31	0.11
Patrones Glomerulres						
Membrano-proliferativo	2.62	1.48-4.62	0.001	2.108	1.124-3.95	0.02
Proliferacion extracapilar	2.64	1.48-4.69	0.001	2.8	1.45-5.45	0.002
Esclerosis Global	1.78	1.01-3.13	0.47	1.9	1.066-3.50	0.03
Infiltrado intersticial						
Linfocitos	1.64	0.91-2.97	0.098	1.8	0.90-3.74	0.09
Macrófagos	0.22	0.031-1.62	0.13	0.175	0.365-2.18	0.08

Regresión de cox, $p \leq 0.05$, IC 95%





9. DISCUSIÓN

La NL es una complicación grave y frecuente en los pacientes con LES; que disminuye de manera considerable la sobrevida de los pacientes hasta en un 88% a 10 años del diagnóstico, a pesar de los esquemas de inducción, la remisión solo se alcanza en un 50-70% de los pacientes, y 10-20% evolucionan a ERC.(2) En este estudio se evaluó el impacto que presenta esta patología sobre la función renal, así como en la sobrevida de los pacientes.

En nuestros resultados la NL ocupó el 1er lugar de glomerulopatías secundarias similar a lo reportado en la mayoría de las series,(31,32) sin embargo, se presentó con un porcentaje de 42% del total de las biopsias, superior a lo reportado por otras series, en donde se encuentra en alrededor 32.1%(32), este resultado podría estar asociado a que somos un centro de referencia de todo el país.

El promedio de edad de nuestra cohorte fue similar a lo reportado por autores, como E. Rijnink (33); nosotros identificamos una mayor frecuencia de mujeres, con una relación de 3:1, hallazgo que se contrapone con lo reportado en las series GLADEL y LUMINA, en donde se muestra la mayor afección a nivel renal y en hombres en población latina (4,26). La presencia de comorbilidades, principalmente hipertensión se observó solo en un 16.3% de los pacientes. Una de las características mas importantes fue que 29.8% de los pacientes analizados requirieron inicio de terapia de sustitución de la función renal previo a la realización de la biopsia, posiblemente relacionado al diagnóstico y envío tardío de nuestros pacientes.

De igual manera se identificó que nuestros pacientes presentaron Cr más elevada de 2.8 ± 3.19 mg/dL y por consiguiente menores TFG (56.56 ± 43.67), que contrasta con lo reportado en la serie de Tang, en donde el promedio de creatinina fue menor (1.1mg/dL) y por ende como mayores TFG, también identificamos que nuestros pacientes debutaron con menores niveles de hemoglobina (10.48 ± 2.52 gr/dL) con respecto a otras series(26,34), lo que se



podría encontrar asociado con el mayor compromiso de la función renal así como la presencia de estadios más avanzados de ERC.

Los síndromes clínicos que encontramos con mayor frecuencia fue la proteinuria subnefrótica en el 46.9%, que no se correlaciona con la clase histológica obtenida en nuestra serie, en donde se reporta una Clase IV en 38% seguida de una Clase IV+V, coincidiendo con lo presentado en series previas como la de Emillie R, en 2017. (22), llama la atención que la presentación más frecuente en nuestros pacientes fue proteinuria subnefrótica que no correspondería a la clase de nefritis lúpica clase IV o clase V+V, ya que de acuerdo a la literatura, la mayor parte de los pacientes con estas clases presentan proteinuria en rango nefrótico, hematuria y deterioro de función renal mientras que, en las Clase IV+ V y clase IV el cuadro clínico más representativo es el síndrome nefrítico. Esto apoyaría a lo reportado en la serie de Colombia(22) en donde se hace énfasis en la poca correlación clínico patológica de los pacientes con NL.

Este es el primer estudio en donde se evalúa la respuesta a tratamiento de acuerdo a la escala pronóstica propuesta por Tang y cols., de inicio se observó que la mayoría de nuestros pacientes, un 61%, alcanzaron algún grado de respuesta: 34% respuesta parcial y 27% respuesta completa, el resto de los pacientes se presentaron sin respuesta a tratamiento, evaluada a los 6 meses de seguimiento. El mayor porcentaje de los pacientes que presentaron respuesta a tratamiento se encontraban en el grupo de bajo riesgo, y a medida que se presentó un incremento del riesgo se obtuvo una menor respuesta a tratamiento, presentando el porcentaje más alto de no respuesta en aquellos pacientes que de inicio presentaron un riesgo alto. Se realizó, un análisis univariado para evaluar respuesta a tratamiento, en donde identificamos que a medida que aumenta el riesgo, se observa una mayor probabilidad de no presentar respuesta a tratamiento.





Al realizar la escala de Tang obtuvimos un porcentaje similar para el grupo de bajo riesgo, mayor porcentaje en riesgo moderado (53% vs 49%) y un menor porcentaje en riesgo grave (3.5% vs 18%), además al evaluar las diferentes categorías incluídas en el mismo, se identificó que nuestros pacientes presentaron mayor porcentaje de alteraciones crónicas, como esclerosis global hasta en el 49%, mayor infiltrado intersticial en 73%, semilunas fibrosas (87.2% vs 69.3%), aunado a que, el doble de pacientes presentó un índice de cronicidad > 5 (30.5% vs 15.6%), al igual que el 50.4% de los pacientes presentaron una TFG < 45ml/min.

Se identificó mayor porcentaje tanto en el grupo de IF/TA de 25-50% y >50%, confirmando así que la mayoría de nuestros pacientes al momento de la biopsia renal, presentan mayores datos de cronicidad comparado principalmente con las dos cohortes incluídas en el estudio realizado por Tang y cols., así como con lo de otras series, en donde la mayor parte de los pacientes se presenta con lesiones principalmente activas(26,33,35), esto se podría explicar por el diagnóstico tardío que se tiene en la mayoría de los pacientes con NL y la realización de la biopsia de manera tardía, hasta la presencia de un cuadro con mayor compromiso renal y de mayor tiempo de evolución.

Coincidiendo con lo reportado en 2017 por Tang y cols., en nuestro estudio se documentó que a medida que aumentaban el riesgo otorgado por la escala de Tang, aumentaba el grado de asociación para el desarrollo de ERCT, sin embargo, es el primer estudio en donde se evaluó el desarrollo de enfermedad crónica y la mortalidad, detectando que a medida que incrementa el riesgo otorgado por la escala incrementa la probabilidad de presentar ERCT y ERC.

El análisis univariado se identificó asociación para progresión a ERC al presentar patrón extracapilar, patrón membranoproliferativo y esclerosis global, que al ser lesiones con mayor daño estructural se espera mayor asociación con el desarrollo de ERC; así como, compromiso arteriolar, el cual ha mostrado tener un impacto importante para el desarrollo de ERC, dato que se comenzó a relacionar desde 2009 con lo publicado por Danila (5). Además se encontró



asociación para el desarrollo de ERC, al presentar una Cr >1.35mg/dL al momento de la biopsia renal, tanto en analisis univariado como en el multivariado, contrastado con lo reportado en la series de Mahmoud 2015, en donde se reportó que los pacientes presentaban mayor riesgo con Cr >1.2mg/dL (26). En cuanto a la presencia de NTI y MAT unicamente encontramos asociacion para el desarrollo de ERCT la presencia de NTI.





10. CONCLUSIONES

La afección renal del lupus eritematoso sistémico es una complicación grave y común, que se asocia con un incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes, presentando un impacto directo en la sobrevida. Se caracteriza de tener una presentación variable y compleja, con e involucro de todos los compartimentos a nivel renal, además de un curso fluctuante, por la presencia de remisión y recaídas, requiriendo de constantes modificaciones en el tratamiento.

Las clases de nefritis lúpica y la respuesta a tratamiento no presentaron asociación significativa para el desarrollo de ERC, como se ha reportado con anterioridad en gran cantidad de estudios, sin embargo, encontramos una asociación con la escala propuesta por Tang.

A mayores puntajes obtenidos mediante la aplicación de la escala de Tang existe mayor probabilidad de desarrollar tanto ERC, ERCT y mortalidad.

Esta escala pronóstica es una herramienta útil que nos ayuda a categorizar a los pacientes con Nefritis Lúpica, así como los diferentes riesgos que presentan para el desarrollo tanto de ERC, ERCT, mortalidad.

Como un hallazgo importante, encontramos que la mayoría de nuestros pacientes se presentaron con mayor frecuencia de lesiones crónicas a diferencia de otras series, así como mayor compromiso renal caracterizado por una TFG baja y Cr mayores, en contraste con cohortes europeas o americanas, presentando una diferencia del riesgo al debutar con creatininas >1.32mg/dL.

La escala de Tang permite predecir el riesgo de no presentar remisión a los 6 meses de tratamiento. Por lo que se podría emplear para completar la evaluación inicial de los pacientes, y con base a ello, decidir intensidad y duración de tratamiento..



11. REFERENCIAS

1. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(5):502–9.
2. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017 Jul 3;13:483. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.85>
3. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int.* 2016;90(3):487–92.
4. Lewis MJ, Jawad AS. The SLE review series : working for a better standard of care The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology , clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. 2017;(December 2016):67–77.
5. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: Data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology.* 2009;48(5):542–5.
6. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(3):493–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.017>
7. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):825–35.
8. Lech M, Anders H. The Pathogenesis of Lupus Nephritis Cell Death and Dead Cell Handling. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1357–66.
9. Birmingham DJ, Hebert LA. The Complement System in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* [Internet]. 2015;35(5):444–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.006>
10. Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, et al.





Relationship of circulating anti-C3b and anti-C1q IgG to lupus nephritis and its flare. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):47–53.

11. Rekvig OP, Thiyagarajan D, Pedersen HL, Horvei KD, Seredkina N. Future Perspectives on Pathogenesis of Lupus Nephritis: Facts, Problems, and Potential Causal Therapy Modalities. *Am J Pathol* [Internet]. 2016;186(11):2772–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.026>
12. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012;12(2):174–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.018>
13. Americans E, American A, States U, Data R, Arabian S, Ln CII, et al. Chapter 12 : Lupus nephritis. 2012;221–32.
14. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):734–7.
15. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Article Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. 2017;12.
16. Kiremitci S, Ensari A. Classifying lupus nephritis: An ongoing story. *Sci World J.* 2014;2014.
17. Parikh S V, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis_ Past, Present, and Future. *Semin Nephrol* [Internet]. 2015;35(5):465–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.008>
18. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis : When and how often to biopsy and what does it mean ? *J Autoimmun* [Internet]. 2016;74:27–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.006>
19. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone





- L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. 2016;(April 2015):904–13.
20. Giannico G, Fogo AB. Lupus Nephritis : Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis ? 2013;8.
21. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(3):143–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581344><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4820834>
22. Fulgeri C, Carpio JD, Ardiles L. Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos. *Nefrologia*. 2018;38(4):386–93.
23. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96.
24. Bomback AS. An Update on Therapies for Proliferative Lupus Nephritis: How Certain Can We Be About the Evidence? *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019;72(5):758–60. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.007>
25. Cadet MJ. Identification and Management of Lupus Nephritis: An Overview. *J Nurse Pract* [Internet]. 2017;14(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.09.020>
26. Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: A retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*. 2015;24(3):331–8.
27. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2014;38(6):445–52.
28. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, Jovanovic B, Londono-Jimenez A, Izmirly





- P, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;47(4):545–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.007>
29. Tang Y, Qin W, Peng W, Tao Y. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *Med (United States)*. 2017;96(37).
30. Tang Y, Qin W, Peng W, Tao Y. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. 2017;(June 2009).
31. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, DAgati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;27(5):1278–87. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2015060612>
32. Chen L, Luo M, Dong C, Li B, Zhang W, Nie P, et al. Pathological spectrum of glomerular disease in patients with renal insufficiency: a single-center study in Northeastern China. *Ren Fail* [Internet]. 2019;41(1):473–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1620774>
33. Rijnink EC, Wilhelmus S, Almekinders M, Bruijn JA, Bajema IM, Teng YKO, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734–7.
34. Fatemi A, Kazemi M, Sayedbonakdar Z, Farajzadegan Z, Karimzadeh H, Moosavi M. Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):739–46.
35. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. Vol. 25, *Lupus*. 2016. p. 1532–41.



12. ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro protocolo glomerulopatías primarias		Fecha de biopsia: ____/____/____ Fecha de última consulta: ____/____/____	
Nombre	ECU	edad	Ciudad procedencia Género: F M
Antecedentes DM () HAS () Enf inmunológicas () cáncer () VIH o VH ()		Remisión: 1____ 2____ 3____	
Bioquímicos al momento de la biopsia renal Urea____ creatinina____ leucocitos____ HB____ proteinuria 24 h ____Albumina____ plaquetas		Bioquímicos a los 6 m de la biopsia renal Urea____ creatinina____ leucocitos____ HB____ proteinuria 24 h____ Albumina____ plaquetas	
Parámetros histológicos Tipo de Glomerulopatía primaria () secundaria () cual____ patrón glomerular____ tipo de infiltrado túbulo intersticial____ glomeruloesclerosis____ fibrosis intersticial____ Atrofia tubular intersticial____ Arterioesclerosis____			

