



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

“Correlación clinicopatológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA

Dra. Diana Valderrama Ávila

ASESOR DE TESIS

Dra. María Inés Gil Arredondo

Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



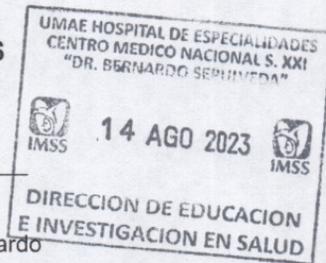
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

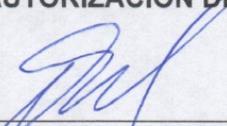
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

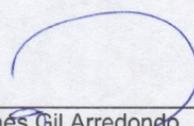
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

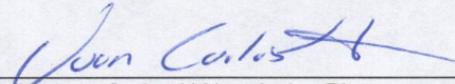
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

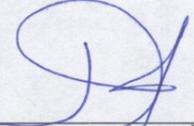



Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la división de educación de salud
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo
Sepúlveda" IMSS


Mtra. Fabiola Pazos Pérez
Profesor titular de la especialidad de Nefrología
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo
Sepúlveda" IMSS


Dra. María Inés Gil Arredondo
Nefrólogo adscrito departamento clínico Nefrología
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo
Sepúlveda" IMSS


Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera
Nefrólogo Investigador Asociado B
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo
Sepúlveda" IMSS


Dra. Diana Valderrama Ávila
Médico Residente de quinto año de la Especialidad en Nefrología
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo
Sepúlveda" IMSS

Número de registro Institucional: R-2023-3601-036



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 23 de febrero de 2023**

Dra. GIL ARREDONDO MARIA INES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Correlación clinicopatológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-036

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, hermano, familiares, por estar siempre ahí, me motivaron para llegar a lograr con amor, valor, constancia y dedicación, por forjar el esfuerzo para llegar a ser útil en el camino de la vida de esta carrera de médico y de lograr una meta más.

Así como también al personal médico, amigos y compañeros del Hospital CMN Siglo XXI por el apoyo, aprendizaje y entrega al trabajo, así como atención a los pacientes día con día.

A mi maestra la Dra. María Inés Gil Arredondo por brindarme su apoyo, oportunidad e impulsar mi crecimiento profesional, así como su apoyo emocional y disposición.

DEDICATORIA

A mi familia por el apoyo, amor y el soporte. Impulsando mi esfuerzo para seguir adelante y lograr llegar a la meta, Gracias.

ÍNDICE:

1.- RESUMEN:	6
2.- Marco teórico	8
3.- Justificación	19
4.- Planteamiento del problema	21
5.- Objetivos	22
Objetivo general:.....	22
Objetivos secundarios.....	22
6.- Hipótesis:	23
7.- Material y métodos:	24
8.- Criterios de selección:	24
9.- Cuadro de definición de variables:	25
10.- Descripción operativa del estudio:	26
11.- Análisis estadístico:	27
12.- Aspectos éticos:	28
13.- Resultados	30
14.- Discusión	38
15.- Conclusiones	42
16.- Referencias bibliográficas:	43
17.- Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado	47

1.- RESUMEN:

Introducción: el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que provoca inflamación crónica y daño multiorgánico, el 50% tienen afección renal, al ser una manifestación común y grave, es importante la evaluación de ésta, ya que la detección y el manejo oportuno pueden mejorar en gran medida los resultados. La mortalidad asociada con el lupus es significativamente mayor en aquellos con NL en comparación a aquellos sin NL, y la muerte directamente atribuible a la enfermedad renal ocurre en el 5-25% en los pacientes con NL proliferativa dentro de los 5 años posteriores a su aparición y 10-30% progresan a insuficiencia renal requiriendo de terapia de remplazo renal. **Objetivo:** determinar la correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con nefritis lúpica proliferativa y/o mixta. **Material y métodos:** Se realizó estudio transversal, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico en pacientes adscritos a la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período del 2010 al 2019. **Resultados:** se evaluaron un total de 256 pacientes, de los cuales solo se incluyeron 158, se excluyeron 98 al no contar con los criterios necesarios. 84% fueron mujeres, 10 y 51% eran diabéticos e hipertensos. Dentro las variables histológicas, 99 tuvieron proliferativas y 59 mixtas. Encontrándose estadísticamente significativas para clase proliferativa: índice de actividad >7 puntos ($p= 0.01$), FIAT <25% ($p= 0.0002$) y para mixtas: DT2 se encontró ($p= 0.006$) e IMC fue 27 kg/m² ±5.2 ($p= 0.048$). En el análisis de supervivencia renal a 3 años, se determinó que la proteinuria >500 mg/día (OR 5.58, $p=0.002$), el índice de actividad >7 puntos (OR 2.99, $p=0.041$) y el FIAT >50% (OR 23.24, $p=<0.001$), son factores que impactan independientemente de la edad, género, DT2, HAS. Se encontró una correlación moderada entre las variables histológicas % FIAT e índice de cronicidad con la creatinina alcanzada al tercer año. **Conclusiones:** las características clínico-patológicas y los resultados a largo plazo son determinantes en la supervivencia renal, siendo la proteinuria >500 mg/día, IA >7 puntos y FIAT >50%, independiente de la clase histológica. Este trabajo podría considerarse para dar seguimiento a pacientes con LES y detectar todas las características a tiempo para otorgar mejor pronóstico y disminuir la incidencia de ERCT.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	Valderrama Ávila Diana 744 1757229 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Nefrología 519216132 diana_4692@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	Dra. María Inés Gil Arredondo Nefróloga, Adscrito al servicio de Nefrología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720, Ciudad de México. Tel: (55) 55 2431 1302 Correo electrónico: drainesgil@gmail.com
TUTOR METODOLÓGICO	Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera Nefrólogo, Investigador Asociado B Matricula 99345101 Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720, Ciudad de México. Tel: (55) 56276900 ext. 21371 Correo electrónico: juancarloshhernandezrivera@hotmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	Correlación clinicopatológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta 47 2023 R-2023-3601-036

2.- Marco teórico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que provoca inflamación crónica y daño multiorgánico. Se diagnostica clínica y serológicamente con la presencia de autoanticuerpos. El LES se observa más comúnmente en familiares de primer grado (prevalencia familiar del 10-12%). Los gemelos monocigóticos tienen tasas de concordancia más altas (24-58%) que los gemelos dicigotos (2.5%). Dentro de las alteraciones genéticas se encuentran las deficiencias de C1q, C1r y C1s que están relacionadas con nefritis lúpica. Los pacientes con LES tienen mecanismos de aclaramiento deteriorados para los desechos celulares. Los desechos nucleares en las células apoptóticas hacen que las células dendríticas plasmáticas liberen interferón alfa, que actúa como un fuerte inductor del sistema inmunitario y una respuesta autoinmune. Los linfocitos B autorreactivos se activan en el LES debido a una respuesta desordenada de los mecanismos homeostáticos normales, causando un escape de la tolerancia. Esto a su vez resulta en la producción de autoanticuerpos. Otros autoanticuerpos, como los anti-dsDNA (Anticuerpos anti-DNA doble cadena, por sus siglas en inglés), aparecen a través de un proceso llamado propagación de epítopos, que aparecen de manera gradual y ordenada, de meses a años del desarrollo de LES clínico. (1)

El LES es más frecuente en las mujeres que en los hombres en todos los grupos de edad y poblaciones; la relación es más alta en edad reproductiva, entre 8:1 a 15:1, y es más baja en niños con aproximadamente 4:3. En los Estados Unidos, la mayor frecuencia de nefritis lúpica (NL) en las poblaciones negras persiste después del ajuste de los factores socioeconómicos. Además, los pacientes con LES negros e hispanos desarrollan NL antes, y tienen peores resultados que los pacientes blancos, incluyendo la muerte y la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), así como también por la mayor incidencia de NL proliferativa difusa o la presencia de características de mayor riesgo dentro de la misma clase histológica en comparación a pacientes blancos. Esas diferencias también pueden surgir debido a la predisposición genética. Estas poblaciones tienen mayor frecuencia del alelo Fc gammaRIIA.R131 que está involucrado en la mediación de la fagocitosis de los complejos inmunitarios Inmunoglobulina G2 (IgG2). El gen apolipoproteína L1 (APOL1, por sus siglas en inglés), implicado en la progresión y en la

enfermedad renal terminal. Así como también tienen más probabilidades de tener anticuerpos anti-Ro, anti-Smith (anti-Sm) y anti-anticuerpos anti ribonucleoproteína nuclear U1 (anti-RNP, por sus siglas en inglés) positivos, que tienen alta asociación con NL. (2)

La evaluación de la función renal en pacientes que sufren LES es importante, ya que la detección y el manejo oportunos de la insuficiencia renal pueden mejorar en gran medida los resultados renales. El monitoreo del desarrollo de la NL se realiza con creatinina sérica (CrS), relación albúmina/creatinina en la orina y examen general de orina (EGO). La NL es causada principalmente por una reacción de hipersensibilidad tipo 3, que resulta en la formación de complejos inmunes. El anticuerpo anti-dsDNA se une al ADN y forma un complejo inmunológico. Estos complejos inmunes se depositan en el espacio mesangial, subendotelial y/o subepitelial. Esto conduce a una respuesta inflamatoria, en la que la vía del complemento se activa y conlleva a una gran llegada de células inflamatorias. Si bien un fenómeno autoinmune causa NL, también hay componentes genéticos que pueden predisponer a un paciente con LES a desarrollarla. (1)

La NL es una de las manifestaciones orgánicas más frecuentes del LES, se presenta en un 40% en los primeros 5 años después del diagnóstico y en el 25% de los casos como primera manifestación del LES. El 4 al 10% de la NL todavía resulta en ERCT con una esperanza de vida reducida. (3)

Numerosos estudios de cohortes están de acuerdo en que la prevalencia de NL en paciente con LES varía según la raza y la etnia; en particular la prevalencia de NL es mayor en individuos afroamericanos (34-51%), hispanos (31-49%) y asiáticos (33-82%) que en individuos blancos (14-23%). Por definición, todos los pacientes con NL tienen enfermedad renal crónica (ERC). Los pacientes con NL que comenzaron la vida con un bajo número de nefronas tuvieron varios episodios de pérdida de nefronas o tienen una pérdida continua de nefronas más allá del envejecimiento fisiológico tienen una vida útil renal más corta. Por lo tanto, los pacientes con NL y un historial de bajo peso al nacer o

un episodio anterior de lesión renal aguda (LRA) tienen mayor riesgo de desarrollar ERCT, independientemente de la enfermedad de LES o NL. (4)

La evaluación es sencilla y debe incluir un análisis de orina y una medición de la función renal, generalmente la determinación de CrS o tasa de filtrado glomerular (TFG). Las manifestaciones clínicas de la NL suelen ser sutiles y, con mayor frecuencia, se descubrirán mediante el EGO. Por lo tanto, todos los pacientes con LES deben ser evaluados para la afectación renal en el diagnóstico inicial y al menos anualmente, incluso si no tiene síntomas de la enfermedad renal. El tipo histológico de NL que se desarrolla depende de numerosos factores, incluida la especificidad del antígeno y otras propiedades de los autoanticuerpos y el tipo de respuesta inflamatoria que determina otros factores del huésped. Por lo que puede afectar cualquier compartimiento del riñón; glomerular, intersticial, tubular y capilar, con depósitos del complejo inmunológico anti-dsDNA, IgG, IgA, IgM y complemento C1, C3 y properdina. (2)

Los hallazgos específicos para la hematuria glomerular asociado con la NL incluyen los eritrocitos dismórficos, específicamente los acantocitos. La hematuria microscópica está presente en un 80% de los pacientes con NL, mientras que los cilindros eritrocitarios están en un 30%. Los glóbulos blancos en ausencia de infección pueden estar presentes y son consistentes con la inflamación intrarrenal. La proteinuria en rango nefrótico se encuentra en hasta el 50% de los casos. La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico y clasificación, es indispensable obtener una muestra adecuada para su procesamiento. La biopsia debe realizarse ante cualquier proteinuria y/o con disminución de la TFG que no se atribuya fácilmente a otra causa. (5)

Una muestra adecuada de biopsia debe incluir al menos 10 glomérulos y el análisis debe realizarse mediante microscopia de luz (ML), inmunofluorescencia (IF) y microscopia electrónica (ME) cuando esté disponible. (6)

Histológicamente, la NL se divide en 6 clases de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS, por sus siglas en inglés) 2003 y revisión de 2018. (6) (8) como se muestra en la Tabla 1 (7).

Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica. (7)
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica.
Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio.
Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en \geq 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.
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.

La justificación para clasificar la NL en diferentes clases se basa en las diferencias en el pronóstico. Mientras que la NL clase VI representa esencialmente esclerosis global renal; los pacientes con NL clase III, IV o V tienen un riesgo aumentado de progresión de la ERC. (4)

Hay otras formas de afectación renal asociada a LES. Se pueden observar otras alteraciones: depósitos de complejos inmunitarios de las paredes vasculares, microangiopatía trombótica (MAT) con oclusión de las luces vasculares por trombos, vasculopatía necrotizante no inflamatoria y vasculitis renal (en contexto de un síndrome antifosfolípido) en 25%. Podocitopatía de complejo no inmune en 1-2%. (6) (9)

Las biopsias renales se les debe otorgar una puntuación de actividad y cronicidad, de acuerdo con la modificación del sistema NIH (Institutos Nacionales de la Salud por sus siglas en inglés). El propósito es identificar y cuantificar lesiones activas (potencialmente reversibles) y lesiones crónicas (irreversibles). En el nuevo sistema del NIH, el índice de actividad se calcula calificando la biopsia en una escala de 0 a 3 para cada una de las

seis características histológicas; estas características son la hiper celularidad endocapilar, la infiltración glomerular por neutrófilos y/o cariorrexis, los depósitos hialinos, la necrosis fibrinoide, las semilunas celulares o fibrocelulares y la inflamación intersticial. A las lesiones graves de semilunas y la necrosis fibrinoide se les asigna el doble de valor. La suma de los componentes individuales da como resultado una puntuación del índice de actividad histológica total de 0 a 24. Igualmente, un índice de cronicidad de 0 a 12 se deriva de la suma de la glomeruloesclerosis segmentaria o global, semilunas fibrosas, atrofia tubular y fibrosis intersticial, cada una clasificada en una escala de 0 a 3. Los estudios del NIH correlacionaron tanto un alto índice de actividad (>12) y especialmente un alto índice de cronicidad (>4) con una pobre tasa de supervivencia renal a los 10 años. Otros estudios del NIH concluyeron que una combinación de un índice de actividad elevado (>7) y un índice de cronicidad (>3) predice un mal resultado a largo plazo ($p=0.008$). La combinación se asoció con un aumento marcado de la probabilidad de duplicar la creatinina sérica. (10)

La mayor limitación de la biopsia renal es interpretar correctamente los hallazgos de la biopsia en NL. Se ha visto que, con el mejor de los nefropatólogos, el acuerdo entre observadores sobre la identificación de lesiones de clase III y clase IV, así como la puntuación de las biopsias renales para otras características histopatológicas, fue < 50%. Esto muestra la alta subjetividad cuando se trata de interpretación de las biopsias renales, cuestionando el ser estándar de oro. Sin embargo, dado que la histopatología sigue siendo la piedra angular para decidir el tratamiento en NL, el objetivo final es la búsqueda de un biomarcador de NL que pueda reflejar los eventos in vivo. (11)

En una revisión sistemática de biopsias renales de adultos, informadas entre 2002 y 2014, con diagnóstico clínico e histopatológico inequívoco de compromiso renal por LES, 86% mujeres, edad 15-59 años, con los siguientes síndromes glomerulares: 30% alteraciones urinarias asintomáticas, 9% proteinuria nefrótica sin hipoalbuminemia, 19% síndrome nefrótico y 40% por insuficiencia renal, existiendo 2 casos sin manifestaciones clínicas renales. Las lesiones más frecuentes fueron proliferativas puras (68%). De los que tenían alteraciones urinarias asintomáticas, 35% eran clase IV, 30% clase III, 23%

mixtas, 10% clase V y 2% clase II. Entre los de proteinuria nefrótica, 75% clase IV, 17% mixtas y 8% III. De los de síndrome nefrótico, 46% clase IV, 27% V, 19% mixtas y 8% clase III. Entre los de insuficiencia renal, el 67% eran IV, 22% mixtas, 7% III y 4% V. Estas proporciones no fueron estadísticamente diferentes. Aunque la peor función renal fue observada en la clase IV, el 44% de aquellos sin insuficiencia renal eran de esta misma clase. (12)

Tabla 2. Correlaciones clínico-patológicas (7)	
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-dsDNA 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 función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal.

Diagnosticar Nefritis lúpica silenciosa (NLS) es extremadamente difícil debido a la falta de síntomas clínicos y hallazgos del examen. Sin embargo, algunos casos de NLS implican GN proliferativo como ISN/RPS clase III o IV, con disfunción renal progresando a largo plazo en algunos casos. Los hallazgos de este estudio sugieren que la NL está presente a una alta tasa en pacientes con LES con bajos títulos de C3 <65 mg/dL [odds ratio (OR) 38,5 (intervalo de confianza (IC) 95%: 4,4, 344.9) $p < 0,001$] y un alto título de anticuerpos anti-Sm (67%, $p = 0,02$), incluso en aquellos sin análisis de orina anormal o

insuficiencia renal. Teniendo en cuenta lo anterior, la posibilidad de la presencia de NL se considera extremadamente alta cuando la concentración de los anticuerpos anti-Sm están presentes en >9 U/ml con una sensibilidad del 74 %, una especificidad del 83 % (OR 14,4, IC 95% (2.6, 78.8) $p= 0,001$), con un valor predictivo positivo (VPP) del 93 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 53 %. En tales casos, se recomienda una biopsia renal. El uso de estos indicadores permite la detección temprana y el tratamiento de LN, lo que se espera que conduzca a mejoras en la supervivencia renal y el pronóstico de los pacientes con LES. Las biopsias renales también son difíciles de realizar debido a la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) y a complicaciones como la hemorragia asociada con la punción de la aguja. Por lo tanto, los predictores de NL en pacientes con LES que no presentan resultados anormales de análisis de orina o insuficiencia renal ayudarán a los médicos a identificar afectación renal temprana. Además, incluso en los casos en los que no se puede realizar una biopsia renal, la capacidad de inferir la presencia de NLS podría ayudar a determinar una estrategia de tratamiento. Sobre la base de lo anterior, la determinación de predictores para la NLS puede conducir a una mejora de la supervivencia renal. (13)

En el estudio de Mahajan A. (2020) se investigó la relación de biomarcadores con función renal y hallazgos histológicos en NL predominantemente Clase V con la finalidad de evaluar actividad, cronicidad y presencia de NL de manera no invasiva. Encontraron que el aclaramiento de creatinina (Acl Cr) más C4 [área bajo la curva, por sus siglas en inglés (AUC)=0.75] son buen marcador para diagnóstico de cronicidad de NL y NL membranosa. La puntuación de SLEDAI con CrS ($r = 0,35$; $p < 0,002$), la relación Proteinuria / Creatinuria ($r = 0,40$; $p < 0,0004$) y los niveles de C3 ($r = 0,34$; $p < 0,0043$) fueron estadísticamente significativos. Por el contrario, la TFG, niveles de C4 y Transferrina urinaria (TR) no tuvieron correlación estadísticamente significativa con la puntuación de SLEDAI ($r < 0.2$). (14)

Todos los criterios de respuesta utilizados actualmente en los ensayos clínicos de la NL se basan en la siguiente clasificación una vez completados 6-12 meses de tratamiento: Respuesta completa: Reducción de la proteinuria <0.5 g/día, CrS normal o mejoría de la

función renal (>10%-15% de la basal) Respuesta parcial: Reducción de la proteinuria por lo menos el 50% y que sea < 3 g/día, CrS normal o mejoría de la función renal (>10%-15% de la basal). Sin respuesta: Fracaso para lograr respuesta parcial o completa. (15)
(16)

El ensayo que compara Micofenolato Mofetilo & Azatioprina para la terapia de mantenimiento de la nefritis lupus (MAINTAIN, por sus siglas en inglés) ha informado que la proteinuria de <0.7 g/día en seguimiento a 12 meses es el mejor predictor de resultados renales a largo plazo con una sensibilidad del 71%, una especificidad del 75%, un VPP del 94% y un VPN del 29%, comparativamente con CrS y eritrocituria. EL Euro Lupus (ELNT) identificó una corte de proteinuria de 0.8 g/día a los 12 meses con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 78%, un VPP del 88% y un VPN del 67%. (9)

De acuerdo con un análisis post hoc del gran estudio Aspreva del tratamiento para Lupus (ALMS, por sus siglas en inglés), predijo resultados renales favorables en aquellos pacientes que presentaban normalización de los niveles de complemento y una reducción del $\geq 25\%$ de la proteinuria después de 8 semanas de tratamiento. Y aunque el Acl Cr, la proteinuria, la edad, el género y las características histológicas son factores de riesgo conocidos para el deterioro renal que se probaron en este estudio cuando se evalúa la respuesta al tratamiento a 12 meses, la adición de la CrS, eritrocituria al análisis de la proteinuria no mejoró el rendimiento de la proteinuria aislada, lo que confirmó que este parámetro es el mejor predictor único del resultado renal a largo plazo. En cuanto a las clases histológicas, la glomerulonefritis membranosa del lupus parece tener un curso más favorable a largo plazo en comparación con las formas proliferativas de la enfermedad. (17)

El LES es una enfermedad sistémica y el riñón no debe examinarse de forma aislada de otras manifestaciones clínicas. (15) Los principales factores asociados con el riesgo de recaída renal son la edad temprana al inicio, el sexo masculino, la etnia afroamericana, el inicio tardío del tratamiento, largo tiempo hasta la remisión, C4 bajo, la respuesta parcial, puntuación alta de actividad de la enfermedad de LES, al aumento de los anti-

dsDNA, la hipertensión arterial. (6) La actividad del lupus extrarrenal que requiera la continuación o cambio en la terapia podría permanecer incluso si el riñón mejora. La respuesta solo se evalúa clínicamente. Datos considerables sugieren que la actividad persistente de lupus intrarrenal puede permanecer, a pesar de la resolución de la proteinuria y TFG. (15)

El pronóstico de NL ha mejorado significativamente en las últimas décadas; la supervivencia a 5 años de los afectados es ahora de >90%. Esto se debe a la mejor comprensión de la patogénesis y a mejores estrategias y posibilidades terapéuticas no solo de la NL, sino también de sus complicaciones. Sin embargo, la NL sigue acompañada de un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus. El riesgo de ERCT en un estudio de cohorte esta entre el 4.3% al 10.1%. Todavía no existen factores fiables para evaluar el pronóstico de la NL, pero se conocen factores que aumentan el riesgo de desarrollar ERC. Entre estos incluyen la etnia no caucásica, el sexo masculino, la clase III/IV, la falta de respuesta clínica en los primeros 12 meses e hipertensión de difícil control. (3) (16)

La mortalidad asociada con el lupus es significativamente mayor en aquellos con NL en comparación a aquellos sin NL, y la muerte directamente atribuible a la enfermedad renal ocurre en el 5-25% en los pacientes con NL proliferativa dentro de los 5 años posteriores a su aparición. Además, del 10-30% de los pacientes con NL progresan a insuficiencia renal que requiere de terapia de remplazo renal (TRR). Los pacientes con formas proliferativas tienen más riesgo de requerir de TRR. Lograr una respuesta clínica completa al tratamiento es fundamental para preservar la salud renal a largo plazo. (9)

En una cohorte realizada de 190 pacientes con NL, de 1970 al 2006, el predictor de laboratorio clínico independiente más comúnmente reportado para la ERCT en pacientes solo con LES o NL fue la CrS alta (>1,5 mg/dL) (37% frente a 12%; $p < 0,001$) (Hazard ratio (HR), 5,18; IC del 95%: 1,89-14,19; $p = 0,001$) al inicio de la enfermedad (de fuentes que informaron tanto NL en la presentación como en la biopsia). Otros factores que indican un mayor riesgo de ERCT incluyeron: hipocomplementemia (28 % frente a 44 %;

p=0,038); NL de clase III, IV y VI; índice de cronicidad más alto; presión arterial sistólica alta; edad avanzada; sexo masculino (28% frente a 9%; p = 0,027) (HR, 4,33; IC del 95%, 1,39-13,44; p = 0,011); y raza negra. (18)

En un estudio observacional transversal basado en datos del Registro Español de Glomerulonefritis, donde 1648 biopsias mostraron NL, 37% (609) mostraron insuficiencia renal en el momento de la biopsia, mostró que los factores de riesgo independientes para dicha progresión eran la edad (OR [odds ratio] 1.03; IC 95% 1.01-10.4, sexo masculino (OR 1.94; IC 95% 1.12-3.1), hipertensión (OR 1.94; IC 95% 2.16-4.67), proteinuria (OR 1.15; IC 95% 1.08-1.24) y Clase III y IV (OR 1.82; IC 95% 1.16-2.87). (19)

Un estudio retrospectivo de 681 pacientes donde se evaluó las características clínico-patológicas en pacientes con NL en China en el 2015, donde 95 pacientes (13.9%) avanzaron a ERCT y 36 (5.3%) murieron durante el seguimiento. El pronóstico de los pacientes con NL Clase IV fue más pobre con una incidencia considerablemente alta de ERCT y muerte. La presión arterial sistólica (HR 1.009, p:0.083, IC 95% 0.99-1.019), CrS (HR 1.172, p:0.007, IC 95% 1.000-1.003), hipocomplementemia (HR 2.118, p:0.033, IC 95% 1.063-4.219), clase IV o VI (HR 7.166, p:0.000, IC 95% 3.101-16.558), y la puntuación SLEDAI (HR 1.084, p:0.001, IC 95% 1.033-1.138) se reconocieron como indicadores independientes de un mal resultado renal. Sin embargo, la edad, género, el nivel de proteinuria inicial, hematuria, albúmina sérica, hemoglobina, ANA, anti-dsDNA no eran factores de riesgo independientes para ERCT. En el análisis, se observó que el 29.2% con hipertensión, el 37.8% con insuficiencia renal, 17% hipocomplementemia, 28.7% clase IV o VI y el 30.9% con puntuación SLEDAI >20 puntos desarrollaron ERCT durante el seguimiento. Requiriendo 72 paciente hemodiálisis y 23 diálisis peritoneal. (20)

Antes de la introducción de las distintas modalidades de inmunosupresión intensiva en el año 1970, la supervivencia renal a 10-15 años de las formas proliferativas de nefritis lúpica no superaba el 20-25%, mejorando hasta el 60-80% después de su inicio, especialmente tras añadir ciclofosfamida. Por otra parte, los resultados parecen estar

mejorando con las pautas terapéuticas más recientes. Por ejemplo, en el trabajo del ELNT de Houssiau, et al. se observó una supervivencia renal a 10 años del 93%. (7)

3.- Justificación

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que provoca inflamación crónica y daño multiorgánico, a nivel renal se presenta afección hasta en un 50% de los pacientes. Siendo una manifestación común y grave, por lo que es importante la evaluación de la función renal, ya que la detección y el manejo oportuno pueden mejorar en gran medida los resultados. Las características clínico-patológicas y los resultados a largo plazo difieren notablemente en cada paciente con nefritis lúpica de acuerdo con la demografía, por lo que este estudio tiene el objetivo de determinar dicha correlación clínico-patológica para pautar un tratamiento de manera oportuna y con ello mejorar la supervivencia renal a largo plazo.

Nuestra unidad hospitalaria tiene la ventaja que es un centro de referencia de pacientes con nefritis lúpica, con la posibilidad de reclutarlos desde el debut en quienes se pueden pautar terapias de tratamiento en base a los hallazgos histológicos reportados en biopsias renales y que el conocer las variables que más correlacionan con la sobrevida renal nos permitiría iniciar terapias de inmunosupresión de manera oportuna.

En estudios previos se ha observado que la proteinuria persistente, el grado de actividad y cronicidad (reportados en las biopsias renales) así como el puntaje de SLEDAI-2k son las variables que han mostrado mayor grado de correlación con la supervivencia renal en poblaciones asiáticas y europeas, sin embargo en población latina no se han realizado dichas correlaciones y se sabe que en nuestra población el grado de afección y progresión renal es mayor comparativamente a otras poblaciones, sería importante conocer qué variables clínico-patológicas se correlacionan con la supervivencia renal para que sean identificadas de manera temprana y se otorgue un tratamiento intensivo inmunosupresor, así como vigilancia estricta que evite progresión de daño renal a corto plazo; como objetivos primordiales que limiten el desarrollo de enfermedad renal terminal siendo esta una comorbilidad que ha ocasionado a nivel mundial gastos catastróficos en los sistemas de salud.

De ahí la importancia de conocer cuáles son los factores clínico-patológicos que mayormente se relacionan con la supervivencia renal de los pacientes a largo plazo, así como identificar aquellas condiciones clínicas al diagnóstico de los pacientes que también pudieran tener correlación favorable con el pronóstico renal evaluado a través de los niveles de creatinina y de requerimiento de terapia de reemplazo renal.

4.- Planteamiento del problema

¿Cuál es la correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta?

5.- Objetivos

Objetivo general:

Conocer la correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta

Objetivos secundarios

- 1.- Identificar las características demográficas de los pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta
- 2.- Determinar la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta
- 3.- Comparar los diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor que recibieron los pacientes con la supervivencia renal a 3 años

6.- Hipótesis:

Hipótesis de trabajo

Existe correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta

Hipótesis nula y alterna

No existe correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta

7.- Material y métodos:

Diseño del estudio: transversal, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico.

Universo de trabajo: Pacientes con nefritis lúpica proliferativa y/o mixta adscritos a la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2010 al 2019.

Desenlace primario: Correlación clínico-patológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis lúpica proliferativa y/o mixta

Desenlaces secundarios: Manifestaciones clínicas y bioquímicas, esquemas de tratamiento y factores de progresión renal en pacientes con Nefritis Lúpica Proliferativa y/o mixta

8.- Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes >18 años

Diagnóstico histológico de Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta

Que cuenten con expediente clínico y de laboratorio completo

Criterios de exclusión:

No contar con estudio histopatológico en el expediente

Cambio del tratamiento en otra institución.

Criterios de eliminación:

Pérdida del seguimiento antes de 3 años del diagnóstico.

9.- Cuadro de definición de variables:

Variables	Rango de medición	Unidades de Medición	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Edad	18 a 99	Años	Tiempo en años adultos (mayores de 18 años)	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Género		Masculino Femenino	Conjunto de manifestaciones fenotípicas reportadas en un expediente clínico	Cualitativa	X ² de Pearson
Supervivencia renal	Si: Cr <1.5 No: Cr >= 1.5 mg/dL o requerimiento de TRR	Si/No	Supervivencia renal a 3 años mediante Cr: Marcador indirecto de la función renal. Producto final de la degradación de la creatina que es eliminada en la orina o el requerimiento de terapia de remplazo renal. Determinado al diagnóstico y de manera anual durante 3 años.	Cualitativa	X ² de Pearson
Clases proliferativas histopatológicas	NL Proliferativa: Clase III o IV NL Mixta: Clase III o IV + V	Proliferativa Clase III Clase IV Mixta Clase III + V Clase IV + V	Sistema de clasificación estandarizado para la nefritis lúpica de las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS). Clase III: Nefritis lúpica proliferativa Focal y clase IV: Nefritis lúpica proliferativa difusa. Mixta: III/IV + Clase V. Nefritis lúpica membranosa: Puede aparecer en combinación con las clases III o IV.	Cualitativa	X ² de Pearson
Actividad lúpica	>3 hasta 105 puntos	SLEDAI-2k (0-105 puntos)	Es la puntuación de corte más apropiada para la definición de actividad lúpica. Cuadro de convulsiones reciente descartando alteraciones metabólicas, infecciones o medicamentos. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Psicosis: Alteración de las funciones mentales con desorientación, alteración de la memoria u otra alteración intelectual (con características clínicas de inicio rápido y fluctuante), incapacidad para mantener la atención y >= 2 que lo siguiente: transitorios perceptivos, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna y aumento o disminución de la actividad psicomotora, excluyendo alteraciones metabólicas, infecciones o medicamentos. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Disfunción orgánico cerebral. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Alteraciones visuales. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Nuevas alteraciones sensitivas y/o motoras de nervios craneales. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Cefalea. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Evento nuevo cerebrovascular. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Vasculitis. Si (8 puntos) / No (0 puntos). Artritis. Si (4 puntos) / No (0 puntos). Miositis. Si (4 puntos) / No (0 puntos). Cilindros eritro-granulosos o eritrocitarios. Si (4 puntos) / No (0 puntos). Hematuria >5 Eritrocitos. Si (4 puntos) / No (0 puntos). Proteinuria > 0.5 g/d. Si (4 puntos) / No (0 puntos). Piuria >5 leu Si (4 puntos) / No (0 puntos). Lesiones cutáneas inflamatorias. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Alopecia. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Ulceras orales o nasales. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Dolor pleurítico con derrame y/o engrosamiento pleural. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Pericarditis. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Complemento bajo: CH50, C4, C3. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Niveles elevados de anti-DNA. Si (2 puntos) / No (0 puntos). Temperatura >38 °C. Si (1 punto) / No (0 puntos). Trombocitopenia <100.000. Si (1 punto) / No (0 puntos). Leucopenia <3 x 10 ⁹ /L. Si (1 punto) / No (0 puntos). Determinado al diagnóstico y de manera anual durante 3 años.	Cuantitativo	t de student o U Mann Whitney
Índice de actividad histopatológica	0-24 puntos		Sistema de clasificación estandarizado para la nefritis lúpica de las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS).	Cuantitativo	t de student o U Mann Whitney
Índice de cronicidad histopatológica	0-12 puntos		Sistema de clasificación estandarizado para la nefritis lúpica de las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS).	Cuantitativo	t de student o U Mann Whitney
Descontrol de cifras tensionales	>= 140/90 mmHg	Si/No	Cifra tensional descontrolada. Determinada al diagnóstico y de manera anual durante 3 años.	Cualitativo	X ² de Pearson
Anti-Sm	Positivo: >20 CU Negativo: < 20 CU	Si/No	Anticuerpo para valorar actividad lúpica. Al diagnóstico y de manera anual durante 3 años.	Cualitativo	X ² de Pearson
Respuesta al tratamiento		Respuesta completa Respuesta parcial Sin respuesta	6-12 meses de tratamiento: Respuesta completa: Reducción de la proteinuria <0.5 g/día, CrS normal o mejoría de la función renal (>10%-15% de la basal) Respuesta parcial: Reducción de la proteinuria por lo menos el 50% y que sea < 3 g/día, CrS normal o mejoría de la función renal (>10%-15% de la basal). Sin respuesta: Fracaso para lograr respuesta parcial o completa.	Cualitativo	X ² de Pearson
Terapia de inmunosupresión		Metilprednisolona con: - Acido micofenólico - Ciclofosfamida	Tratamiento de inducción a la remisión en NL proliferativa con/sin Clase V: Pulsos de metilprednisolona 250 a 1 gr/día por 3 días agregando: + Ciclofosfamida 500 mg cada 2 semanas hasta 6 dosis (3 meses) de acuerdo a tratamiento determinado por esquema de tratamiento EURO-LES o Ciclofosfamida 500 mg a 1 gr cada mes hasta 6 dosis (6 meses) determinado por Instituto Nacional de la salud (NIH, por sus siglas en inglés), de acuerdo a la guía KDIGO 2021 Guía de practica clínica para el manejo de enfermedades glomerulares. + Acido micofenólico 1-1.5 g dos veces al día por 6 meses.	Cualitativo	X ² de Pearson

10.- Descripción operativa del estudio:

Posterior a la aprobación por parte del comité de ética local, se procedió a obtener un listado de pacientes con nefritis lúpica clase proliferativa y/o mixta entre el periodo 2010 al 2019 de la base de datos de la consulta externa de Nefrología. Se les aplicó los criterios de inclusión y se extrajeron los datos sociodemográficos del expediente clínico, se consultó el expediente de laboratorio para el resto de las variables a considerar. Para la evaluación de la actividad lúpica se utilizó la puntuación de SLEDAI-2k, para la actividad renal se analizó examen general de orina con sedimento urinario, CrS, relación proteinuria/creatinuria o recolección de orina de 24 horas; o bien el requerimiento de terapia de remplazo renal, con un seguimiento anual desde el diagnóstico durante 3 años, donde se realizó dicha correlación llevando a cabo el objetivo de este estudio.

La presencia o no de supervivencia renal se evaluó de acuerdo al nivel de Cr >1.5 mg/dl y/o que hayan requerido terapia de remplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

Todos los datos recabados fueron vaciados en la hoja de recolección de datos (Anexo), para después ser vaciados al programa Microsoft Excel en donde fueron codificados y exportados al SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows® programa del cual se realizará el análisis estadístico.

11.- Análisis estadístico:

Se empleó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron descritas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de distribución. Para comparar entre grupos independientes se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con su distribución. Para la correlación clínica con el aspecto histopatológico de las biopsias renales se estableció por medio de las pruebas de Pearson o Spearman según correspondía para la distribución de las variables. Para todos los análisis estadísticos descritos se considerará con un nivel de significancia estadística a una “p” menor de 0.05.

En el análisis bivariado, en las variables cualitativas utilizando tablas de 2x2 y productos cruzados, a través de χ^2 considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para las variables cuantitativas se utilizó t de Student para las variables de distribución normal y U de Mann Whitney para el resto de las variables al contar con libre distribución.

Se utilizaron inicialmente modelos de regresión de Cox para estimar los cocientes de riesgo con intervalos de confianza del 95% para la supervivencia renal.

Tamaño de muestra: El tamaño de muestra se calculó por medio de diferencia de proporciones en base a supervivencia renal del 70% con un índice de confiabilidad del 95%.

12.- Aspectos éticos:

Riesgo de la investigación: De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Título II, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, éste estudio se considera sin riesgo: Ya que en estos estudios se 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.

Beneficios: Los sujetos de investigación que participen no recibirán ningún beneficio de los resultados derivados del presente estudio, sin embargo, se espera que los resultados obtenidos sirvan de base para generar un registro de pacientes con nefritis lúpica proliferativa con enfermedad renal crónica y las características clínicas e histopatológicas que nos determinen ese riesgo de progresión, el cual nos ayude a valorar la magnitud del problema ante el que nos encontramos y permita proponer intervenciones que mejoren el estado de salud de los pacientes, ofreciéndoles un manejo integral.

Riesgos: El presente estudio no conlleva ningún riesgo asociado, como se mencionó anteriormente ya que es un estudio retrospectivo.

Confidencialidad: Toda la información consultada y obtenida será resguardada de manera confidencial, siguiendo los preceptos éticos de investigación en seres humanos normado por la Ley General de Salud. Los instrumentos de recolección de datos tendrán un número de folio que corresponderá con los datos personales de cada sujeto participante, al cual únicamente el equipo de estudio tendrá acceso, por lo anterior tiene como finalidad el mantener la confidencialidad de los participantes. Los datos obtenidos tendrán como propósito aportar conocimiento y divulgación mediante publicaciones médicas en revistas científicas.

+ Los investigadores se comprometen a no contactar en ningún momento a ninguno de los participantes.

+ Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes se mantendrán en absoluta confidencialidad

+ Este protocolo será sometido a su aprobación por el comité local de investigación en salud del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal:

Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se considera que los sujetos sometidos a este estudio estarán sin riesgo, por lo que se realizó y se anexa la solicitud de Excepción a la Carta de Consentimiento Informado.

Confidencialidad: Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no llevarán ningún dato personal de los participantes. Sólo podrán ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación.

13.- Resultados

Se revisaron los registros de biopsias renales, captándose 256 pacientes de los cuales 98 se excluyeron por: biopsia incompleta (34 pacientes), defunción (1 paciente) y perdida de seguimiento (63 pacientes). 158 fueron incluidos al estudio al cumplir con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 26 años (18-58 años), 84% (133) fueron mujeres, la media de IMC corresponde a sobrepeso (25 kg/m² ±6). Dentro de las comorbilidades, 10 y 51% tenían diabetes tipo 2 e hipertensión arterial respectivamente.

Presentaron actividad renal posterior al diagnóstico de LES con una mediana de 2623 días (398-10424 días) hubo sobreposición con otras enfermedades inmunológicas como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos 13% (21 pacientes), artritis reumatoide 5% (8 pacientes) y síndrome de Sjögren 6% (10 pacientes).

Al debut de la actividad renal, 19% presentaban Cr de >1.5 mg/dL con una mediana de 0.8 mg/dL (0.3-12 mg/dL), 98% (155 pacientes) proteinuria de >500 mg/día, descontrol de cifras tensionales 39% (61 pacientes), mediana de proteinuria máxima de 3.5 g/día (0.6-18 g/día). 42% (66 pacientes) presentaron positividad persistente de Anti-Sm.

Cuadro 1b. Características basales cuantitativas (N=158)		
Variable	Mediana	RIC 25-75
Edad	26	(18-58)
IMC *	25	±6
Días de Dx de LES	2623	(398-10424)
Creatinina al dx (mg/dL)	0.8	(0.3-12)
Proteinuria máx (g/día)	3.5	(0.6-18)
Índice de actividad	6	(1-19)
Índice de cronicidad	3	(0-10)
% FIAT	10	(10-70)
% Necrosis	0	(0-50)
Días entre actividad e inicio de tratamiento	5	(0-553)
No. de esquemas inducción	1	(0-6)
No de esquemas mantenimiento	2	(1-8)

* Se presenta con media y desviación estandar al tener distribución normal

IMC: Índice de masa corporal, Dx: Diagnóstico, máx: máxima, FIAT: Fibrosis túbulointersticial y atrofia tubular.

De las variables histológicas, primero las clases fueron 20% Clase III, 37% Clase IV, 23% Clase III+V y un 14% Clase IV+V. 44% (69 pacientes) con índice de actividad de >= 7 puntos e índice de cronicidad de >= 3 puntos 54% (85 pacientes), fibrosis

tubulointerstial y atrofia tubular de <25%, 25-50% y >50% en un 70% (111 pacientes), 21% (33 pacientes) y 9% (14 pacientes) respectivamente. La necrosis se observó solo en 6% (9 pacientes).

El tiempo establecido en que se identificó la actividad renal y se dio tratamiento de inducción a la remisión tuvo una mediana de 5 días (0-553 días). Dentro de los esquemas de inducción a la remisión utilizados: ácido micofenólico 61% (96 pacientes), 29% (46 pacientes) esquema NIH, EuroLupus 1% (2 pacientes) y otros tratamientos 9% (14 pacientes) [dentro de los cuales se incluyeron esquema multitarget, combinaciones con inhibidor de calcineurina con azatioprina y/o Rituximab].

La mediana de número de tratamientos de inducción a la remisión fue de 1 (0-6 esquemas). En cuanto a esquemas de tratamiento de mantenimiento, 65% (102 pacientes) se trataron con ácido micofenólico, rituximab 13% (20 pacientes), azatioprina 11% (17 pacientes) y otros esquemas en 12% (19 pacientes) [inhibidores de la calcineurina con/sin metrotexato, ciclofosfamida]. El número de esquemas de mantenimiento fue de 2 (1-8 esquemas), como se describe en la tabla 1.

Cuadro 1a. Características basales cualitativas (N= 158)				
Variable		Frecuencias	Porcentajes %	
Sexo	Mujer	133	84	
	Hombre	25	16	
Comorbilidades	DT2	16	10	
	HAS	80	51	
Características de actividad/supervivencia renal al dx	CrS debut >1.5 mg/dL	30	19	
	Proteinuria al debut >500 mg/día	155	98	
	SLEDAI-2K al debut >3 puntos	158	100	
	Anti-Sm positivo	66	42	
	Descontrol de cifras tensionales >= 140/90 mmHg	61	39	
Otras enfermedades autoinmunes	AR	8	5	
	SAAF	21	13	
	SJG	10	6	
Clase histológica	III	32	20	
	IV	59	37	
	III+V	36	23	
	IV+V	22	14	
Características histológicas	IA > 7 puntos	69	44	
	IC > 3 puntos	85	54	
	FIAT			
	Menos 25%	111	70	
	25-50%	33	21	
Tx de inducción a la remisión	> 50%	14	9	
	Necrosis	9	6	
	Euro Lupus	2	1	
	NIH	46	29	
	Micofenolato	96	61	
	Otros	14	9	
	Tx de mantenimiento	Micofenolato	102	65
		Azatioprina	17	11
		Rituximab	20	13
		Otros	19	12
Remision obtenida	Completa	62	39	
	Parcial	49	31	
	Sin respuesta	47	30	

DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, CrS: Creatinina sérica, AR: Artritis reumatoide, SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, SJG: Síndrome de Sjögren, IA: índice de actividad, IC: índice de cronicidad, NIH: Institutos Nacionales de la Salud por sus siglas en inglés).

39% (62 pacientes) presentaron remisión completa, 31% (49 pacientes) remisión parcial y 30% (47 pacientes) no alcanzó respuesta a los tratamientos implementados.

En el análisis para comparar por grupos de acuerdo con clase histológica, 99 pacientes tuvieron clases proliferativas y 59 pacientes clase mixta. La DT2 se encontró en 19% de los pacientes con clases mixtas y en 5% de las proliferativas ($p= 0.006$). El IMC fue 27 kg/m² \pm 5.2 para clases mixtas comparativamente con 25 kg/m² \pm 4.85 de las clases proliferativas ($p= 0.048$). De acuerdo con las características histológicas tanto el índice de actividad >7 puntos ($p= 0.010$) como FIAT $<25\%$ ($p= <0.001$) fueron variables estadísticamente significativas.

Cuadro 2a. Características de desenlace de acuerdo a clase histológica					
Características generales	Clase proliferativa (N= 99)		Clase mixta (N= 59)		p
Edad (años)	29	18-67	32	18-66	0.054
Género					0.450
Hombre (n,%)	14	14	11	19	
Mujer (n,%)	85	86	48	81	
Comorbilidades					
DT2 (n,%)	5	5	11	19	0.006
HAS (n,%)	49	50	31	53	0.830
IMC (kg/m ²)	25	\pm 4.85	27	\pm 5.2	0.048
Características de supervivencia renal/actividad al dx					
Cr (mg/dL)	0.8	0.30-12	0.96	0.37-6.6	0.210
Dx de LES (días)	254	0-8672	0	0-10424	0.416
Proteinuria >500 mg/día					
Al dx (n,%)	97	98	58	98	0.880
1er año (n,%)	53	54	30	51	0.740
2do año (n,%)	51	52	28	48	0.620
3er año (n,%)	39	39	24	41	0.870
SLEDAI-2K > 3 puntos					
Al dx (n,%)	99	100	59	100	
1er año (n,%)	75	76	39	66	0.190
2do año (n,%)	58	59	33	56	0.740
3er año (n,%)	45	46	23	39	0.420
Descontrol HTA					
Al dx (n,%)	36	36	25	42	0.450
1er año (n,%)	30	30	18	31	0.970
2do año (n,%)	29	29	17	29	0.940
3er año (n,%)	36	36	13	22	0.060
Anti-Smith (n,%)	36	36	30	51	0.070
Otras enfermedades autoinmunes					
AR (n,%)	7	7	1	2	0.130
SAAF (n,%)	12	12	9	15	0.570
SJG (n,%)	4	4	6	10	0.120
Características histológicas					
IA >7 (n,%)	51	52	18	31	0.010
IC >3 (n,%)	54	55	31	53	0.800
FIAT (%)					
$<25\%$ (n,%)	69	70	42	71	<0.001
25-50% (n,%)	19	19	14	24	0.630
$>50\%$ (n,%)	11	11	3	5	0.310
Necrosis (n,%)	8	8	1	2	0.180
Remisión obtenida					
Completa (n,%)	42a	42	20a	34	0.370
Parcial (n,%)	30a	30	19a	32	0.940
Sin respuesta (n,%)	27a	27	20a	34	0.480
Supervivencia renal anual por 3 años					
Cr al año (mg/dL)	0.8	0.45-17	0.81	0.40-5.6	0.750
Cr al 2do año (mg/dL)	0.8	0.42-15	0.80	0.49-15	0.580
Cr al 3er año (mg/dL)	0.8	0.47-13	0.82	0.42-9.5	0.420
TRR (n,%)	19	19	9	15	0.530
Proteinuria máx g/día	3.2	0.70-18	3.70	0.60-16	0.084

DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, IMC: Índice de masa corporal, CrS: Creatinina sérica, Dx de LES: Diagnóstico de lupus e inicio de actividad renal, Descontrol HTA: Descontrol de cifras tensionales de $\geq 140/90$ mmHg, AR: Artritis reumatoide, SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, SJG: Síndrome de Sjögren, IA: índice de actividad, IC: índice de cronicidad, FIAT: Fibrosis intersticial y atrofia tubular, TRR: Terapia de remplazo renal.

En el análisis de supervivencia renal a 3 años determinada por una Cr >1.5 mg/dL y/o requerimiento de terapia de remplazo renal, 30 pacientes no tuvieron supervivencia renal y 128 pacientes tuvieron dicha supervivencia. De acuerdo con las características al debut de la actividad renal, en el caso de la CrS se observó significancia ($p < 0.001$), con supervivencia (0.78 mg/dL, RIC 0.3-8.5 mg/dL) y sin supervivencia con CrS (1.9mg/dL, RIC 0.4-12 mg/dL) requiriendo 28 pacientes TRR, logrando el retiro de la misma en 10 pacientes. La proteinuria >500 mg/dL anual durante los 3 años de seguimiento con ($p=0.033$), ($p=0.005$) y ($p < 0.001$) mostro significancia estadística en las 3 mediciones. El puntaje de actividad de LES con un SLEDAI-2k al 3er año >3 puntos ($p= 0.037$) también fue una variable con significancia estadística. Tocante a la clase histológica de manera independiente mostro significancia estadística por diferencia de grupos con una ($p=0.001$) tanto para la clase III, IV y mixta.

En las características histológicas se encontró significancia tanto en el índice de actividad, cronicidad y %FIAT. El índice de actividad por puntaje en los pacientes sin supervivencia (7 puntos, RIC 3-14 puntos) y con supervivencia (6 puntos, RIC 1-19 puntos) ($p=0.029$) y el índice >7 puntos ($p=0.045$) con 60% (18 pacientes) y 39% (51 pacientes) respectivamente. Índice de cronicidad por puntaje sin supervivencia (6 puntos, RIC 1-10 puntos) y con supervivencia (2 puntos, RIC 0-8 puntos) ($p < 0.001$) y por valor determinado de >3 puntos ($p < 0.001$) con 83% (25 pacientes) y 46% (60 pacientes). En general para el %FIAT se observó diferencia con ($p < 0.001$) en los pacientes sin supervivencia (30%, RIC 0-70%) y con supervivencia (5%, RIC 0-60%), pero ya no se observó diferencia por categorización ni tampoco en el porcentaje de necrosis.

En el caso de la remisión obtenida al uso del primer esquema de inducción se observó significancia con ($p=0.001$) en el grupo sin supervivencia de 46% (14 pacientes) y 75% (97 pacientes) con supervivencia. Sin embargo, sin observar diferencia entre grupos por tipo de esquema de inducción a la remisión ni mantenimiento.

Cuadro 2b. Supervivencia renal a 3 años (Cr>1.5 mg/dl o TRR)					
Características generales	Sin Supervivencia (N = 30)		Supervivencia (N = 128)		p
Edad (años)	27	18-57	31	18-67	0.170
Género					
Mujer (n,%)	23	76	109	85	0.250
Hombre (n,%)	7	24	18	15	0.210
Comorbilidades					
DT2 (n,%)	3	10	13	10	0.980
HAS (n,%)	22	73	58	45	0.006
IMC (kg/m2)	24	18-30	25	16-42	0.280
Características al debut					
Días de Dx (días)	223	0-6668	83	0-10424	0.870
Cr (mg/dL)	1.9	0.4-12	0.78	0.3-8.5	<0.001
Prot >500 al dx (n,%)	30	100	125	97	0.390
Prot >500 al 1er (n,%)	21	70	62	48	0.033
2do año (n,%)	22	73	57	44	0.005
3er año (n,%)	24	80	39	30	<0.001
Proteinuria máxima (g/día)	3.3	0.6-9.5	3.5	0.7-17.9	0.520
SLEDAI-2k 1er (n,%)	24	80	90	70	0.280
SLEDAI-2k 2do (n,%)	20	66	71	55	0.260
SLEDAI 3er (n,%)	18	60	50	39	0.037
Clase histológica					
Clase III	4	13	29	22	0.001
Clase IV	20	66	46	35	0.001
Mixtas	6	20	53	41	0.001
Características histológicas					
IA	7	3-14	6	1-19	0.029
IA >7	18	60	51	39	0.045
IC	6	1-10	2	0-8	<0.001
IC >3	25	83	60	46	<0.001
FIAT (%)	30	0-70	5	0-60	<0.001
<25 %	11	36	100	78	0.410
25-50 %	8	26	25	19	0.530
>50 %	11	36	3	2	0.000
Necrosis (%)	0	0-15	0	0-50	0.270
Necrosis	3	10	6	4	0.370
Tx de inducción a la remisión					
Eurolypus	1	3	2	1	0.490
NIH	10	33	36	28	0.570
Micofenolato	18	60	78	60	0.920
Otros	2	6	23	17	0.630
Remisión 1er esquema	14	46	97	75	0.001
Tx de mantenimiento					
Micofenolato	23	76	79	61	0.120
Azatioprina	1	3	16	12.5	0.140
Rituximab	2	10	18	14	0.270
Otros	4	13	15	11	0.810

CrS: Creatinina sérica, TRR: Terapia de remplazo renal, DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, IMC: Índice de masa corporal, Días de Dx: Días de diagnóstico de Lupus e inicio de la actividad renal, Prot >500 mg/d al dx: proteinuria >500 mg/día al diagnóstico, Mixtas: Clase III+V o IV+V, IA: Índice de actividad, IC: Índice de cronicidad, FIAT: Fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular, NIH: Institutos Nacionales de la Salud por sus siglas en inglés, Tx de mantenimiento: Tratamiento de mantenimiento.

En el análisis bivariado para supervivencia renal los pacientes con HAS tienen un riesgo de 3.3 veces de no tener supervivencia renal siendo estadísticamente significativo (OR 3.31, IC 95% 1.37-8, $p=0.008$). La CrS al debut tiene 1.5 veces riesgo, igualmente siendo significativa (OR 1.52, IC 95% 1.20-1.93, $p=<0.001$), la CrS y la proteinuria >500 mg/día

de seguimiento anual durante los 3 años mostraron OR de riesgo con significancia estadística, CrS al 1er año (OR 3.34, IC 95% 1.93-5.76, $p < 0.001$), CrS al 2do año (OR 31.49, IC 95% 8.30-119.42, $p < 0.001$), proteinuria > 500 mg/día en el 1er año (OR 2.48, IC 95% 1.05-5.83, $p = 0.037$), al 2do año (OR 3.42, IC 1.41-8.26, $p = 0.006$) y al 3er año (OR 9.12, IC 95% 3.45-24.09, $p < 0.001$).

Los pacientes que mantenían actividad lúpica al 3er año presentaron 2.3 veces riesgo de no presentar supervivencia a los 3 años (OR 2.34, IC 95% 1.03-5.27, $p = 0.04$)

Con respecto a diferencia de grupo por clase histológica, la proliferativa mostró 2.8 veces riesgo que la mixta (OR 2.82, IC 95% 1.08-7.39, $p = 0.034$). Índice de actividad de > 7 puntos (OR 2.26, IC 95% 1.00-5.09, $p = 0.048$), índice de cronicidad de > 3 puntos (OR 5.66, IC 95% 2.04-15.73, $p < 0.001$), por puntaje del índice de cronicidad se mantuvo el riesgo (OR 1.73, IC 95% 1.40-2.14, $p < 0.001$), de acuerdo al porcentaje de FIAT de 25-50% (OR 2.90, IC 95% 1.05-7.99, $p = 0.003$) y $> 50\%$ (OR 33.33, IC 8.05-137.95, $p < 0.01$), como se puede observar todas estas características mostraron ser de riesgo de acuerdo al OR para la supervivencia renal.

Cuadro 3. Regresión logística bivariada para supervivencia renal				
Variable	OR	IC del 95%		p
		Inferior	Superior	
IMC	0.95	0.87	1.03	0.244
Masculino	1.86	0.69	4.96	0.210
Edad	0.97	0.94	1.01	0.220
DM2	1.01	0.27	3.80	0.980
Creatinina al dx	1.52	1.20	1.93	<0.001
Hipertensión arterial	3.31	1.37	8.00	0.008
Creatinina basal	1.95	0.02	130.46	0.750
Creatinina al año	3.34	1.93	5.76	<0.001
Creatinina a los 2 años	31.49	8.30	119.42	<0.001
Proteinuria 1er a > 500 mg/d	2.48	1.05	5.83	0.037
Proteinuria 2do a > 500 mg/d	3.42	1.41	8.26	0.006
Proteinuria 3a > 500 mg/d	9.12	3.45	24.09	<0.001
Proteinuria máxima (g/d)	0.93	0.82	1.07	0.340
SLEDAI 1er a	1.68	0.63	4.46	0.290
SLEDAI 2do a	1.60	0.69	3.70	0.260
SLEDAI 3er a	2.34	1.03	5.27	0.040
Anti Sm	1.08	0.48	2.41	0.840
IA	1.07	0.97	1.19	0.140
IA > 7	2.26	1.00	5.09	0.048
IC	1.73	1.40	2.14	<0.001
IC > 3	5.66	2.04	15.73	<0.001
FIAT%	1.08	1.05	1.11	<0.001
FIAT 25-50 %	2.90	1.05	7.99	0.030
FIAT > 50 %	33.33	8.05	137.95	<0.001
Necrosis	2.25	0.53	9.60	0.270
Necrosis %	1.00	0.93	1.08	0.830
Clase proliferativa	2.82	1.08	7.39	0.034

IMC: Índice de masa corporal, DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, Cr al dx: Creatinina al diagnóstico, Prot > 500 mg/d al dx: proteinuria > 500 mg/día al diagnóstico, SLEDAI 1er a: SLEDAI-2K al año, Anti-Sm: Anti-Smith, IA: Índice de actividad, IC: Índice de cronicidad, FIAT: Fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular, Proliferativa: Clase III o IV, Mixtas: Clase III+V o IV+V.

Con base a los resultados mostrados procedimos a realizar análisis multivariado con las características con significancia estadística, donde se pudo determinar que la proteinuria >500 mg/día (OR 5.58, IC 95% 1.93-16.15, $p=0.002$), el índice de actividad >7 puntos (OR 2.99, IC 95% 1.04-8.55, $p=0.041$) y el FIAT >50% (OR 23.24, IC 95% 4.91-110.98, $p<0.001$), son factores que impactan en la supervivencia renal en 3 años de seguimiento, independientemente de la edad, género, DT2, HAS.

Cuadro 4a. Regresión logística multivariada para supervivencia renal				
Variable	OR	IC del 95%		p
		Inferior	Superior	
Género	0.62	0.12	3.12	0.570
Edad	1.00	0.95	1.00	0.930
IMC	0.91	0.81	1.00	0.110
DT2	1.16	0.20	6.71	0.860
HAS	2.57	0.81	8.14	0.100
Proteinuria >500 mg/d 3er a	6.11	1.85	20.11	0.003
IA >7 puntos	2.50	0.82	7.67	0.100
IC >3 puntos	2.61	0.71	9.60	0.140
FIAT 25-50%	1.19	0.35	4.00	0.770
FIAT >50%	15.86	2.75	91.49	0.002
Cuadro 4b. Regresión logística multivariada para supervivencia renal				
Variable	OR	IC del 95%		p
		Inferior	Superior	
IMC	0.90	0.81	1.01	0.081
HAS	2.45	0.80	7.48	0.110
Proteinuria >500 mg/d 3er a	6.05	1.96	18.64	0.002
IA >7 puntos	2.66	0.88	8.01	0.081
IC >3 puntos	2.52	0.69	9.15	0.150
FIAT 25-50%	1.23	0.37	4.07	0.720
FIAT >50%	13.74	2.64	71.47	0.002
Modelo ajustado a edad, género, DT2.				
Cuadro 4c. Regresión logística multivariada para supervivencia renal				
Variable	OR	IC del 95%		p
		Inferior	Superior	
Proteinuria >500 mg/d 3er a	5.58	1.93	16.15	0.002
IA >7 puntos	2.99	1.04	8.55	0.041
FIAT 25-50%	1.76	0.59	5.25	0.300
FIAT >50%	23.24	4.91	110.98	<0.001
Modelo ajustado a edad, género, DT2, HAS, IMC e IC >3 puntos.				

IMC: Índice de masa corporal, DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, Proteinuria >500 mg/día al 3er año, IA >7 puntos: Índice de actividad >7 puntos, IC >3 puntos: Índice de cronicidad >3 puntos, FIAT: Fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular.

La correlación clínico-patológica es moderada para índice de cronicidad y porcentaje de FIAT siendo estadísticamente significativa; para el resto de las variables la correlación es mínima.

Cuadro 5. Correlación de creatinina a 3 años con variables histológicas		
Variable	Correlación (r)	p *
Índice de actividad	0.244	0.001
Índice de cronicidad	0.492	<0.001
FIAT%	0.508	<0.001
Proteinuria máxima	0.076	0.173
% Necrosis	0.057	0.230

14.- Discusión

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, unicéntrico con el objetivo de determinar la correlación clínico-patológica y supervivencia renal en los pacientes con nefritis lúpica proliferativa o mixta, con el fin de asociar dichos factores con los eventos que ocurren in vivo y con ello la supervivencia renal.

En este trabajo se encontraron resultados similares de acuerdo con los artículos de revisión, donde se observó una supervivencia del 80% y el resto presentó daño renal irreversible, de los cuales el 17% requirió terapia de remplazo renal.

Dentro de los factores identificados en nuestra población es la variabilidad de tratamientos tanto de inducción y mantenimiento usados, que ya sea por desabasto, infecciones, intolerancia o cambio de este fueron determinantes en la temporalidad y cumplimiento de estos.

La proporción de pacientes con LES que desarrollaron NL en el momento del diagnóstico varió de acuerdo con lo establecido por Mahajan y cols en 2020, siendo 51% vs 30%, ya que este factor se asocia a peores resultados durante las primeras etapas de LES, la mayoría desarrollan NL dentro de los primeros 5 años posteriores al diagnóstico de LES, sobretodo en la población hispana.

De acuerdo con las características demográficas determinadas en el core curriculum 2020 por Parikh y cols, la presentación temprana se asocia más al género masculino, joven e hispanos: teniendo peores resultados y posibilidades de insuficiencia renal. Así como clases agresivas, niveles altos de CrS y proteinuria. Nuestro estudio el 60% de los hombres debutaron con NL, 46% con Cr >1.5 mg/dL, 85% no presentaron supervivencia renal siendo el 83% los que requirieron TRR, con una mediana de edad de 32 años. Las razones establecidas no se describen totalmente, pero es probable que contribuyan factores genéticos y socioeconómicos, se sugiere la evidencia de polimorfismos del gen

del receptor estrogénico se hayan asociado a mayor susceptibilidad a desarrollar NL grave.

La mayoría de los estudios determinan que la clase IV tiene el peor pronóstico así como también la mayor incidencia en biopsias y la clase V presenta un comportamiento benigno en comparación a las clases proliferativas, en nuestro estudio fue predominante clase IV (59%), tomando en cuenta que el 44% ya habían presentado actividad renal previa, que de acuerdo a estudios donde se realizaron segundas biopsias, estas se llevan a cabo ante sospecha de progresión a una variante más agresiva, estos pacientes el 45% fueron clase IV. Motivo por la cual se decidió investigar tanto las clases proliferativas como mixtas, donde se observó menor supervivencia en las proliferativas.

Dentro de los parámetros tomados en este estudio fue la proteinuria de >500 mg/día, CrS >1.5 mg/dL al debut y de manera anual durante los tres años de seguimiento, así como características histopatológicas: índice de actividad >7 puntos, índice de cronicidad >3 puntos, %FIAT, SLEDAI-2K, utilizando lo reportado por Austin y cols en 1994 así como Mahajan y cols en 2020 donde evaluaban tanto características clínicas como histológicas como predictores de daño encontrando que el predictor independiente de laboratorio clínico informado más comúnmente para ERC en pacientes con LES fue creatinina sérica alta (> 1.5 mg/dL) al inicio de la enfermedad, otros factores que indican un mayor riesgo de ERC incluyeron: hipocomplementemia, clase III, IV y VI, mayor índice de cronicidad, presión arterial sistólica alta, mayor edad, sexo masculino y raza negra.

Dentro de las observaciones la mediana de Crs al debut fue de 1.9 mg/dL en aquellos que a 3 años no presentaron supervivencia renal, en comparación con los valores medidos en los estudios ELNT (1.15 mg/dL) y MANTAIN (0.95 mg/dL) determinaron como buen predictor la proteinuria <800 mg/día, el estudio Ugolini y cols 2017 tuvo una mediana de Cr 1.73 mg/dL con proteinuria máxima 5.46 ± 4.51 g/d y determinó que aquellos pacientes con Crs >1.5 mg/dL no lograban el objetivo de la proteinuria. En nuestro estudio tuvieron el 80% proteinuria mayor a 500mg/24hrs y 60% actividad persistente determinado por SLEDAI-2K al 3er año.

Así como también, la proteinuria al debut se presentó en 98%, en el grupo sin supervivencia renal persistió 22% al 3er año aumentando el riesgo de elevación de la CrS 5.5 veces, observándose en estudios esta progresión 15% de empeoramiento al momento de la biopsia de acuerdo con Vozmediano y cols en 2012 y determinándose como factor independiente la proteinuria >500 mg/día similar al estudio Ugolini y cols 2017, ELNT y MANTAIN (donde usaron como factores confusores la CrS y eritrocituria). En nuestro estudio se determinó además como factor de progresión independiente el %FIAT >50%.

Ishizaki y cols 2015 determinó que anti-Sm positivo es predictor de NL silente, así como también los títulos bajos de complemento específicamente C3 y CH50 y la persistencia de estos y por lo tanto determinando Anti-Sm como marcador de riesgo para desarrollar NL, así como afección al SNC, por lo que sugiere realizar biopsia temprana ante la evidencia de estos marcadores, en nuestro estudio el 42% estuvo presente, sin mostrar significancia. Sin embargo, lo que si presentó impacto a largo plazo fue el SLEDAI-2k persistente al 3er año en la supervivencia renal.

Fulgeri y cols en 2017 realizaron correlación clínico-patológica, evidenciando 19% con síndrome nefrótico (75% clase IV, 17% mixta y 8% III) y 40% con insuficiencia renal (67% IV, 22% mixta y 7% III) y 44% clase IV sin deterioro de la función renal, determinando el mal pronóstico de dicha clase. Dentro de las observaciones: la magnitud de la proteinuria no difirió entre clases histológicas, el mayor puntaje de IA fue en clases mixtas, pero se observó un impacto en la función renal, al igual que el IC. En nuestro estudio se observó una correlación clínico-patológica moderada tanto para el IC, IA y porcentaje de FIAT. Almaani y cols 2016 realizaron biopsias repetidas después de concluir tratamiento de inducción, observándose persistencia de inflamación glomerular e intersticial, complejos inmunes intracapilares y macrófagos: significando en IA ≥ 2 puntos e IC ≥ 6 puntos donde se evidenció un duplicación de la creatinina, así como el descontrol hipertensivo, hecho que se corrobora en nuestro estudio donde HAS incrementa el riesgo 3.3 veces

por lo que debe considerar un objetivo clínico importante en el tratamiento de los pacientes con el uso predominantemente de IECA o ARAII.

Encontramos que la proporción entre hombres y mujeres fue de 1:5-3 de presentar una clase proliferativa o mixta, con predominio en hombres de presentar mayor proteinuria con una mediana de 5.4 g/d y 3.4 g/d, manteniéndose ese predominio al 3er año con 1.7 g/d y 1.4 g/d respectivamente, correspondiendo un 77% de los que mantuvieron puntaje SLEDAI-2k persistente, similar a la cohorte Tang y cols en 2015 de 681 pacientes, donde se encontró el descontrol hipertensivo, la CrS, clase proliferativa y puntuación de SLEDAI-2K como factores independientes, así como también observándose un comportamiento severo en el género masculino, al igual que en la cohorte de 1648 biopsias por Vozmediano y cols en 2012 donde se determinó que los hombres tienen 1.9 veces, sin embargo en nuestro estudio el género no mostró relevancia probablemente asociado al tamaño de muestra.

La remisión al 1er esquema de inducción se logró en 111 pacientes de los cuales 12% no presentaron supervivencia renal a los 3 años. 47 pacientes no presentaron respuesta al tratamiento, de los cuales 74% no completo tratamiento presentando factores de progresión renal con proteinuria >500 mg/día 57% y 28% con Cr >1.5 mg/dL de los cuales 8 pacientes ya se encontraban en TRR y a pesar del tratamiento no se logró retiro de esta. Dentro de los esquemas más usados de inducción y mantenimiento fue micofenolato y análogos, ya establecido por la KDIGO su mayor beneficio en este tipo de población, sin embargo, no tuvo un impacto en este estudio, dentro de lo que pudo haber influido es que el 33% no completaron dicho esquema.

Por lo que es de ayuda documentar tal relación, ya que la biopsia renal muestra relevancia en esta patología, siendo una limitante, al inicio de este estudio contábamos con un total de 256 pacientes con diagnóstico de lupus, que por pérdida de seguimiento o al no contar con estudio histopatológico completo no se pudo realizar tal abordaje. De acuerdo con estos resultados y en nuestro medio, nos determina la importancia de una evaluación integral tanto clínico como histopatológico para la detección, manejo

oportuno, unificación terapéutica y vigilancia estricta para mejorar dichos resultados, así como la implementación de nuevas terapéuticas como el uso del anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de supervivencia de células B (Belimumab) que disminuya dicha progresión.

Este estudio tiene algunas limitaciones, principalmente relacionadas con el tipo de diseño retrospectivo, reduciendo el número de pacientes al intentar dar seguimiento y faltantes al determinar todas las variables. Otra limitación es que es unicéntrico y eso disminuye el poder generalizar los resultados encontrados; sin embargo, las características de riesgo para supervivencia renal como lo hemos comentado comparativamente a otras poblaciones parecen tener el mismo comportamiento en nuestra población de estudio. Dentro de las fortalezas es que se siguió de manera estricta los criterios de inclusión por lo que los estudios histopatológicos están completos y se dio estrictamente el período de seguimiento, por lo que nos dio la oportunidad de observar dicho resultado y con ello tomar punto de partida para realizar modificaciones a largo plazo que le permitan a nuestra población de afluencia tener acceso a un tratamiento oportuno y con ello mejorar resultados renales. De igual manera es un estudio que es parteaguas para nuestro centro ya que no se contaba con un estudio de seguimiento de estas pacientes y desconocíamos los resultados a largo plazo con los tratamientos implementados.

15.- Conclusiones

La creatinina sérica a los 3 años de seguimiento $>1.5\text{mg/dl}$ o requerir TRR tiene correlación moderada con el índice de cronicidad y el % de FIAT.

Proteinuria $>500\text{ mg/día}$, IA >7 puntos y FIAT $>50\%$ son factores de riesgo para la supervivencia renal a 3 años independientemente de la clase histológica.

La clase proliferativa sigue siendo factor de riesgo para daño renal a largo plazo.

El descontrol tensional es un factor de riesgo para la supervivencia rena

16.- Referencias bibliográficas:

- 1.- Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29762992. [https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK499817/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/books/NBK499817/)
- 2.- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821390; PMCID: PMC5477208. [https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC5477208/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC5477208/)
- 3.- Mucke J, Schneider M. Lupus nephritis [Lupus nephritis]. Z Rheumatol. 2022 Sep 5. German. doi: 10.1007/s00393-022-01250-0. Epub ahead of print. PMID: 36063165. <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s00393-022-01250-0>
- 4.- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9. PMID: 31974366. <https://www-nature-com.pbidi.unam.mx:2443/articles/s41572-019-0141-9>
- 5.- Najafian B, Lusco MA, Alpers CE, Fogo AB. Approach to Kidney Biopsy: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022 Jul;80(1):119-131. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.08.024. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35125261. [https://linkinghub-elsevier-com.pbidi.unam.mx:2443/retrieve/pii/S0272-6386\(21\)00948-3](https://linkinghub-elsevier-com.pbidi.unam.mx:2443/retrieve/pii/S0272-6386(21)00948-3)
- 6.- Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 5;59(Suppl5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381. PMID: 33280015; PMCID: PMC7751166.
- 7.- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, Rivera F, Robles Marhuenda A, Segarra A, Quereda C; Spanish Society of Internal

Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32 Suppl 1:1-35. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298. PMID: 22293933.

8.- Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1749-52. doi: 10.1093/ndt/gfl159. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16632559. B

9.- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220510.

<https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0272638619311709?via=ihub>

10.- Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994 Feb;45(2):544-50. doi: 10.1038/ki.1994.70. PMID: 8164443.

11.- Misra R, Gupta R. Biomarkers in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):219-32. doi: 10.1111/1756-185X.12602. PMID: 25884459.

12.- Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos, *Nefrología*, 38, 4, 386-393, 2018, Fulgeri, Celeste, Carpio, J. Daniel, Ardiles, Leopoldo, 02116995, 10.1016/j.nefro.2017.11.016. <https://www.revistanefrologia.com/es-lesiones-renales-el-lupus-eritematoso-articulo-S021169951830002X>

13.- Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without

abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):405-12. doi: 10.1093/rheumatology/keu343. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25183834.

14.- Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, Pendl J, Witte D, Ying J, Rovin BH, Devarajan P. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2687-97. doi: 10.1002/art.34426. PMID: 22328173; PMCID: PMC3381849.

15.- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Rovin, Brad H. et al. *Kidney International*, Volume 100, Issue 4, S1 - S276 [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext#secsectitle1660](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext#secsectitle1660)

16.- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al 2019 Actualización de las recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatología y la Asociación Europea Renal-Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR/ERA-EDTA) para el manejo de la nefritis del lupus *Anales de las Enfermedades Reumáticas* 2020;79

17.- Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, Bonfá E. Respuesta temprana de la proteinuria: ¿un predictor válido de situación de la vida real del resultado renal del lupus a largo plazo en un grupo étnicamente diverso con nefritis grave probada por biopsia? *Lupus Sci Med*. 2017 Jun 12;4(1):e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213. PMID: 29238603; PMCID: PMC5724342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724342/>

18.- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, Bass D. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32571142; PMCID: PMC7425376.

19.-Vozmediano C, Rivera F, López-Gómez JM, Hernández D. Risk factors for renal failure in patients with lupus nephritis: data from the spanish registry of glomerulonephritis. *Nephron Extra*. 2012 Jan;2(1):269-77. doi: 10.1159/000342719. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23139689; PMCID: PMC3493001.

20.- Tang, Y., Zhang, X., Ji, L. *et al*. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol* **47**, 513–520 (2015).

21.- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821390; PMCID: PMC5477208.

17.- Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 27 de enero de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI "DR. Bernardo Sepulveda"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Correlación clinicopatológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta"** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Edad, género, somatometría, temporalidad de diagnóstico de lupus, esquema de tratamiento, parámetros clínicos y bioquímicos de actividad lúpica, características de biopsia renal, seguimiento de la función renal: creatinina y requerimiento de terapia de remplazo renal.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Correlación clinicopatológica con la supervivencia renal a 3 años en pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa y/o mixta"** cuyo propósito es producto a la **tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

DRA. MARÍA INÉS GIL ARREDONDO
Categoría contractual: MEDICO NO FAMILIAR

