



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado**



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional "La Raza"  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Departamento de Nefrología

**Tesis**

**"Presentación clínica, respuesta completa, respuesta parcial, respuesta renal  
de eficacia primaria y no respuesta al tratamiento de nefritis lúpica en  
hombres: comparación con un grupo pareado de mujeres"**

Para obtener el grado de Especialista en: Nefrología

**Presenta**

**Dra. Margarita Marlene Padilla Morales**

**Asesor**

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**

Ciudad de México, a febrero de 2025



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.

**"Presentación clínica, respuesta completa, respuesta parcial, respuesta renal de eficacia primaria y no respuesta al tratamiento de nefritis lúpica en hombres: comparación con un grupo pareado de mujeres"**

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN**

**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**

Profesor Titular del Curso Universitario de Nefrología. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza"



**Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel**

Asesor de Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario de Nefrología. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza"



**Dra. Margarita Marlene Padilla Morales**

Médico Residente de tercer año de Nefrología  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza"



Número de registro de Protocolo:

R-2024-3501-075

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>18</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>26</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>27</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La nefritis lúpica en hombres es poco común, tiene una presentación clínica grave y una menor respuesta al tratamiento en comparación con las mujeres en poblaciones europeas y asiáticas.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en expedientes clínicos de hombres y mujeres con nefritis lúpica. Se evaluó la respuesta al tratamiento, la necesidad de terapia de reemplazo renal y el desarrollo de recaídas. Las diferencias entre el grupo de hombres y mujeres se evaluaron mediante comparación de medias y chi-cuadrada. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 77 hombres y 77 mujeres con diagnóstico de nefritis lúpica con una edad media de  $30.84 \pm 12.56$  años. La proteinuria fue mayor en hombres ( $7.21 \pm 6.31$  vs  $5.42 \pm 4.30$  g/24 horas,  $p = 0.042$ ) y la hipocomplementemia fue más frecuente ( $95.9\%$  vs  $84.4\%$ ,  $p = 0.019$ ) en comparación con las mujeres. La terapia de inducción más utilizada en hombres fue los bolos mensuales de ciclofosfamida + corticoides (43 casos,  $55.8\%$ ) seguida de micofenolato mofetilo + corticoides (19 casos,  $24.7\%$ ). La respuesta renal completa + parcial fue menor en hombres (42 casos,  $57.2\%$ ) que en mujeres (64 casos,  $83.2\%$ ),  $p = 0.001$ . No se observó diferencia en las recaídas ( $42.9\%$  vs  $41.6\%$ ,  $p = 0.870$ ) ni en el inicio de la terapia de reemplazo renal ( $18.2\%$  vs  $29.9\%$ ,  $p = 0.090$ ) entre hombres y mujeres respectivamente.

**Conclusiones:** En hombres mexicanos con nefritis lúpica la proteinuria fue mayor, la hipocomplementemia fue más frecuente y la respuesta al tratamiento fue menor.

**Palabras clave:** nefritis lúpica, hombre, respuesta al tratamiento, presentación clínica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lupus nephritis in men is rare, has a severe clinical presentation, and a lower response to treatment compared to women in European and Asian populations.

**Material and methods:** Retrospective study in clinical records of men and women diagnosed with lupus nephritis. Response to treatment, need for renal replacement therapy, and development of relapses were evaluated. Differences between the group of men and women were evaluated by comparison of means and chi-square. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** 77 men and 77 women with lupus nephritis were included with a mean age of  $30.84 \pm 12.56$  years. Proteinuria was higher in men ( $7.21 \pm 6.31$  vs  $5.42 \pm 4.30$  g/24 hours,  $p = 0.042$ ) and hypocomplementemia was more frequent (95.9% vs 84.4%,  $p = 0.019$ ) compared to women. The most used induction therapy in men was monthly boluses of cyclophosphamide + corticosteroids (43 cases, 55.8%) followed by mycophenolate mofetil + corticosteroids (19 cases, 24.7%). The complete + partial renal response was lower in men (42 cases, 57.2%) than in women (64 cases, 83.2%),  $p = 0.001$ . No difference was observed in relapses (42.9% vs 41.6%,  $p = 0.870$ ) and initiation of renal replacement therapy (18.2% vs 29.9%,  $p = 0.090$ ) between men and women respectively.

**Conclusions:** In Mexican men with lupus nephritis, proteinuria was higher, hypocomplementemia was more frequent, and response to treatment was lower.

**Keywords:** lupus nephritis, men, response to treatment, clinical presentation.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología autoinmune que involucra a múltiples sistemas, es considerada compleja y con una elevada mortalidad y morbilidad. Debido a su carácter multifactorial, involucra factores ambientales, genéticos, ecológicos y epigenéticos (1). Se caracteriza por la formación de anticuerpos contra componentes de los núcleos celulares, generando a su vez una amplia gama de manifestaciones clínicas. (2)

La afección renal es una de las manifestaciones más comunes de LES. La nefritis lúpica (NL) es considerada la causa más común de lesión renal en LES influyendo sobre la mortalidad y morbilidad de los pacientes. Es una forma de glomerulonefritis y constituye una manifestación orgánica grave. Afecta al 50% aproximadamente de los pacientes durante los primeros 5 años de diagnóstico, (3) y favorece el desarrollo de enfermedad renal crónica entre el 10% y 30% de esta población. (4)(5)

La prevalencia tanto de LES como de NL varía según la población y los criterios a utilizar para el diagnóstico. Se sabe que el LES es más prevalente en el sexo femenino (sobre todo en edad reproductiva) que en el sexo masculino con una relación mujer/hombre de 3:1. (6) Se ha identificado un metabolismo atípico de los estrógenos en pacientes portadores de esta enfermedad con una elevación de la  $16\alpha$  hidroxilación de la estrona, lo que genera una mayor concentración de la  $16\alpha$  hidroxiestrone, los metabolitos de esta molécula son estrógenos más potentes. (2) En cuanto a la relación entre los estrógenos y LES, se ha observado que los estrógenos pueden desempeñar un papel en el desarrollo y la actividad de la enfermedad al aumentar la producción de interferón tipo 1 (IFN), incrementando la supervivencia de las células B autorreactivas con la producción de anticuerpos anti-DNAc, la disregulación de las células T-reg, la modulación de las vías TLR y las células dendríticas, así como el desarrollo celular. (1)

Por el contrario, las mujeres con LES también tienen niveles bajos de andrógenos plasmáticos entre ellos: testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), dihidrotestosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona, todo esto por una mayor actividad de la enzima aromatasa tisular. Es por ello, que hormonalmente las

mujeres tienen una mayor predisposición de presentar LES que los hombres. De igual manera, se relacionan los brotes de LES durante periodos de cambios hormonales como el embarazo, puerperio, estimulación de la ovulación durante la fertilización in vitro y la administración de estrógenos como método de planificación familiar.

Otro factor asociado es la raza siendo el LES más frecuente en afroamericanos y asiáticos que en caucásicos, afecta de forma más severa a la población no blanca como la de América Latina. Los pacientes mestizos y afroamericanos exhiben una alta actividad de la enfermedad al principio y durante el curso de la enfermedad, con una mayor afectación de la función renal. Además de los factores genéticos, existen factores asociados que tiene un impacto en la evolución de la enfermedad como el estado socioeconómico, la pobreza, la falta de acceso a la atención médica y la falta de educación social en cuanto a lo médico se refiere. Todo ello impacta sobre la supervivencia. (7)

La información sobre la prevalencia del LES en Latinoamérica es limitada. Sin embargo, oscila entre 35 y 92 por cada 100 000 habitantes. (7) Es mayor en afroamericanos (111.6 a 261 por 100 000 habitantes), seguido de asiáticos (75.5 a 102.5 por 100 000 habitantes) y caucásicos (51.4 a 64.9. por 100 000 habitantes). (6)

En contraste, en EE. UU se han publicado registros de LES donde reportan una incidencia de 7.9 a 10.1 por cada 100 000 habitantes en afroamericanos y de 3.7 a 5.6 por cada 100 000 habitantes en caucásicos. En asiáticos oscila entre 4.6 y 5.4 por cada 100 000 habitantes y en hispanos de 4.1 a 5.6 por cada 100 000 habitantes. (6)

El LES es conocido por sus múltiples aberraciones del sistema inmunológico, involucrando desde células B, linfocitos T, células de linaje monocítico, generando una activación de células productoras de anticuerpos, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos y formación de complejos inmunes. (2)

Por su gran complejidad, la fisiopatología del LES ha sido difícil de establecer. Se han logrado demostrar los factores genéticos, con una frecuencia mayor entre los

familiares de primer grado con una heredabilidad del 43.9% y un riesgo relativo del 5.78%. (8)

En cuanto a la nefritis lúpica, se considera heterogénea, con una mezcla de factores genéticos y ambientales. Algunos estudios relacionados sobre el genoma humano han sugerido los genes implicados en los pacientes con LES y NL; entre ellos, la apolipoproteína L1 (APOL1), hialuronano sintasa 2 (HAS2), el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA), la proteína tirosina fosfatasa específica del linfoide (PTPN22), la deficiencia de C1q (C1QB), el transductor de señal y activador de transcripción 4 (STAT4), la proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA-4), la lectina de unión a la manosa (MBL2) entre muchos otros. Por lo anterior, es considerada como un fenómeno poligénico que aún no se ha entendido por completo (5)(9). Algunas otras asociaciones son las modificaciones genéticas, algunas han demostrado ser protectoras como son (HLA-DR4 y HLA-DR11) y otras confieren un mayor riesgo de NL (HLA-DR3 y HLA-DR15). (5)

No solo están involucrados los factores genéticos si no también los factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad clínica. A continuación, enumeraremos algunos:

1. Fármacos: Se ha observado que algunos medicamentos, como la procainamida y la hidralazina, pueden inducir un lupus-like o lupus inducido por fármacos. A la fecha, más de 100 fármacos se han asociado con este fenómeno.
2. Exposición solar y a la luz ultravioleta: se ha relacionado con el aumento de la apoptosis celular, y se considera un desencadenante conocido de LES.
3. Infecciones virales: Se ha demostrado que ciertas infecciones, como el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían desencadenar el LES a través de un mecanismo de mimetismo molecular.
4. Tabaquismo: Se cree que puede ser un factor de riesgo para el LES, con una relación dosis-respuesta.
5. Exposición a la sílice: la exposición a la sílice, así como la deficiencia de vitamina D, alimentos que contienen canavanina, se han propuesto como posibles factores de riesgo.

La nefritis lúpica es una reacción de hipersensibilidad tipo 3, la autoinmunidad juega el papel más importante para el desarrollo de esta patología, de tal manera que se forman autoanticuerpos los cuales están dirigidos a múltiples moléculas del núcleo, citoplasma y de la propia superficie celular entre algunas inmunoglobulinas y factores de coagulación (10) dentro de los más relevantes se mencionan los siguientes:

1. Activación del complemento.
  2. Autoanticuerpos de mayor afinidad pueden dar lugar a complejos inmunitarios intravasculares, los cuales son depositados en los glomérulos.
  3. Los anticuerpos anti-DNA doble cadena pueden reaccionar con la membrana basal glomerular.
  4. Los anticuerpos catiónicos tiene mayor afinidad por membrana basal aniónica.
- (9)

El anticuerpo anti-DNA bicatenario es conocido por ser altamente específico del lupus, estando presentes en un 70% a 90% de los pacientes portadores de LES, así como los anticuerpos Anti-Smith. (10) De hecho, su presencia es parte de los criterios para la clasificación de LES.

La activación no específica de las células B autorreactivas, son la respuesta de autoanticuerpos policlonales que conducen al patrón conocido como “full house” de IgM, IgA, IgG. Algo peculiar es que en ratones deficientes de anticuerpos también desarrollaban nefritis lúpica, sugiriendo que las células B tienen otros efectos patógenos aparte de la producción de anticuerpos como son la presentación de autoantígenos para activar células T y efectos proinflamatorios. Todo ello (los complejos inmunitarios, la activación del complemento, el reclutamiento de leucocitos y la señalización intrarrenal de citocinas) contribuyen a la lesión glomerular y tubulointersticial. (11)

A parte de la gran cantidad de implicaciones inmunológicas, el LES cuenta con un amplio espectro de características clínicas que van desde afectaciones dermatológicas, mucocutáneas, hematológicas, psiquiátricas, neurológicas, musculoesqueléticas, cardiopulmonares y renales. (12)

En el diagnóstico de nefritis lúpica, la clínica es muy heterogénea. En el análisis de orina se puede identificar hematuria en un 80%, cilindros eritrocitarios o leucocitarios en un 30%, con proteinuria en rango nefrótico (>3.5 gramos en 24 horas) en el 50% de los casos. (13) Es necesaria la determinación de creatinina sérica para el cálculo de TFGe, la relación proteína-creatinina (PCR), así como la medición de complemento, anticuerpos Anti-DNA y anti-Smith.(14). La cuantificación de orina en 24 horas es un elemento indispensable para establecer la magnitud de la proteinuria. (14)

El estándar de oro para el diagnóstico de nefritis lúpica es la realización de biopsia renal ecoguiada. Su importancia radica en las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. (5)

En la actualidad utilizamos la clasificación de NL según la International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS) la cual agrupa los casos en clases histológicas de la siguiente manera:

- Clase I: microscopía de luz normal, con depósitos de complejos inmunes en el mesangio (en la inmunofluorescencia directa o microscopía electrónica).
- Clase II: depósitos de complejos inmunes en el mesangio e hiper celularidad mesangial (cuatro o más núcleos completamente rodeados de matriz en el área mesangial, sin incluir la región hilar). La inmunofluorescencia directa y la microscopía electrónica corroboran la presencia de complejos inmunes).
- Clase III (focal) y IV (difusa): hiper celularidad endo o extracapilar, depósitos de complejos inmunes subendoteliales focal <50% de glómerulos afectados y difusa >50% de glómerulos afectados.
- Clase V membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), presencia de espículas, defectos de llenado y depósitos de complejos inmunes subepiteliales. (15)

Como información complementaria, en las clases III y IV, se evalúan los índices de actividad y de cronicidad que aportan valiosa información pronóstica. Para el índice de actividad se evalúa la hiper celularidad endocapilar, cariorrexis, necrosis fibrinoide, depósitos hialinos, semilunas (celulares o fibrocelulares) e inflamación

intersticial. El índice de actividad arroja una puntuación de 0 a 24 puntos, a mayor puntuación, mayor actividad renal de la enfermedad.

El índice de cronicidad incluye la evaluación de la glomeruloesclerosis global, la presencia de medialunas fibrosas y la atrofia tubular con fibrosis intersticial. El resultado arroja una puntuación de 0 a 12 puntos, a mayor puntuación mayor daño cicatricial renal.

Existe una gran controversia sobre las manifestaciones clínicas en hombres. En la literatura se menciona que el Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefritis Lúpica son menos frecuentes en hombres que en las mujeres. No obstante, cuando se diagnóstica en el hombre, las manifestaciones clínicas son más severas, con mayor afección renal, cardiopulmonar, neurológica y hematológica. (16)(5)(27) Es interesante notar que la investigación médica puede arrojar resultados divergentes y que los estudios a largo plazo a veces revelan complejidades adicionales en relación con el género y el LES. Un estudio reciente no reveló diferencias significativas en las manifestaciones clínicas del LES en términos de género y, de hecho, mostró un mayor porcentaje de insuficiencia renal y mortalidad entre las mujeres. (17)

Sin embargo, la mayoría de los estudios que establecen esta afirmación, son realizados en poblaciones, asiáticas, europea y americanas. Hasta el momento poco se ha estudiado la nefritis lúpica en hombres latinoamericanos.

Se han reportado cinco series principales, en las cuales, como criterio de inclusión se consideró la nefritis lúpica en el género masculino.

En el 2010, Carvalho et al, publicaron una serie de 11 hombres y 70 mujeres con NL en población brasileña. Su objetivo principal fue investigar la influencia del género sobre la clínica, laboratorio, histología, autoanticuerpos, pronóstico renal y datos de gravedad. En esta cohorte, se observaron niveles mayores de creatinina sérica en hombres (3.16mg/dL vs 1.99mg/dL en mujeres), mayor frecuencia de hematuria, sin diferencia en la proteinuria, albuminuria o inmunológicos. En cuanto a lo histológico, se observó mayor índice de actividad en hombres, con un índice de cronicidad similar en ambos grupos. Concluyendo en dicho estudio, que los pacientes masculinos con nefritis lúpica parecen tener una mayor gravedad de la

insuficiencia renal, como lo indican los valores más altos del índice de actividad renal y de creatinina en comparación con las mujeres con LES. (18)

Resende y colaboradores publicaron un estudio comparativo con el fin de evaluar la influencia del género masculino en la evolución renal de la NL, incluyeron 93 pacientes (31 hombres y 62 mujeres). Como desenlaces primarios se analizaron la duplicación de la creatinina sérica y el desarrollo de enfermedad renal crónica. Este grupo no observó diferencias con respecto al tipo de clase de NL, proteinuria, albumina, ni inmunológicos entre hombres y mujeres. Tampoco se observó diferencia en los desenlaces primarios, logrando solo demostrar que el sexo masculino presentó una peor progresión de la función renal. Concluyendo con esto que los hombres presentaron una peor evolución de la NL (medida por un filtrado glomerular inferior en la recuperación) en comparación con pacientes femeninos con características basales y tratamientos similares. (19)

Wang et al, realizaron una investigación retrospectiva en población china, donde su objetivo se centró en evaluar las características clínico-patológicas y los resultados en hombres con NL. Entre el total de 315 pacientes, solo 45 fueron hombres, la presentación clínica fue similar en ambos grupos, excepto que los hombres tenían un grado menor de alopecia. Entre los paraclínicos se destacaron un mayor nivel de hemoglobina y creatinina sérica en hombres que en mujeres. En la clasificación patológica e índices de actividad y cronicidad, no se observaron diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, se observó una peor respuesta al tratamiento en hombres. Por lo anterior, se concluyó que los hombres con nefritis lúpica presentaron un diagnóstico más tardío, peor función renal, menor tasa de remisión y mayor tasa de recaída en comparación con las mujeres. Los hombres tuvieron una mortalidad significativamente mayor y un peor resultado renal. (20)

En el año 2017, Urrestarazu y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo con 2 cohortes (una española y una uruguaya). Se analizaron las manifestaciones clínicas y la evolución de LES con NL en hombres con el objetivo de determinar los factores de riesgo de progresión. Se incluyeron 50 hombres, la presentación clínica más frecuente fue con deterioro de la función renal (62%), proteinuria en rango nefrótico (promedio de 4.6g en 24 horas), hematuria en el 98%, HTA en un 76%, e

hipocomplementemia en 80-85% de los pacientes. La clase histológica de NL más frecuente fue la clase IV, todos los casos se parearon para analizar las diferencias con un grupo de mujeres con nefritis lúpica. La única diferencia significativa en la presentación clínica fue una proteinuria menor en mujeres que en hombres. La respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos. Este estudio demostró que en las mujeres la presentación clínica y el desenlace fue similar a la observada en los hombres. (21)

Por último, en el año 2022, Rashmi et al, publicaron un estudio retrospectivo con seguimiento a 5 años. Se analizaron los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos, con énfasis a las características anatomopatológicas. Se revisaron 228 biopsias renales de población asiática, solo 29 fueron de hombres (12.7%). La presentación clínica en hombres fue con proteinuria nefrótica, mayor actividad hematológica, con leve deterioro de la función renal (1.7 mg/dL de creatinina sérica), con hipocomplementemia (60 a 70%). En cuanto a la histología, se observó un predominio de la clase IV y V en población masculina, el hallazgo histológico más común en varones fue la proliferación endocapilar (68.9%), seguido de la infiltración de glomérulos por neutrófilos (41.3%), la presencia de trombos hialinos (37.9%), semilunas celulares (34.4%) y presencia de asas de alambre (27.5%). Dicho estudio concluyó que el espectro histológico fue similar en ambos sexos. (22)

En general, respecto a la presentación clínica, los varones con NL tienen manifestaciones similares a las mujeres, aunque con mayor nivel de creatinina sérica y de proteinuria.

Los estudios mencionados se han realizado en en población asiática, europea y brasileña. En México, la información sobre la presentación clínica, respuesta a tratamiento y desenlaces renales en hombres con nefritis lúpica es limitada.

Parte fundamental de la evolución y seguimiento de la NL es conocer el tipo y respuesta al tratamiento de inducción en este grupo de pacientes. En primer término, se deben considerar terapia para controlar y atenuar las complicaciones de la enfermedad entre ellas tenemos:

1. Control del riesgo cardiovascular: modificaciones del estilo de vida, deja de fumar, optimizar peso e IMC, manejo de dislipidemia, control de presión arterial.

2. Control de la proteinuria y progresión de la enfermedad renal crónica: evitar dieta alta en sodio y medicamentos renoprotectores (bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona e inhibición de SGLT2).
3. Evaluar el riesgo de infecciones: con énfasis en herpes zóster y tuberculosis, aplicar vacuna para VHB y neumococo, así como valorar profilaxis de pneumocystis jirovecii.
4. Evaluar la densidad ósea: valorar el riesgo de fracturas, si es necesario suplementar calcio y vitamina D así como bifosfonatos cuando sea apropiado.
5. Uso de protector para luz solar y ultravioleta.
6. Insuficiencia ovárica prematura: valorar la criopreservación de ovocitos.
7. Ofrecer educación de planificación familiar.
8. Evaluar el riesgo de cáncer: conocer los factores de riesgo para neoplasias malignas, detección de malignidad específica por sexo y edad y minimizar la exposición a la ciclofosfamida <36 gramos. (14)

En segundo término, elegir el tratamiento inmunosupresor dependiendo de la clase de nefritis lúpica que presenta el paciente.

- **Clase I o II:** si el paciente tiene proteinuria subnefrótica requiere terapia anti-proteinúrica no inmunosupresora. Solo se inicia inmunosupresión por manifestaciones extrarrenales. En caso de síndrome nefrótico, debe descartarse la podocitopatía lúpica y tratarse con glucocorticoides como una enfermedad de cambios mínimos. (14)
- **Clase III o IV:** Utilizar un curso corto de pulsos de metilprednisolona seguido de los siguientes esquemas:
  - a) NIH: ciclofosfamida IV calculada a  $0.5 - 1\text{g}/\text{m}^2\text{sc}$  mensual durante 6 meses.
  - b) EUROLUPUS: ciclofosfamida IV 500mg cada 2 semanas durante 3 meses.
  - c) Micofenolato de mofetilo (MMF): sobre todo en pacientes con alto riesgo de infertilidad, factores de riesgo para neoplasia maligna o dosis acumulada de ciclofosfamida muy elevadas (dosis de 1 gramo cada 8 horas por 6 meses).

- d) ICN: voclosporina, tacrolimus o ciclosporina en pacientes con función renal conservada y proteinuria en rango nefrótico, así como paciente que no toleran dosis estándar de MMF o no son aptos para ciclofosfamida.
- e) Belimumab + glucocorticoide + MMF o Ciclofosfamida: en pacientes con brotes renales repetidos o con alto riesgo de progresión a insuficiencia renal.
- f) Rituximab: puede considerarse para pacientes con actividad persistente de la enfermedad o con una respuesta inadecuada a la terapia inicial estándar.
- **Clase V:** Inicialmente se recomiendan tratamiento médico no inmunosupresor. Si a pesar de ellos persiste paciente con proteinuria se sugiere iniciar tratamiento inmunosupresor combinado con glucocorticoides y otro agente (MMF, ciclofosfamida, ICN o rituximab), así como hidroxicloroquina. (14)

Una vez que se inicia el tratamiento de inducción es importante el seguimiento para poder evaluar la respuesta al mismo, en la NL se estratifica de acuerdo con las recomendaciones de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) en:

- Respuesta completa (RC): la cual se define como una reducción de la proteinuria a  $<0.5\text{g/g}$  ( $50\text{mg/mmol}$ ) medida con índice urinario proteínas/creatinina, con estabilización o mejora de la función renal ( $<10\text{-}15\%$  de la basal), dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio de la terapia, pero podría tardar más de 12 meses.
- Respuesta renal de eficacia primaria (PERR): Lograr una índice urinario proteínas/creatinina  $<0.7\text{g/g}$  ( $70\text{mg/mmol}$ ) con una TFG que no fue peor que un 20% por debajo del valor previo o  $>60\text{ml/min}$  por  $1,73\text{m}^2$ , sin uso de terapia de rescate por falla al tratamiento.
- Respuesta parcial (RP): Reducción de la proteinuria en al menos un 50% y  $<$  a  $3\text{g/g}$  ( $300\text{mg/mmol}$ ) medido con índice urinario proteínas/creatinina de una recolección de orina de 24 horas, estabilización o mejora de la función renal ( $<10\text{-}15\%$  de la basal), dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio de la terapia.

- Sin respuesta (SR): No lograr una respuesta parcial o completa dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio de la terapia. (14)

Tradicionalmente el diagnóstico de nefritis lúpica en hombres ha sido considerado con un peor pronóstico que en mujeres. Entre los factores que predicen la buena respuesta al tratamiento médico, se ha observado que la edad >25 años en el momento del diagnóstico y la presencia de microhematuria. En contraste, una TFG <30mL/min y el retraso en el inicio de tratamiento médico más de 3 meses son predictores de pobre respuesta al tratamiento. Existen pocos estudios que aborden al género como un factor positivo o negativo. (23) En el año 2020 se publicó un estudio en 85 pacientes egipcios con NL (entre ellos, sólo 9 hombres), con seguimiento durante 12 meses. Se evaluaron los predictores de respuesta al tratamiento; se observaron 11 pacientes sin respuesta al tratamiento (8 eran hombres),  $p < 0.001$ . Por ello, el género fue considerado como un factor de riesgo, otras variables identificadas en este estudio fueron la hipertensión, la elevación de creatinina >3mg/dL, la NL clase IV, el índice de cronicidad elevado y los anticuerpos anti-DNA positivos. En cuanto a los predictores de recaídas, los factores asociados fueron la hipertensión al momento del diagnóstico, el sexo masculino, la respuesta parcial y la proteinuria persistente. Por último, los predictores de enfermedad terminal fueron la falta de respuesta al tratamiento, el desarrollo de recaída, la proteinuria persistente y el género masculino. (24) En esta cohorte el género si tuvo un impacto significativo en la respuesta al tratamiento médico y por ende en la evolución de la función renal.

Wang y colaboradores observaron índices significativamente más bajos de remisión completa (17,8% frente a 35,2%,  $p < 0,021$ ) y remisión parcial (35,6% frente a 55,9%,  $p < 0,011$ ) y un índice significativamente mayor de fracaso del tratamiento (46,7% vs. 8,9%,  $p < 0,001$ ) que el grupo femenino. (20)

Urrestarazu et al, no observaron diferencia en cuanto a la remisión completa, remisión parcial, progresión a enfermedad renal crónica o mortalidad, entre hombres y mujeres.

Por su parte, un estudio realizado en Etiopia en el año 2022 evaluó los resultados del tratamiento y se identificaron los factores asociados a un mal resultado renal en pacientes con NL. Se incluyeron 168 pacientes (13.2% de hombres), no se observó respuesta al tratamiento un 20.18%. Al estudiar los factores asociados, en el análisis univariado se observó que el sexo masculino, la hipertensión al diagnóstico, la lesión renal aguda al diagnóstico, creatinina sérica al diagnóstico y a los 6 meses  $>1.5\text{mg/dL}$ , proteinuria  $>3.5$  gramos en 24 horas, ausencia de respuesta al tratamiento tras 6 meses, presencia de hospitalizaciones y recaídas fueron factores asociados a la falla del tratamiento. Sin embargo, en el análisis multivariado solo cuatro factores corroboraron su asociación con una pobre respuesta al tratamiento: la lesión renal aguda al diagnóstico, el valor de creatinina sérica  $>1.5\text{mg/dl}$  a los 6 meses, el presentar ausencia de respuesta al tratamiento a los 6 meses y el desarrollo de recaídas. (25)

Para concluir es importante conocer los factores asociados a mal pronóstico en nefritis lúpica. Los niveles elevados de creatinina desde el inicio del tratamiento se asocian con el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). De igual forma, los niveles de proteinuria, la gravedad clínica de la NL, el retraso en el inicio de la terapia de inducción más de tres meses después del diagnóstico y el desarrollo de recaídas se ha asociado con mal pronóstico. Finalmente, se conoce que la respuesta completa y la respuesta parcial se asocian con una mejor supervivencia renal que en aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento. (26)

Lo anterior sugiere que el sexo masculino efectivamente tiene mala respuesta al tratamiento médico y una aparente peor evolución en pacientes con nefritis lúpica. En México, poco se ha estudiado la respuesta al tratamiento en hombres con nefritis lúpica. El Centro Médico Nacional La Raza es un hospital de referencia para enfermedades glomerulares secundarias como la nefritis lúpica. En el departamento de nefrología de este hospital se cuenta con un número creciente de hombres con diagnóstico de nefritis lúpica, por ello resulta de interés conocer si existen diferencias en la presentación clínica y respuesta al tratamiento en comparación con un grupo de mujeres con el mismo diagnóstico.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, comparativo en expedientes clínicos físicos y electrónicos de hombres con nefritis lúpica, atendidos durante el periodo de tiempo comprendido entre diciembre de 2017 y diciembre de 2023 en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se localizaron los nombres y números de seguridad social (en la plataforma ECE) de los pacientes masculinos con diagnóstico de nefritis lúpica. En todos los casos se recabaron los datos demográficos como la edad, peso, talla, índice de masa corporal y se tomaron los datos de laboratorios al diagnóstico, a los 2, 4, 6, 12 y 24 meses (creatinina sérica, albúmina sérica, proteinuria en orina de 24 horas, inmunológicos y complemento). De igual manera se recabaron los datos histopatológicos con énfasis en la clase de nefritis lúpica, el índice de actividad y el índice de cronicidad. Utilizando el expediente clínico se identificaron las manifestaciones clínicas que presentó el paciente al diagnóstico y durante la evolución, así como el desarrollo de recaídas o el requerimiento de terapia de reemplazo renal, con un mínimo de seguimiento de 12 meses y un máximo de 24 meses. Finalmente se identificó el tratamiento de inducción a la remisión que recibió el paciente, así como el cumplimiento del criterio de respuesta completa, parcial, respuesta renal de eficacia primaria o no respuesta durante el seguimiento.

Para que la cohorte masculina se comparara con una cohorte femenina, cada paciente masculino fue pareado (1:1) con una paciente femenina con NL tomando en cuenta la edad del paciente, el nivel de creatinina sérica, proteinuria y la forma histológica de NL.

Se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio, las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar en caso de tener distribución normal de los datos o como mediana con rango intercuartilar (RIC) en caso de libre distribución de los datos. Las variables categóricas se expresan como frecuencias simples y proporciones.

La normalidad de los datos se evaluó utilizando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre el grupo de hombres y mujeres, se

utilizó comparación de medias y chi-cuadrada. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

El flujograma de estudio se observa en el anexo 1. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

### **Definiciones operacionales**

- Respuesta completa: reducción de la proteinuria a  $< 0.5\text{g}$  en una recolección de orina de 24 horas, con estabilización o mejora de la función renal (10 al 15% del valor inicial), dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento.
- Respuesta parcial: reducción de la proteinuria en al menos un 50%, a  $< 3\text{g}$  de proteínas en una recolección de orina de 24 horas, con estabilización o mejora de la función renal (10 al 15% del valor inicial), dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento.
- Sin respuesta: ausencia del logro de una respuesta parcial o completa dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio de la terapia.
- Recaída: reaparición o incremento de la hematuria, incremento sostenido de proteinuria a  $> 1\text{g} / 24$  horas en RC,  $> 50\%$  de la proteinuria basal en RP o disminución de la TFG  $> 25\%$  no atribuible a otras causas.
- Inicio de terapia de reemplazo renal: necesidad de diálisis peritoneal, hemodiálisis a largo plazo o trasplante renal registrado en el expediente clínico..
- Tratamiento de inducción: terapia inicial utilizada al diagnóstico de la nefritis lúpica o recaída.
- Síndrome nefrótico: presencia de edema, proteinuria  $\geq 3.5\text{ g}/24$  horas y un nivel de albúmina sérica  $< 3.5\text{ g/dL}$ .
- Síndrome rápidamente progresivo: caída de  $> 50\%$  en la TFGe desde los niveles basales en menos de 3 meses, junto con el sedimento activo, hematuria glomerular y proteinuria.
- Hematuria glomerular: presencia de  $> 10$  hematíes por campo, con  $> 30\%$  de dismórficos y  $> 5\%$  de acantocitos.

## RESULTADOS

### Población

Durante el periodo de tiempo comprendido entre diciembre 2017 y diciembre 2023 se incluyeron un total de 77 hombres con diagnóstico de nefritis lúpica en vigilancia en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. La edad media de los hombres al momento del diagnóstico fue de  $30.78 \pm 13.05$  años, con un peso de  $77.90 \pm 16.83$  Kg, talla de  $1.72 \pm 0.07$  m, e índice de masa corporal de  $26.29 \pm 4.88$ , el resto de las características demográficas y clínicas se observan en la tabla 1.

### Presentación clínica

En cuanto a la presentación clínica, entre los síndromes glomerulares, el síndrome nefrótico fue el más frecuente con 54 casos (70.1%), seguido de hematuria glomerular con 40 pacientes (51.9%), y finalmente 24 casos con síndrome rápidamente progresivo (31.2%), El 59.7% (46 pacientes) presentó hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico, tabla 2.

Con respecto al panel inmunológico, en el 68.4% (52 casos) se observó positividad para anticuerpos anti-DNA doble cadena, en 18 pacientes (27.3%) los anticuerpos anti-Smith resultaron positivos, y la hipocomplementemia se observó en un 95.9% (70 pacientes). Al analizar los paraclínicos iniciales, los hombres presentaron proteinuria en rango nefrótico  $7.21 \pm 6.31$  g/24 horas, con deterioro de la función renal (creatinina sérica de  $1.84 \pm 1.80$  mg/dL) e hipoalbuminemia  $2.59 \pm 0.91$  g/dL, tabla 1.

### Histología

La clasificación histológica utilizada fue la descrita por ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) en el 2003 y modificada en el 2017. La clase histológica más frecuente en hombres fue la clase IV con 25 pacientes (32.5%), seguida de clase mixta V + IV con 16 casos (20.8%), la clase V (20.8%) con 16 pacientes, y finalmente tanto la clase mixta V + III como la clase III

se observaron en 4 casos (5.2%), la clase II sólo se reportó en 2 casos (2.6%) como se observa en la tabla 3. El índice de actividad promedio fue de  $9.14 \pm 4.57$  y el índice de cronicidad fue de  $4.64 \pm 2.75$ , tabla 1.

### **Terapia de inducción**

Como tratamiento de inducción predominó el esquema con bolos mensuales de ciclofosfamida (NIH) + corticoides, utilizado en 42 pacientes (54.5%), seguido del esquema con micofenolato de mofetilo + corticoides con 19 casos (24.7%), los bolos catorcenales de ciclofosfamida (esquema EUROLUPUS) + corticoides con 7 pacientes (9.1%), otros esquemas con 4 casos (5.2%), multitarget con 3 pacientes (3.9%) y finalmente rituximab 2 casos (2.6%). Ambas cohortes tuvieron seguimiento mínimo por 12 meses y máximo 24 meses.

### **Respuesta al tratamiento**

La evaluación de respuesta al tratamiento se determinó por las definiciones recomendadas en la guía KDIGO 2024. En la tabla 4 se observa que el 46.8% de los hombres (36 casos) no presentaron respuesta al tratamiento a los 24 meses, la respuesta completa se observó en el 26% (20 pacientes), la respuesta parcial en el 27.3% (21 casos) y la respuesta parcial más completa en un 53.2% (41 pacientes). Se evaluó al término del seguimiento la necesidad de terapia de reemplazo renal estuvo presente en el 18.2% (14 casos) y las recaídas en 42.9% (33 pacientes). En el género masculino, observamos que el micofenolato mofetilo + glucocorticoides fue el que alcanzó una mayor tasa de remisión completa con 38.9%, seguido de los bolos catorcenales con ciclofosfamida + glucocorticoides con un 33.3%, los bolos mensuales de ciclofosfamida en un 25%, tabla 5.

### **Diferencias entre ambas cohortes**

En cuanto a la presentación clínica, en el género masculino la proteinuria al momento del diagnóstico fue mayor que el género femenino ( $p=0.042$ ) y la hipocomplementemia fue más frecuente en hombres que en mujeres,  $p=0.019$  (tabla 1). Sin embargo, durante el seguimiento la proteinuria fue similar en ambos géneros

como se observa en la tabla 6. No observamos diferencias entre ambos grupos en la creatinina sérica (tabla 7), albumina sérica (tabla 8) al diagnóstico ni durante el seguimiento (figuras 2 y 3). Histológicamente no se observó diferencia en los índices de actividad y cronicidad entre ambos grupos, tabla 1.

Al analizar la respuesta al tratamiento representada en la tabla 4, observamos que los hombres tienen una menor respuesta parcial + completa que las mujeres ( $p=0.001$ ). No observamos diferencias en las recaídas y requerimiento de terapia de soporte renal.

## DISCUSION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con gran repercusión diagnóstica. Hasta un 50% de los pacientes con diagnóstico de LES cursa con afección renal.(3) El involucro renal en pacientes con LES tiene un impacto directo sobre el pronóstico. Las formas proliferativas (clases III/IV de nefritis lúpica ISN/RPS) se asocian con mayor proteinuria y deterioro de la función renal. (14) En hombres, se ha descrito una presentación clínica más severa y una menor respuesta a tratamiento en diversas cohortes a nivel mundial.(18, 19, 20, 21) Sin embargo, la información en población mexicana es escasa.

En este contexto, realizamos un estudio con el objetivo de comparar la presentación clínica y respuesta al tratamiento de un grupo de hombres con diagnóstico de nefritis lúpica corroborado por biopsia renal, con la presentación clínica y respuesta al tratamiento en un grupo pareado de mujeres con nefritis lúpica.

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron: 1) mayor proteinuria y más hipocomplementemia al momento del diagnóstico en hombres, y 2) en cuanto a la respuesta al tratamiento, los hombres tienen una menor repuesta parcial + completa que las mujeres.

En primer término, al analizar la presentación clínica observamos dos diferencias entre ambas cohortes. La primera fue una proteinuria inicial más severa en el género masculino, sin embargo, durante el seguimiento observamos que la diferencia a los 12 a 24 meses desaparece (tabla 6, figuras 2 y 3).

En contraste, no se observó diferencia entre los grupos de hombres vs mujeres en la creatinina sérica a los 0, 2, 4, 6, 12 a 24 meses como se observa en la tabla 7 y las figuras 2 y 3. No obstante, se observó que en el género masculino la creatinina sérica sólo mejoró de 1.84 a 1.68 mg/dL después de 24 meses de tratamiento. En contraste, en el grupo de mujeres, la creatinina sérica descendió de 1.95 mg/dl a 1.46 mg/dL al mes 24. Esto a pesar de contar con índices de actividad y cronicidad similares. Esto sugiere una mejor respuesta de la función renal en el grupo de mujeres con nefritis lúpica.

En segundo término, la hipocomplementemia también fue más frecuente en hombres (95.9% vs 84.4%) al momento del diagnóstico. Esto sugiere una afección inmunológica más agresiva en el grupo de hombres con nefritis lúpica a pesar de no haber diferencias en la clase histológica de ISN/RPS ni en los índices de actividad y cronicidad.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se observó una clara diferencia entre ambos géneros. La respuesta completa + parcial se observó sólo en el 53.2% de los hombres vs 77.9% en el grupo de mujeres, con una  $p < 0.001$ . En contraparte, el porcentaje de no respuesta al tratamiento fue significativamente superior en el grupo de hombres (46.8%) al compararse con el grupo de mujeres (22.1%),  $p < 0.001$ . Al hacer una comparación con la cohorte publicada por Wang et al. (20) Observamos resultados muy similares, con menor tasa de respuesta en los hombres. Sin embargo, contrasta con el resultado reportado en la cohorte de Urrestarazu y colaboradores, donde no observaron diferencias entre ambos grupos ni en respuesta al tratamiento ni supervivencia renal. (21) Estas divergencias en los resultados sugieren que el comportamiento de la nefritis lúpica puede diferir dependiendo de la población y raza. En este sentido, se corrobora la importancia de estudiar el comportamiento de la nefritis lúpica en diferentes poblaciones y géneros. Adicionalmente, en nuestro estudio se analizó la respuesta al tratamiento con los 5 esquemas de inducción más usados en nuestro país.

Específicamente en el género masculino, observamos que el micofenolato mofetilo + glucocorticoides fue el que alcanzó una mayor tasa de remisión completa con 38.9%, seguido de los bolos catorcenales con ciclofosfamida + glucocorticoides con un 33.3%, los bolos mensuales de ciclofosfamida en un 25%.

En cuanto al requerimiento de terapia de soporte renal, en el género masculino fue necesario el inicio de terapia de reemplazo renal en el 18.2% de los pacientes, no observamos diferenciaa con el grupo de mujeres (29.9%,  $p=0.09$ ).

De forma similar, en cuanto a las recaídas, se presentaron por igual en el 42.9% de los hombres y 41.6% de las mujeres ( $p=0.870$ ).

Un factor importante a tomar en cuenta, es que las mujeres incluidas en este estudio fueron pareadas con el grupo de hombres de acuerdo a la clase histológica de

nefritis lúpica, por lo que probablemente son mujeres con presentaciones clínicas más agresivas.

Nuestro estudio tiene como potenciales limitaciones el ser unicéntrico, con diseño retrospectivo y el número de pacientes incluidos. Sin embargo, aporta información valiosa sobre el comportamiento de la nefritis lúpica en hombres mexicanos. Los datos derivados del presente trabajo nos permiten contar con una primera visión del problema en población mexicana. Esto permitirá diseñar nuevos trabajos de investigación con un mayor número de pacientes, con diseño prospectivo, sobre puntos específicos que nos permitan mejorar la atención de este grupo vulnerable de pacientes, con alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal.

A pesar de ser un estudio unicéntrico, incluye la experiencia del Centro Médico Nacional La Raza, uno de los principales centros de referencia para pacientes con nefritis lúpica.

## **CONCLUSIONES**

En hombres mexicanos diagnóstico de nefritis lúpica, la proteinuria al diagnóstico fue mayor que las mujeres, así como la hipocomplementemia fue más frecuente. La respuesta al tratamiento de inducción fue estadísticamente menor en el género masculino que en el femenino. No se observaron diferencias en las recaídas ni en la necesidad de terapias de reemplazo renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022 Oct 15; 14(10):1-16. DOI: 10.7759/cureus.30330.
- 2.- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003 Jul;56(7):481-90. DOI: 10.1136/jcp.56.7.481.
- 3.- Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Appl Lab Med*. 2022 Oct 29;7(6):1450-67. DOI: 10.1093/jalm/jfac036.
- 4.- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. LUpus in MInority populations: NATure vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152-60. DOI: 10.1191/0961203302lu158oa.
- 5.- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-81. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017.
- 6.- Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-50. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480.
- 7.- Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in Latin America: Outcomes and therapeutic challenges. *Clin Immunol Rev*. 2023 Dec;4:60-4. DOI:10.1016/j.clicom.2023.10.002.
- 8.- Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med*. 2017 Jul;23(7):615-35. doi: 10.1016/j.molmed.2017.05.006.
- 9.- Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
- 10.- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb;358(9):929-39. DOI: 10.1056/NEJMra071297.

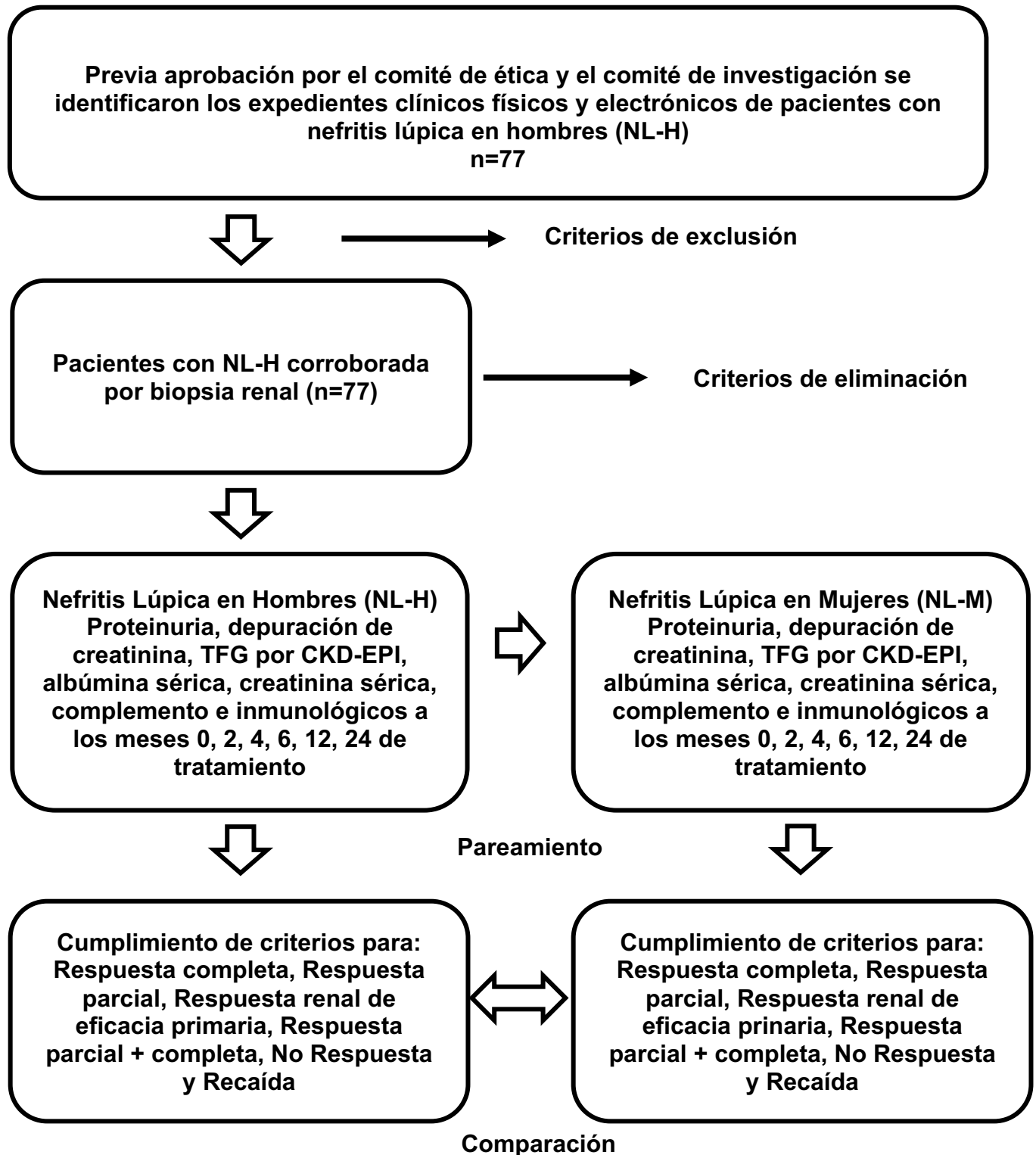
- 11.- Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;24(9):1357-66. DOI: 10.1681/ASN.2013010026.
- 12.- Ebrahimi A, Hajjaliloo M, Tekantapeh ST, Vakilipour P, Chaharom FE. Systemic lupus erythematosus presenting with homonymous hemianopia. *Rheumatol Autoimmun*. 2024:1-2. DOI: 10.1002/rai2.12108.
- 13.- Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. 2023 Jan-Feb;43(1):6-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2023.05.006.
- 14.- Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2024 Jan; 105(1):31-4. DOI: 10.1016/j.kint.2023.09.001.
- 15.- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, 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 Apr;93(4):789-96. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
- 16.- Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):759-69. DOI: 10.3899/jrheum.111061.
- 17.- Renau AI, Isenberg DA. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus*. 2012 Sep; 21(10):1041-8. DOI: 10.1177/0961203312444771.
- 18.- de Carvalho JF, do Nascimento AP, Testagrossa LA, Barros RT, Bonfá E. Male gender results in more severe lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1311-5. DOI: 10.1007/s00296-009-1151-9.
- 19.- Resende AL, Titan SM, Barros RT, Woronik V. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study. *Lupus*. 2011 May;20(6):561-7. DOI: 10.1177/0961203310392422.

- 20.- Wang YF, Xu YX, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of male lupus nephritis in China. *Lupus*. 2012 Nov;21(13):1472-81. DOI: 10.1177/0961203312458467.
- 21.- Urrestarazú A, Otatti G, Silvariño R, et al. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep*. 2017 Jun 16;2(5):905-12. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.05.011.
- 22.- Patel RD, Vanikar AV, Nigam LK, Kanodia KV, Suthar KS. Clinicopathological Study of Males with Lupus Nephritis: Pathologist's Experience at a Tertiary-Care Center. *Indian J Nephrol*. 2022 Mar-Apr;32(2):145-50. DOI: 10.4103/ijn.IJN\_302\_20.
- 23.- Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clín*. 2014;10(3):164–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.08.001.
- 24.- Abdulrahman MA, Sallam DE. Treatment response and progression to end stage renal disease in adolescents and young adults with lupus nephritis: A follow up study in an Egyptian cohort. *Egypt Rheumatol*. 2020;42(3):189–93. DOI:10.1016/j.ejr.2020.01.001.
- 25.- Hailu GT, Hussen SU, Getachew S, Berha AB. Management practice and treatment outcomes of adult patients with Lupus Nephritis at the Renal Clinic of St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 2022 Jun; 23(1):2-14. DOI: 10.1186/s12882-022-02846-z.
- 26.- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología*. 2012 Dic; 32(Suppl.1):1-35. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
- 27.- Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017 Jun;26(7):698-706. DOI: 10.1177/0961203316673728.
- 28.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [Internet]. *Arbor*. 2008 Abr 30 [citado 2024 Mar 20];184(730):349-52. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/183/184>

- 29.- Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2024 Mar 20]. Disponible en: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf\\_mov/Ley\\_General\\_de\\_Salud.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf)
- 30.- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2024 Mar 20] Disponible en: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)
- 31.- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2024 Mar 20]. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.)

**ANEXOS.**

**Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.**



**Tabla 1. Características basales de pacientes con Nefritis Lúpica**

<b>Variable</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b>p</b>
	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	
<b>Edad (años)</b>	30.78 ±13.05	30.91 ± 12.14	30.84 ± 12.56	0.949
<b>Peso (Kg)</b>	77.90 ± 16.83	61.07 ± 12.12	69.49 ± 16.88	<0.001
<b>Talla (m)</b>	1.72 ± 0.07	1.58 ± 0.06	1.65 ± 0.10	<0.001
<b>índice de masa Corporal</b>	26.29 ± 4.88	24.60 ± 4.87	25.45 ± 4.93	0.033
<b>Proteinuria inicial (g/24 horas)</b>	7.21 ± 6.31	5.42 ± 4.30	6.30 ± 5.45	0.042
<b>Creatinina sérica inicial (mg/dL)</b>	1.84 ± 1.80	1.95 ± 2.24	1.90 ± 2.03	0.729
<b>Albumina sérica inicial (g/dL)</b>	2.59 ± 0.91	2.44 ± 0.80	2.51 ± 0.86	0.320
<b>Hemoglobina inicial (g/dL)</b>	12.12 ± 3.00	11.82 ± 2.54	11.97 ± 2.78	0.507
<b>C3 (mg/dL)</b>	63.64 ± 30.08	63.14 ± 28.40	63.39 ± 29.15	0.916
<b>C4 (mg/dL)</b>	12.57 ± 07.26	11.00 ± 07.14	11.78 ± 07.22	0.182
<b>Anti-DNAc</b>	309.20 ± 402.29	327.34 ± 511.01	318.22 ± 458.42	0.810
<b>Anti-Smith</b>	69.97 ± 170.05	67.13 ± 154.86	68.59 ± 162.26	0.919
<b>Índice de Actividad</b>	09.14 ± 04.57	10.17 ± 05.49	09.66 ± 05.05	0.397
<b>Índice de Cronicidad</b>	04.64 ± 02.75	04.61 ± 02.26	04.63 ± 02.50	0.963

**Tabla 2. Presentación clínica inicial en pacientes con Nefritis Lúpica**

<b>Variable</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b>p</b>
	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	
<b>Síndrome Nefrótico</b>	54 (70.1%)	54 (70.1%)	108 (70.1%)	1.000
<b>Síndrome Rápidamente Progresivo</b>	24 (31.2%)	20 (26.0%)	44 (28.6%)	0.476
<b>Hematuria Glomerular (&gt;10 cels/campo)</b>	40 (51.9%)	41 (53.2%)	81 (52.6%)	0.872
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	46 (59.7%)	46 (59.7%)	92 (59.7%)	1.000
<b>Anti-DNA doble cadena positivo</b>	52 (68.4%)	59 (78.7%)	111 (73.5%)	0.154
<b>Anti-Smith positivo</b>	18 (27.3%)	17 (24.3%)	35 (25.7%)	0.690
<b>Hipocomplementemia</b>	70 (95.9%)	65 (84.4%)	135 (90.0%)	0.019
<b>C3 disminuido</b>	68 (88.3%)	55 (71.4%)	123 (79.9%)	0.009
<b>C4 disminuido</b>	70 (90.9%)	61 (79.2%)	131 (85.1%)	0.042

**Tabla 3. Características histológicas de pacientes con nefritis lúpica.**

<b>Variable</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b>p</b>
	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	
<b>Sin biopsia</b>	10 (13.0)	10 (13.0)	20 (13.0)	1.000
<b>Clase II</b>	02 (02.6)	02 (02.6)	04 (02.6)	1.000
<b>Clase III</b>	04 (05.2)	04 (05.2)	08 (05.2)	1.000
<b>Clase IV</b>	25 (32.5)	24 (31.2)	49 (31.8)	1.000
<b>Clase V</b>	16 (20.8)	16 (20.8)	32 (20.8)	1.000
<b>Clase V + III</b>	04 (05.2)	04 (05.2)	08 (05.2)	1.000
<b>Clase V + IV</b>	16 (20.8)	17 (22.1)	33 (21.4)	1.000

**Tabla 4. Desenlaces en pacientes con Nefritis Lúpica**

<b>Variable</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b>p</b>
	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	
<b>Respuesta Completa</b>	20 (26.0%)	31 (40.3%)	51 (33.1%)	0.060
<b>Respuesta Parcial</b>	21 (27.3%)	29 (37.7%)	50 (32.5%)	0.169
<b>Respuesta Parcial + Completa</b>	41 (53.2%)	60 (77.9%)	101 (65.6%)	0.001
<b>No Remisión</b>	36 (46.8%)	17 (22.1%)	53 (34.4%)	0.001
<b>Terapia de Reemplazo Renal</b>	14 (18.2%)	23 (29.9%)	37 (24.0%)	0.090
<b>Recaída</b>	33 (42.9%)	32 (41.6%)	65 (42.2%)	0.870

**Tabla 5. Respuesta al tratamiento según esquema de inducción en el género masculino.**

<b>Tratamiento de inducción en hombres n=77</b>	<b>Remisión completa</b>	<b>Remisión parcial</b>	<b>No remisión</b>
	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>	<b>No. casos (%)</b>
<b>Micofenolato + corticoesteroides</b>	38.9%	27.8%	33.3%
<b>Bolos catorcenales de CFA + corticoesteroides</b>	33.3%	33.3%	33.3%
<b>Bolos mensuales de CFA + corticoesteroides</b>	25.0%	27.5%	47.5%
<b>Prednisona + MMF + IC</b>	0.0%	33.3%	66.7%
<b>Rituximab en monoterapia</b>	0.0%	100.0%	0.0%
<b>Otros</b>	25.0%	25.0%	25.0%

**Tabla 6. Evolución de la proteinuria (g/24 horas) durante el seguimiento en pacientes con nefritis lúpica**

<b>Proteinuria (g/24 horas)</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	
<b>Basal</b>	7.21 ± 6.31	5.42 ± 4.30	6.30 ± 5.45	0.042
<b>2 meses</b>	4.54 ± 3.57	3.58 ± 3.75	4.07 ± 3.68	0.139
<b>4 meses</b>	3.88 ± 3.73	2.61 ± 2.89	3.19 ± 3.34	0.053
<b>6 meses</b>	3.91 ± 3.72	2.17 ± 2.61	2.90 ± 3.23	0.006
<b>12 meses</b>	3.02 ± 3.97	1.94 ± 2.21	2.40 ± 3.12	0.082
<b>24 meses</b>	2.20 ± 3.86	1.53 ± 1.89	1.83 ± 2.96	0.334

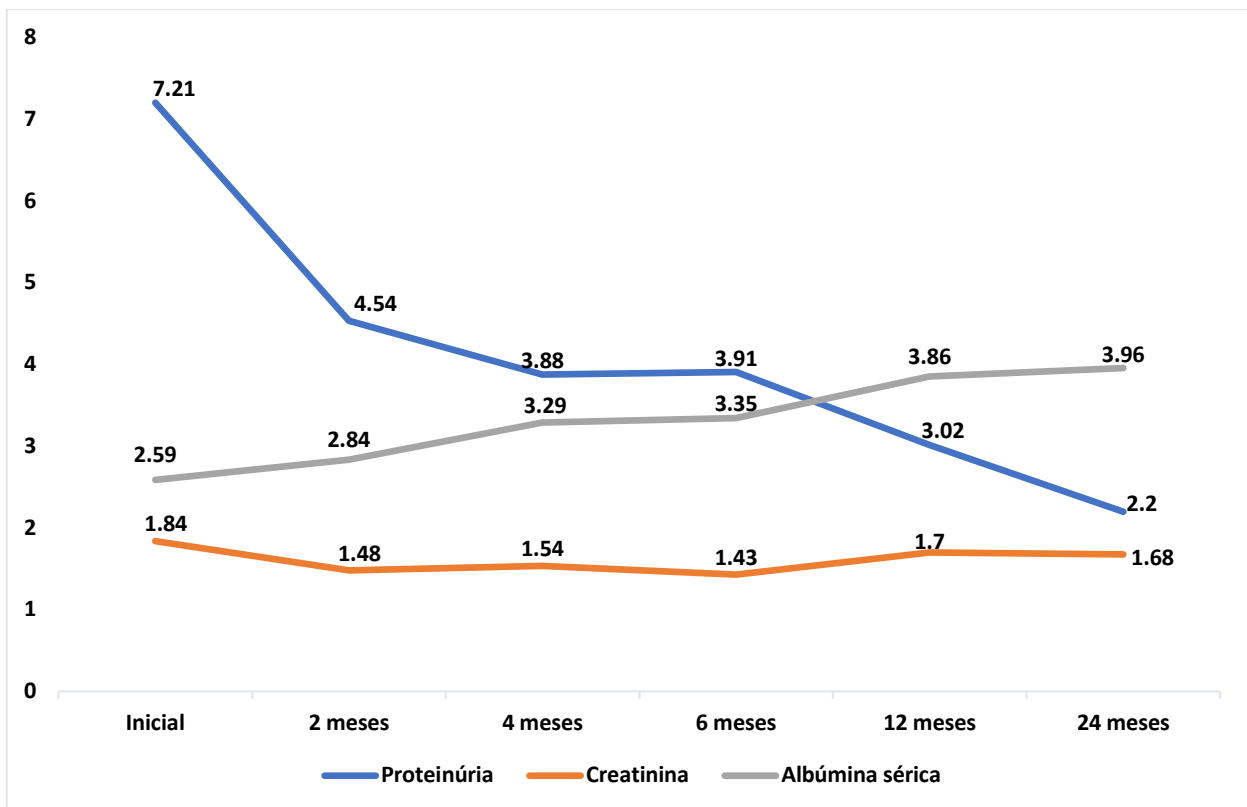
**Tabla 7. Evolución de la creatinina sérica (mg/dL) durante el seguimiento en pacientes con Nefritis Lúpica**

<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Media ± DE</b>	
<b>Basal</b>	1.84 ± 1.80	1.95 ± 2.24	1.90 ± 2.03	0.729
<b>2 meses</b>	1.48 ± 1.52	1.47 ± 1.68	1.48 ± 1.59	0.972
<b>4 meses</b>	1.54 ± 2.39	1.57 ± 2.27	1.55 ± 2.31	0.951
<b>6 meses</b>	1.43 ± 1.96	1.48 ± 1.72	1.46 ± 1.81	0.894
<b>12 meses</b>	1.70 ± 1.96	1.41 ± 1.68	1.53 ± 1.80	0.415
<b>24 meses</b>	1.68 ± 2.66	1.46 ± 2.36	1.56 ± 2.48	0.690

**Tabla 8. Evolución de la albúmina sérica (g/dL) durante el seguimiento en pacientes con Nefritis Lúpica**

<b>Albumina (g/dL)</b>	<b>Nefritis Lúpica Hombres n=77</b>	<b>Nefritis Lúpica Mujeres n=77</b>	<b>Total n=144</b>	<b><i>p</i></b>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Basal</b>	2.59 ± 0.91	2.44 ± 0.80	2.51 ± 0.86	0.320
<b>2 meses</b>	2.84 ± 0.91	2.88 ± 0.69	2.86 ± 0.80	0.790
<b>4 meses</b>	3.29 ± 0.84	3.10 ± 0.75	3.18 ± 0.79	0.223
<b>6 meses</b>	3.35 ± 0.88	3.32 ± 0.67	3.33 ± 0.76	0.841
<b>12 meses</b>	3.86 ± 0.75	3.68 ± 0.71	3.75 ± 0.73	0.226
<b>24 meses</b>	3.96 ± 0.85	3.89 ± 0.62	3.92 ± 0.72	0.640

**Figura 2. Comportamiento de la proteinuria, creatinina sérica y albúmina sérica durante 24 meses de seguimiento en hombres con nefritis lúpica.**



**Figura 3. Comportamiento de la proteinuria, creatinina sérica y albúmina sérica durante 24 meses de seguimiento en mujeres con nefritis lúpica.**

