





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN A  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON  
NEFRITIS LÚPICA MEMBRANOSA**

PRESENTA

**Ivette Yolanda Ruiz Leija**

**DIRECTOR DE TESIS e INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Dr. Jaime Antonio Borjas García**

Adscrito del servicio de Nefrología

**CO-INVESTIGADOR**

**Dr. Carlos Abud Mendoza**

Jefe de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

**Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam**

Maestro en Ciencias

Adscrito del servicio de Medicina Interna y de la Unidad Regional de  
Reumatología y Osteoporosis

Registro comité de ética en investigación: **73-21** © copyright

Marzo 2022



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad Medicina Interna



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad Medicina Interna



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de nefrología

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN A ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA MEMBRANOSA**

PRESENTA

**Ivette Yolanda Ruiz Leija**

DIRECTOR DE TESIS e INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Dr. Jaime Antonio Borjas García**

Adscrito del servicio de Nefrología

CO-INVESTIGADOR

**Dr. Carlos Abud Mendoza**

Jefe de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis

DIRECTOR METODOLÓGICO

**Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam**

Maestro en Ciencias

Adscrito del servicio de Medicina Interna y de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis

SINODALES

Presidente

Dr. Alejandro Chevaile Ramos

Jefe Departamento Nefrología

Sinodal

Dr. Francisco Aranda Verastegui

Adjunto Departamento Nefrología

Sinodal

Dr. Gerardo Alfaro Abundiz

Adjunto Departamento Nefrología

Sinodal suplente

Dr. Iván Velázquez

Adjunto Departamento Nefrología

Marzo 2022



Factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica membranosa © 2022 by Ivette Yolanda Ruiz Leija is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS  
**FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN A  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON  
NEFRITIS LÚPICA MEMBRANOSA**  
PRESENTA  
**Ivette Yolanda Ruiz Leija**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Director de tesis e<br>investigador principal<br><b>Dr. Jaime Antonio Borjas García</b>                     | Nefrología   |   |
| Co-investigador<br><b>Dr. Carlos Abud Mendoza</b>   | Reumatología   |   |
| Director metodológico<br><b>Dr. David Alejandro Herrera van<br/>Oostdam</b>                                 | Maestro en<br>ciencias<br>Reumatología   |   |
| <b>SINODALES</b>  |  |   |
| <b>Dr. Alejandro Chevaile Ramos</b>   | Nefrología   |   |
| <b>Dr. Francisco Aranda Verastegui</b>  | Nefrología   |   |
| <b>Dr. Gerardo Alfaro Abundiz</b>   | Nefrología   |   |
|   |  |   |
| <b>Dr. David Noyola Cherpitel</b><br>Jefe de Investigación y Posgrado<br>Clínico de la Facultad de Medicina | <b>Dr. Alejandro<br/>Chevaile Ramos</b><br>Jefe del<br>departamento de<br>Nefrología | <b>Dr. Gerardo Alfaro<br/>Abundiz</b><br>Coordinador de la<br>especialidad de<br>Nefrología |

## RESUMEN

**Introducción:** Hasta 50-60% de los pacientes hispanos con lupus eritematoso sistémico, tienen nefritis lúpica, con presentación más temprana y agresiva, así como peor pronóstico en comparación con población caucásica. Esto es principalmente en las clases proliferativas, sin embargo de 5-20% presentan nefritis lúpica membranosa y 10-30% de ellos lo hacen con síndrome nefrótico sin respuesta a tratamiento, con evolución a enfermedad renal crónica. Las guías de práctica clínica KDIGO 2021 recomiendan tratamiento inmunosupresor en aquellos con proteinuria en rango nefrótico o síndrome nefrótico, sin embargo no lo hace en aquellos pacientes que no cumplan con esas características.

**Objetivo principal:** Analizar los factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica membranosa en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

**Sujetos y métodos:** Se incluyeron 74 pacientes con nefritis lúpica de 12-80 años: 25 (33%) NL V, 17 (23%) NL III+ V y 32 (43.2%) NL IV + V.

**Resultados:** Pacientes con NL mixta vs NL membranosa con TFG < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> a 12 meses de seguimiento, fue similar: 40.8% en el grupo de NL mixta vs 40% en el grupo de NL membranosa.

**Conclusiones:** Pacientes hispanos con nefritis lúpica membranosa presentan mayor deterioro de la función renal a 12 o más meses de seguimiento en comparación con lo reportado en la literatura.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica membranosa, nefritis lúpica proliferativa, enfermedad renal crónica, albuminuria, proteinuria.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....   | <b>0</b>  |
| <b>ÍNDICE</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....                                      | <b>3</b>  |
| <b>LISTA DE TABLAS</b> .....                                       | <b>4</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....                                 | <b>5</b>  |
| <b>LISTA DE DEFINICIONES</b> .....                                 | <b>6</b>  |
| <b>ANTECEDENTES</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>JUSTIFICACIÓN</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....                             | <b>12</b> |
| <b>HIPÓTESIS</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>OBJETIVO</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>SUJETOS Y MÉTODOS</b> .....                                     | <b>17</b> |
| <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....                                  | <b>22</b> |
| <b>ÉTICA</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>RESULTADOS</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN</b> ..... | <b>40</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....  | <b>41</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>ANEXOS</b> .....  | <b>47</b> |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>FIGURA 1.</b> Tasa de filtrado glomerular estimado inicial.....   | 32 |
| <b>FIGURA 2.</b> Tasa de filtrado glomerular estimado a 12 meses de seguimiento...32                               |    |
| <b>FIGURA 3.</b> Proteinuria inicial.....  | 33 |
| <b>FIGURA 4.</b> Proteinuria a 12 meses de seguimiento.....  | 33 |
| <b>FIGURA 5.</b> TFGe inicial y seguimiento a 3, 6 y 12 meses en nefritis lúpica mixta y membranosa.....           | 34 |
| <b>FIGURA 6.</b> Proteinuria inicial y seguimiento a 3, 6 y 12 meses en nefritis lúpica mixta y membranosa.....    | 34 |
| <b>FIGURA 7.</b> Análisis de razón de momios (odd ratio) para remisión completa en nefritis lúpica membranosa..... | 36 |



## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <b>TABLA 1.</b> Datos demográficos en base a tasa de filtrado glomerular estimada final con fórmula CKD-EPI..... | 26 |
| <b>TABLA 2.</b> Datos demográficos NL clase mixtas y NL clase membranosa.....                                    | 29 |
| <b>TABLA 3.</b> Factores asociados a remisión completa en NL V .....   | 35 |



## LISTA DE ABREVIATURAS

- DM2.** Diabetes mellitus 2
- ERC.** Enfermedad renal crónica
- HAS.** Hipertensión arterial sistémica
- LEG.** Lupus eritematoso generalizado
- NL.** Nefritis lúpica
- TFGe.** Tasa de filtrado glomerular estimada
- SAAF.** Síndrome anticuerpo antifosfolípido

## LISTA DE DEFINICIONES

**Diabetes mellitus 2.** Enfermedad sistémica, crónico degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a deficiencia en la producción o acción de insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas<sup>76</sup>.

**Hipertensión arterial.** Enfermedad sistémica, crónico degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por presión arterial elevada, que afecta diversos órganos<sup>77</sup>.

**Lupus eritematoso generalizado.** Enfermedad autoinmune crónica multisistémica, que se puede expresar de manera diversa y heterogénea, con complicaciones musculoesqueléticas, mucocutáneas, renales, cardiopulmonares y neuropsiquiátricas, entre otras<sup>1</sup>.

**Nefritis lúpica.** Glomerulonefritis mediada por complejos inmunes en pacientes con lupus eritematoso generalizado<sup>25</sup>.

**Nefritis lúpica membranosa.** Subtipo de nefritis lúpica en el que los complejos inmunes se depositan en el espacio subepitelial.

**Nefritis lúpica mixta.** Subtipo de nefritis lúpica en el que hay nefritis lúpica membranosa y proliferativa.

**Nefritis lúpica proliferativa.** Subtipo de nefritis lúpica en el que los complejos inmunes se depositan en el espacio subendotelial.

## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica, con un curso caracterizado por remisiones, recaídas y gravedad impredecibles. Se asocia a presencia de múltiples auto-anticuerpos, con formación y depósito de complejos inmunes, los cuales contribuyen al desarrollo de auto-inmunidad con diferentes manifestaciones clínicas y daño orgánico, principalmente síntomas constitucionales (53-77%), lesiones dermatológicas (53-78%), artritis o artralgiás (44-85%), afección renal (38-74%), del sistema nervioso central (24-54%), serositis (13-30%) y manifestaciones hematológicas, entre otras<sup>1-3</sup>.

Se presenta más comúnmente en mujeres que en hombres en relación 9 a 1; la edad de presentación es de 16-55 años en 65% de los casos; 20% presentan manifestaciones antes de los 16 años y 15% posterior a los 55 años, grupos etarios donde la relación de género femenino/masculino es menos marcada. La prevalencia en Estados Unidos de América es de 51-241/100,000 habitantes, su incidencia se ha triplicado en los últimos 40 años debido a mejoría en criterios de clasificación y métodos diagnósticos. La tasa de incidencia en América y Europa es de 2-8 casos por 100,000 personas al año. En México no se tiene registro nacional de casos, pero se estima que tiene una prevalencia de 250 personas por cada 100,000 habitantes. Personas de raza negra y población hispana, en particular la población mexicana, se ven afectados con más frecuencia en comparación a población caucásica, además de presentar manifestaciones más tempranas y graves, con peor pronóstico, mayor morbilidad y mortalidad<sup>1,2,4-6</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la nefritis lúpica es uno de los principales espectros de enfermedad en lupus eritematoso sistémico. De hecho, la lesión renal es el predictor de mortalidad más importante en pacientes con lupus eritematoso

sistémico. Su prevalencia depende principalmente de la región, raza y etnia, siendo más prevalente en raza negra, seguido de hispanos y asiáticos, los cuales presentan nefritis lúpica en 50-70%; estos tres grupos, además tienen presentación de forma más temprana y agresiva, con peor pronóstico en comparación con la población caucásica. Hasta 10% de los pacientes con nefritis lúpica progresan a enfermedad renal crónica terminal, este riesgo aumenta con ciertas clases, principalmente nefritis lúpica Clase IV en hasta 44% en el curso de 15 años. Identificar a los pacientes en riesgo de progresión a enfermedad renal crónica y proporcionarles una terapia inmunosupresora agresiva y adecuada son factores importantes que afectan la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con nefritis lúpica<sup>7-10</sup>.

La nefritis lúpica membranosa o clase V, representa del 5-20% de todos los casos de nefritis lúpica. De 10-30% de los pacientes con nefritis lúpica clase V y síndrome nefrótico progresan a enfermedad renal crónica durante el seguimiento a largo plazo, es importante destacar que la proteinuria nefrótica, incluso mórbida, no suele remitir espontáneamente como puede ocurrir en la nefropatía membranosa primaria. Los datos sobre el manejo clínico se basan en muy pocos ensayos controlados con tamaño de muestra pequeño, análisis de datos agrupados y estudios observacionales. Debido a que la proteinuria nefrótica aumenta morbilidad cardiovascular y predispone a trombosis, las guías de práctica clínica KDIGO 2021 justifican el tratamiento de los pacientes con nefritis lúpica clase V que tienen proteinuria en rango nefrótico o síndrome nefrótico. Es importante mencionar que hasta 15% de los pacientes con nefritis lúpica membranosa, posteriormente presentan además nefritis lúpica proliferativa, con recaída de 25 a 75% y mal pronóstico a largo plazo, incluyendo enfermedad renal crónica terminal con requerimiento de terapia de reemplazo renal<sup>11-14</sup>.

El algoritmo de manejo de las guías KDIGO establece que si los pacientes tienen diagnóstico de nefritis lúpica membranosa pura, sin combinación con clases

proliferativas, y sólo presentan proteinuria de bajo grado (sub-nefrótica), se deben monitorizar los niveles de proteinuria y prevenir o tratar complicaciones asociadas a trombosis, dislipidemia y edema; en cuanto al manejo terapéutico sólo establecen que deben de tener bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona y adecuado control de la presión arterial, tratamiento con hidroxycloroquina y en el caso de tratamiento inmunosupresor, este sólo se reserva para aquellos pacientes con manifestaciones extra-renales de lupus eritematoso sistémico<sup>15,16</sup>. Las recomendaciones EULAR, recomiendan el uso de glucocorticoides e inmunosupresión en clase V pura sólo cuando hay proteinuria en rangos nefróticos, con evidencia 2b/B, o cuando la proteinuria excede a 1 g/día, a pesar del óptimo bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona con evidencia 5/D<sup>17</sup>.

En caso de que los pacientes presenten proteinuria de alto grado (nefrótica) o síndrome nefrótico, el esquema de tratamiento del algoritmo de manejo establecido por las guías KDIGO 2021 establece que además del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, adecuado control de la presión arterial y tratamiento con hidroxycloroquina, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor combinado con algún agente glucocorticoide, principalmente prednisona, en combinación con algún agente inmunosupresor como ácido micofenólico, ciclofosfamida, tacrolimus, ciclosporina, azatioprina o rituximab. Sin embargo, como se mencionó previamente, existen pocos estudios clínicos controlados donde establezcan cual es la mejor opción de tratamiento o si incluso el uso de mezclas, como por ejemplo tacrolimus con ácido micofenólico más prednisona, pudiera ser mejor opción terapéutica tal como se ve en el esquema “multi-target” o “multi-objetivo” ya muy bien establecido como esquema terapéutico en los pacientes con nefritis lúpica proliferativa<sup>15-19</sup>.

Otro punto por evaluar es si aquellos pacientes con proteinuria de bajo grado se benefician también de iniciar tratamiento inmunosupresor temprano, ya que da la impresión de que, en nuestra población, este grupo de pacientes no presentan tan buena evolución clínica, con remisión parcial, recaídas o incluso sin respuesta renal,

contrario a lo reportado en la literatura; por lo que probablemente puedan beneficiarse del inicio de algún tratamiento inmunosupresor, incluso a dosis bajas.

Los criterios de respuesta en nefritis lúpica, son los siguientes<sup>15-17</sup>:

**Remisión completa:**

- Reducción de proteinuria a  $<0.5$  g/g en relación proteína-creatinina urinaria o  $< 0.5$  g en recolección de orina de 24 horas.
- Estabilización o mejoría de la función renal ( $\pm 10-15\%$  del basal).
- Durante los primeros 6-12 meses que se haya iniciado tratamiento, pero puede tomar más de 12 meses.

**Remisión parcial:**

- Reducción de proteinuria al menos 50% y  $<3$  g/g en relación proteína-creatinina urinaria o  $< 3$  g en recolección de orina de 24 horas.
- Estabilización o mejoría de la función renal ( $\pm 10-15\%$  del basal).
- Durante los primeros 6-12 meses que se haya iniciado tratamiento.

**Sin respuesta renal:**

- No cumple criterios ni de remisión parcial ni completa durante los primeros 6-12 meses de haber iniciado tratamiento.

En la literatura destacan los siguientes estudios clínicos respecto a esquemas de tratamiento en nefritis lúpica membranosa:

Un pequeño estudio clínico aleatorizado que incluyó 42 pacientes demostró que la remisión era significativamente más probable con prednisona más ciclofosfamida

(60%) o prednisona más ciclosporina (84%) que con prednisona sola (27%). Además, aquellos pacientes en el grupo de ciclofosfamida mantuvieron remisión por mayor tiempo, sin recaídas en un año, en comparación con el grupo con inhibidor de calcineurina (recaída 40% dentro de un año posterior a discontinuar el inhibidor de calcineurina)<sup>20</sup>.

El estudio de Radhakrishnan J, et al.<sup>21</sup>, incluyó los datos de dos estudios controlados aleatorizados multicéntricos: el estudio de Ginzl EM, et al.<sup>22</sup> y el estudio ALMS<sup>23</sup>, los cuales incluyeron pacientes con diversa raza y etnia. Se analizaron 84 pacientes con nefritis lúpica clase V pura, y se mostró que prednisona más ciclofosfamida o ácido micofenólico, tienen eficacia similar para reducir proteinuria después de seis meses de tratamiento.

Otros estudios de tamaño de muestra relativamente pequeño, informaron la eficacia de glucocorticoides combinados con azatioprina<sup>14,24</sup>, ciclofosfamida intravenosa<sup>20</sup>, ácido micofenólico<sup>24-28</sup>, inhibidores de calcineurina<sup>20,27,29-32</sup> y rituximab<sup>33,34</sup>, con tasas de respuesta del 40% al 60%.

En nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV) o en nefritis lúpica proliferativa + membranosa (III+V o IV+V), el esquema “multi-target” ha demostrado mayor disminución de proteinuria con el uso de inhibidores de calcineurina adicional a terapia con prednisona y ácido micofenólico<sup>18,19</sup>. En el caso de nefritis lúpica membranosa pura, se ha informado que tacrolimus es eficaz para disminución de proteinuria cuando se administra junto con glucocorticoides como terapia inicial a pacientes con nefritis lúpica Clase V que presentaban síndrome nefrótico<sup>35</sup>.

A pesar de lo presentado anteriormente, aún faltan datos sólidos en el tratamiento de nefritis lúpica membranosa, especialmente en aquellos pacientes en los cuales las guías no proponen tratamiento inicial, así como en aquellos que presentan

síndrome nefrótico de inicio. Los datos hasta la fecha están más a favor de combinar glucocorticoides con ácido micofenólico, algún inhibidor de calcineurina o ciclofosfamida a corto plazo, que con otras opciones.

Las guías de tratamiento establecen que además de los métodos generales para reducción de proteinuria, como son la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona además de un adecuado control de la presión arterial, el ácido micofenólico es la primera opción razonable para el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica membranosa con proteinuria en rango nefrótico. Si es ineficaz, se sugiere el uso de ciclofosfamida durante no más de seis meses con la finalidad de inducir remisión a largo plazo, aunque también dan la opción de dar rituximab o inhibidor de calcineurina a largo plazo si el paciente ha tenido exposición significativa previa a ciclofosfamida<sup>15-17,36,37</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con nefritis lúpica membranosa en México, contrario a lo establecido en la literatura, no presentan evolución ni respuesta a tratamiento tan benigno. En las guías de práctica clínica KDIGO, sólo indican administración de prednisona sin otros inmunorreguladores coadyuvantes en aquellos con proteinuria sub-nefrótica. De 10-30% de los pacientes con nefritis lúpica clase V y síndrome nefrótico progresan a enfermedad renal crónica durante el seguimiento a largo plazo.

Hasta 15% de los pacientes con nefritis lúpica membranosa, posteriormente presentan además nefritis lúpica proliferativa, con recaída de 25 a 75% y mal pronóstico a largo plazo, incluyendo enfermedad renal crónica terminal.

Al conocer las características o factores asociados a progresión de daño renal y enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica membranosa del Hospital Central, se podrá establecer una pauta de tratamiento para este grupo de pacientes.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores pronósticos de progresión de enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica membranosa?

## HIPÓTESIS

Los factores pronósticos de tasa de filtrado glomerular estimada inicial y final, así como proteinuria nefrótica basal y a los doce meses de tratamiento, se asocian a progresión de enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica membranosa.

## OBJETIVOS

- **Objetivo general:** Analizar los factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica con la tasa de filtrado glomerular estimada final o a 12 meses de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica membranosa y nefritis lúpica mixta, para comparación.
  
- **Objetivos específicos:**
  - 1.- Determinar TFG basal, proteinuria basal, TFG a 12 meses de tratamiento y proteinuria nefrótica a 12 meses de tratamiento.
  - 2.- Determinar la progresión a ERC en pacientes con NL membranosa y nefritis lúpica mixta.
  - 3.- Comparar los factores pronósticos en pacientes que desarrollaron ERC a 12 o más meses de seguimiento, con aquellos que no la desarrollaron.

- **Objetivos secundarios:**
  
- Analizar los factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular inicial.
  
- Analizar los factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica con proteinuria nefrótica inicial.
  
- Analizar los factores pronósticos de progresión a enfermedad renal crónica con proteinuria nefrótica a 12 meses de tratamiento.
  
- Determinar progresión a enfermedad renal crónica mediante TFG final o a 12 meses de tratamiento.
  
- Determinar esquema de tratamiento y asociar con progresión a enfermedad renal crónica mediante TFG final o a 12 meses de tratamiento.

## **SUJETOS Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica membranosa o con nefritis lúpica mixta, atendidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de 2017 a 2020.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes de 12-80 años de edad, con diagnóstico de nefritis lúpica membranosa o nefritis lúpica mixta, por biopsia renal de 2017 a 2020, que acuden a consulta externa de reumatología o nefrología en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Consulta externa de Nefrología y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

## TÉCNICA DE MUESTREO DE PACIENTES

No probabilístico, consecutivo, por conveniencia, definido por los criterios de selección.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### a) Criterios de inclusión

- Edad 12-80 años.
- Diagnóstico nefritis lúpica membranosa o nefritis lúpica mixta por biopsia renal, con por lo menos 12 meses de seguimiento, con adecuado apego al tratamiento.
- Seguimiento en consulta externa de Nefrología o en la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### b) Criterios de eliminación

- Cuando no se pudieran obtener las variables de interés por cualquier causa.

| <b>Dependiente</b>   |  |                         |                 |                         |
|----------------------|--|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Variable</b>      | <b>Definición operacional</b>  | <b>Valores posibles</b> | <b>Unidades</b> | <b>Tipo de variable</b> |
| TFGe final           | Tasa de filtrado glomerular estimado con fórmula CKD-EPI <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> a 12 o más meses de tratamiento | 0=no<br>1=si            | No aplica       | Dicótoma                |
| <b>Independiente</b> |  |                         |                 |                         |
| TFGe basal           | Tasa de filtrado glomerular estimado con   | 0=no<br>1=si            | No aplica       | Dicótoma                |

|   |  |                         |                 |                         |
|---|--|-------------------------|-----------------|-------------------------|
|   | fórmula CKD-EPI <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> al momento del diagnóstico de nefritis lúpica clase V  |                         |                 |                         |
| Proteinuria basal rangos nefróticos                     | Proteinuria basal medida en recolección 24 horas >3.5 g o relación albúmina-creatinina o relación proteína-creatinina urinaria > 3.5 g/g                     | 0=no<br>1=si            | No aplica       | Dicótoma                |
| Proteinuria rangos nefróticos a 12 meses de tratamiento | Proteinuria a 12 meses de tratamiento medida en recolección 24 horas >3.5 g o relación albúmina-creatinina o relación proteína-creatinina urinaria > 3.5 g/g | 0=no<br>1=si            | No aplica       | Dicótoma                |
| <b>Variables de Control (confusoras)</b>                |  |                         |                 |                         |
| <b>Variable</b>   | <b>Definición operacional</b>  | <b>Valores posibles</b> | <b>Unidades</b> | <b>Tipo de variable</b> |
| Edad  | Resultado de la resta de la fecha de inclusión al estudio menos la fecha de nacimiento, dividida entre 365 y expresada en años completos.                    | 15-80 años              | Años            | Continua                |
| Sexo  | Sexo biológico del paciente.   | 0=hombre<br>1=mujer     | No aplica       | Dicótoma                |

## **PLAN DE TRABAJO**

- 1) Se solicitó relación de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica en DAHos de 2017-2020.
- 2) Se identificaron pacientes con los criterios de inclusión y no inclusión previamente mencionados, que acuden a consulta externa de Nefrología y de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- 3) Se solicitaron expedientes a archivo.
- 4) Se recabaron datos necesarios en la base de datos. (Ver anexo)
- 5) Se analizaron datos con programa de análisis estadístico.
- 6) Se reportaron resultados.

## RECURSOS HUMANOS

**Dra. Ivette Yolanda Ruiz Leija.** Residente de Nefrología en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, tesista, encargada de la redacción del protocolo de investigación, búsqueda de pacientes, recolección y realización de base de datos, análisis de resultados, así como realización de discusión y conclusiones, todo esto en conjunto con el investigador principal, co-investigador principal y el director metodológico.

**Dr. Jaime Antonio Borjas García.** Adscrito de Nefrología, División Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, es el investigador principal y director de tesis de este proyecto de investigación. Fue el encargado, junto con la tesista, de la realización del marco teórico, selección de pacientes, recolección de datos, análisis de resultados así como realización de discusión y conclusiones.

**Dr. Carlos Abud Mendoza.** Jefe de Reumatología de la Unidad Regional Reumatología y Osteoporosis, División Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, es el co-investigador de este proyecto de investigación. Fue el encargado, junto con la tesista, de la realización del marco teórico, selección de pacientes, recolección de datos, análisis de resultados así como realización de discusión y conclusiones.

**Dr. David Herrera van Oostdam.** Maestro en ciencias, adscrito a la Unidad Regional Reumatología y Osteoporosis, División de Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Fue el director metodológico de este proyecto de investigación. Fue el encargado de la realización del análisis estadístico con los resultados obtenidos en este proyecto de investigación.



## **RECURSOS MATERIALES**

- Computadora personal
- Papelería de oficina

## **FINANCIAMIENTO**

Ninguno

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis descriptivo, las variables continuas se expresaron en medias o medianas, desviación estándar o rango intercuartílico dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresaron en proporciones o porcentajes.

Se buscó asociación entre las variables continuas de enfermedad renal crónica final definida como tasa de filtrado glomerular menor a  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  a 12 o más meses de seguimiento, con tasa de filtrado glomerular basal, proteinuria basal, tasa de filtrado glomerular a 12 meses de seguimiento y proteinuria a 12 meses de seguimiento. Se tomó una asociación estadísticamente significativa cuando se reportó un valor de p igual o menor a 0.05.

Para la búsqueda de factores asociados a remisión se realizó análisis de regresión logística, realizando dos modelos, en uno de ellos se incluyeron variables demográficas como edad, hipertensión arterial y proteinuria; en el otro modelo se evaluaron los medicamentos tanto inmunosupresores como antiproteinúricos, se estimaron las razones de momios (odd ratio) para cada una de las variables y se consideraron significativas cuando se reportaba un valor de p menor o igual a 0.05.

### **TIPO DE MUESTREO**

Se incluyó el universo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. No probabilístico, consecutivo por conveniencia.

### **CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Modelo de regresión logística con 3 variables y 2 grados de libertad cada una de ellas, total de 150-300 pacientes.

## ÉTICA

Fue una investigación sin riesgo, ya que sólo se recabó información de expedientes clínicos para conocer los factores pronósticos que pudieran asociarse al desarrollo de enfermedad renal crónica a 12 o más meses de seguimiento en pacientes con nefritis lúpica membranosa o nefritis lúpica mixta. No se realizó ninguna intervención directa o indirecta en los pacientes. No transgredió los acuerdos de la Declaración de Helsinki ni el código de Núremberg. Los pacientes fueron captados mediante el DAHos y en las agendas de consulta externa de los servicios de nefrología y reumatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Debido a que fue un estudio retrospectivo, no requirió carta de consentimiento informado ni confidencialidad.

Los datos obtenidos se manejaron con confidencialidad y se realizó una base de datos; la información obtenida sólo se distribuyó con el equipo de trabajo, con base a la ley general de salud y la ley de protección de datos personales.

Este protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de postgrado de Nefrología.

Además, se sometió a evaluación por los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

## RESULTADOS

Se revisaron 105 expedientes de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica de 2017 a 2020, de los cuales se excluyeron 66, 20 de ellos por tener diagnóstico de nefritis lúpica proliferativa y el resto debido a falta de información en cuanto a resultado de la biopsia renal, laboratorios o que no cumplieran seguimiento mínimo de 12 meses en esta institución. Finalmente se incluyeron 39 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se añadieron los datos de otros 35 pacientes provenientes de tres centros de referencia externos que colaboraron con este proyecto de investigación, con un total de 74 pacientes, con la siguiente distribución: 25 (33%) con diagnóstico de NL clase V (membranosa), 17 (23%) NL clase III + V (proliferativa focal + membranosa) y 32 (43.2%) NL clase IV + V (proliferativa global + membranosa).

Del total de pacientes, 62 ( 83.7%) son mujeres, con media de edad de 33 años (12-63), 59.5% con hipertensión arterial sistémica, 6.8% con diabetes mellitus 2 y 8.1% con diagnóstico concomitante de síndrome anticuerpo antifosfolípido (SAAF).

En la **Tabla 1**, se muestran los datos demográficos de todos los pacientes incluidos en el estudio. En la segunda columna se muestran aquellos con disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) final, es decir a 12 o más meses de seguimiento, menor a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> con fórmula CKD-EPI y en la tercera columna aquellos con TFGe final mayor a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

| <b>Variable</b>               | <b>TFG final &lt; 60<br/>mL/min/1.73m<sup>2</sup></b> | <b>TFG final &gt; 60<br/>mL/min/1.73m<sup>2</sup></b> | <b>Valor p</b> |
|-------------------------------|---|---|----------------|
| Edad                          | 33.4 (13.2)   | 33 (12.9)   | 0.89           |
| Creatinina sérica<br>inicial  | 1.5 (2.2)   | 0.8 (0.6)   | 0.0004         |
| TFG inicial                   | 53 (62)   | 99 (62)   | 0.0005         |
| Creatinina sérica<br>3 meses  | 2.2 (2.8)   | 0.8 (0.5)   | <0.0001        |
| TFG 3 meses                   | 33 (73)   | 106 (57)  | <0.0001        |
| Creatinina sérica<br>6 meses  | 1.6 (3.8)   | 0.8 (0.3)   | <0.0001        |
| TFG 6 meses                   | 39 (52)   | 103 (38)  | <0.0001        |
| Creatinina sérica<br>12 meses | 1.6 (4.9)   | 0.7 (0.3)   | <0.0001        |
| TFG 12 meses                  | 45 (59)   | 100 (37)  | <0.0001        |
| Creatinina sérica<br>24 meses | 3.8 (7.0)   | 0.8 (0.3)   | <0.0001        |
| TFG 24 meses                  | 15 (42)   | 97 (35)   | <0.0001        |
| Creatinina sérica<br>final    | 3.5 (7.2)   | 0.7 (0.3)   | <0.0001        |
| TFG final                     | 15 (45)   | 101 (33)  | <0.0001        |
| Proteinuria inicial           | 3.2 (5.8)   | 3.8 (5.1)   | 0.935          |
| Proteinuria 3<br>meses        | 2.9 (4.2)   | 2.5 (4.2)   | 0.766          |
| Proteinuria 6<br>meses        | 3.0 (3.9)   | 1.4 (2.5)   | 0.063          |

|                      |            |             |         |
|----------------------|------------|-------------|---------|
| Proteinuria 12 meses | 2.5 (2.9)  | 0.8 (1.8)   | 0.0009  |
| Proteinuria 18 meses | 1.0 (2.7)  | 0.4 (0.9)   | 0.162   |
| Proteinuria 24 meses | 1.0 (1.6)  | 0.2 (0.9)   | 0.12    |
| Proteinuria final    | 1.5 (2.2)  | 0.2 (1.1)   | 0.040   |
| NL V                 | 10 (27%)   | 15 (40.5 %) | 0.219   |
| NL III + V           | 6 (16.2%)  | 11 (29.7%)  | 0.167   |
| NL IV + V            | 21 (56.8%) | 11 (29.7%)  | 0.018   |
| HAS                  | 30 (81.1%) | 14 (37.8)   | 0.0001  |
| DM                   | 3 (8.1%)   | 2 (5.4%)    | 1.0     |
| SAAF                 | 4 (10.8%)  | 2 (5.4%)    | 0.674   |
| Remisión completa    | 7 (18.9%)  | 29 (78.4%)  | <0.0001 |
| Remisión parcial     | 8 (21.6%)  | 5 (13.5%)   | 0.359   |
| Recaída              | 3 (8.1%)   | 5 (13.5%)   | 0.71    |
| Sin respuesta        | 23 (62.2%) | 4 (10.8)    | <0.0001 |
| Metilprednisolona    | 29 (78.4%) | 27 (73%)    | 0.587   |
| Prednisona           | 37 (100%)  | 34 (91.9)   | 0.239   |
| Ácido micofenólico   | 35 (94.6%) | 31 (83.8%)  | 0.261   |
| Tacrolimus           | 18 (48.6%) | 18 (48.6%)  | 1.0     |
| Ciclofosfamida       | 24 (64.9%) | 22 (59.5%)  | 0.631   |
| Rituximab            | 19 (51.4%) | 10 (27%)    | 0.032   |
| Hidroxicloroquina    | 36 (97.3%) | 33 (89.2%)  | 0.357   |

|                                   |            |            |         |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|
| Azatioprina                       | 2 (5.4%)   | 1 (2.7%)   | 1.0     |
| Leflunomida                       | 1 (2.7%)   | 1 (2.7%)   | 1.0     |
| IECA                              | 23 (62.2%) | 21 (56.8%) | 0.635   |
| ARA2                              | 16 (43.2%) | 17 (45.9%) | 0.815   |
| Estatina                          | 32 (86.5%) | 24 (64.9%) | 0.030   |
| HD                                | 16 (43.2%) | 0          | 6.23    |
| DP                                | 4 (10.8%)  | 0          | 0.114   |
| Trasplante renal                  | 7 (18.9%)  | 0          | 0.011   |
| TFG < 60 mL/min<br>a 12 meses     | 26 (70.3%) | 4 (10.8%)  | <0.0001 |
| TFG < 60 mL/min<br>a 24 meses     | 5 (83.3%)  | 0          | 0.004   |
| Proteinuria > 0.5 g<br>a 12 meses | 29 (78.4%) | 21 (56.8%) | 0.046   |
| Proteinuria > 3.5 g<br>a 12 meses | 13 (35.1%) | 1 (2.7%)   | 0.0003  |
| Proteinuria > 0.5 g<br>final      | 23 (62.2%) | 14 (37.8%) | 0.036   |
| Proteinuria > 3.5 g<br>final      | 6 (16.2%)  | 3 (8.1%)   | 0.479   |

**Tabla 1.** Datos demográficos en base a tasa de filtrado glomerular estimada final con fórmula CKD-EPI.

En la **Tabla 2**, se muestran los datos de los pacientes de acuerdo con su clase de nefritis lúpica: mixta (III+V y IV+V) o membranosa (V).

| <b>Variable</b>            | <b>NL mixta</b> | <b>NL clase V</b> | <b>Valor p</b> |
|----------------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Edad                       | 31.8 (13.2)     | 36 (12.4)         | 0.119          |
| Creatinina sérica inicial  | 1.2 (1.3)       | 0.8 (0.7)         | 0.018          |
| TFG inicial                | 61 (64)         | 105 (78)          | 0.017          |
| Creatinina sérica 3 meses  | 1.3 (1.8)       | 0.8 (0.9)         | 0.018          |
| TFG 3 meses                | 58 (80)         | 100 (88)          | 0.014          |
| Creatinina sérica 6 meses  | 1.1 (1.2)       | 0.8 (0.7)         | 0.252          |
| TFG 6 meses                | 67 (70)         | 89 (69)           | 0.287          |
| Creatinina sérica 12 meses | 1.0 (1.5)       | 0.8 (0.7)         | 0.073          |
| TFG 12 meses               | 73 (69)         | 94 (71)           | 0.128          |
| Creatinina sérica 24 meses | 1.0 (1.7)       | 0.9 (0.8)         | 0.447          |
| TFG 24 meses               | 75 (69)         | 91 (65.5)         | 0.464          |
| Creatinina sérica final    | 1.3 (2.9)       | 0.8 (2.2)         | 0.125          |
| TFG final                  | 56 (80)         | 96 (96)           | 0.105          |
| Proteinuria inicial        | 3.8 (5.0)       | 3.2 (5.8)         | 0.575          |
| Proteinuria 3 meses        | 2.9 (3.6)       | 2.0 (4.7)         | 0.575          |
| Proteinuria 6 meses        | 2.4 (3.1)       | 1.2 (3.1)         | 0.164          |

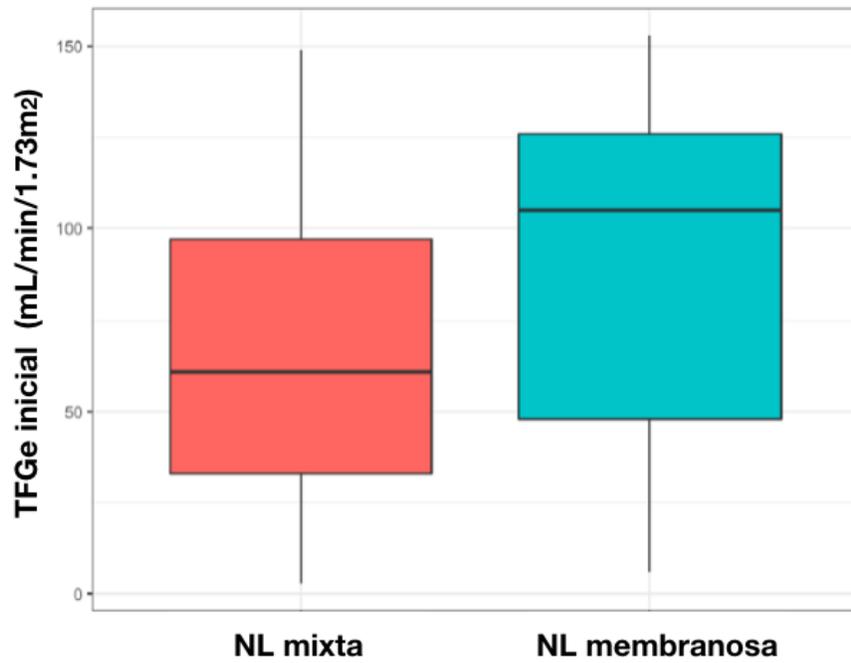
|                      |            |           |       |
|----------------------|------------|-----------|-------|
| Proteinuria 12 meses | 1.5 (2.6)  | 1.0 (3.0) | 0.71  |
| Proteinuria 18 meses | 0.7 (1.6)  | 0.5 (1.3) | 0.979 |
| Proteinuria 24 meses | 0.5 (1.1)  | 0.5 (1.2) | 0.958 |
| Proteinuria final    | 1.0 (2.1)  | 0.3 (1.3) | 0.597 |
| HAS                  | 29 (59.2%) | 15 (60%)  | 0.946 |
| DM                   | 2 (4.1%)   | 3 (12%)   | 0.328 |
| SAAF                 | 4 (8.2%)   | 2 (8%)    | 1.0   |
| Remisión completa    | 20 (40.8%) | 16 (64%)  | 0.059 |
| Remisión parcial     | 10 (20.4%) | 3 (12%)   | 0.522 |
| Recaída              | 3 (6.1%)   | 5 (20%)   | 0.11  |
| Sin respuesta        | 21 (42.9%) | 6 (24%)   | 0.11  |
| Metilprednisolona    | 40 (81.6%) | 16 (64%)  | 0.094 |
| Prednisona           | 48 (98%)   | 23 (92%)  | 0.262 |
| Ácido micofenólico   | 43 (87.8%) | 23 (92%)  | 0.708 |
| Tacrolimus           | 27 (55.1%) | 9 (36%)   | 0.119 |
| Ciclofosfamida       | 32 (65.3%) | 14 (56%)  | 0.434 |
| Rituximab            | 24 (49%)   | 5 (20%)   | 0.015 |
| Hidroxicloroquina    | 47 (95.9%) | 22 (88%)  | 0.328 |
| Azatioprina          | 0          | 3 (12%)   | 0.035 |
| Leflunomida          | 1 (2%)     | 1 (4%)    | 1.0   |
| IECA                 | 30 (61.2%) | 14 (56%)  | 0.665 |

|                                   |            |          |       |
|-----------------------------------|------------|----------|-------|
| ARA2                              | 23 (46.9%) | 10 (40%) | 0.57  |
| Estatina                          | 36 (73.5%) | 20 (80%) | 0.535 |
| HD                                | 13 (26.5%) | 3 (12%)  | 0.150 |
| DP                                | 3 (6.1%)   | 1 (4%)   | 1.0   |
| Trasplante renal                  | 5 (10.2%)  | 2 (8%)   | 1.0   |
| TFG < 60 mL/min<br>a 12 meses     | 20 (40.8%) | 10 (40%) | 0.946 |
| TFG < 60 mL/min<br>a 24 meses     | 5 (38.5%)  | NaN      | 1.0   |
| TFG < 60 mL/min<br>final          | 27 (55.1%) | 10 (40%) |       |
| Proteinuria > 0.5 g<br>a 12 meses | 35 (71.4%) | 15 (60%) | 0.32  |
| Proteinuria > 3.5 g<br>a 12 meses | 9 (18.4%)  | 5 (20%)  | 1.0   |
| Proteinuria > 0.5 g<br>final      | 27 (55.1%) | 10 (40%) | 0.219 |
| Proteinuria > 3.5 g<br>final      | 5 (10.2%)  | 4 (16%)  | 0.475 |

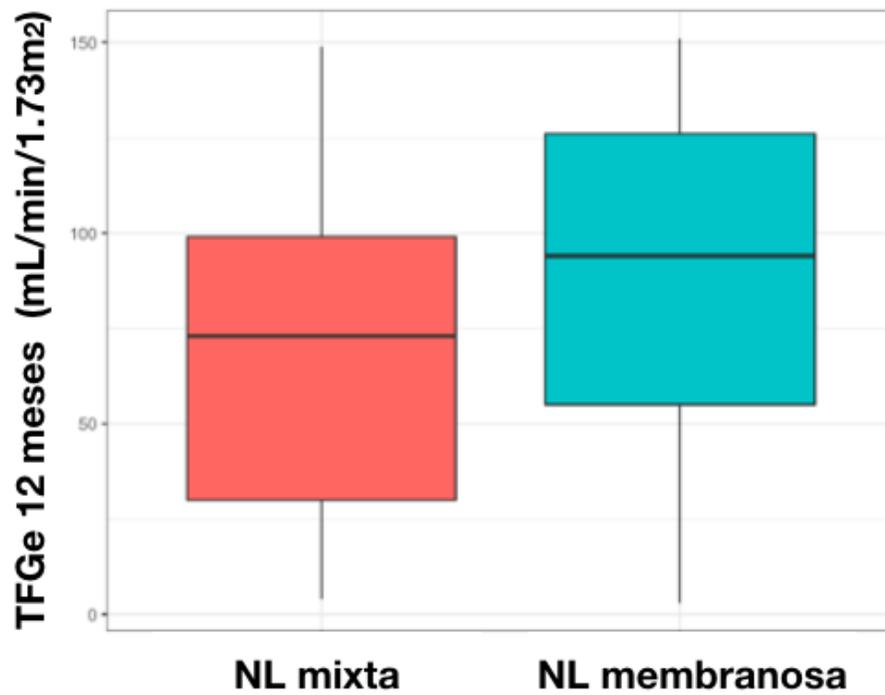
**Tabla 2.** Datos demográficos NL clase mixtas y NL clase membranosa.

En las **Figuras 1 y 2** se muestran unas gráficas de barras donde se observa la diferencia en TFGe inicial y a 12 meses de seguimiento de nefritis lúpica clase mixta (roja) y membranosa (azul), respectivamente.

**Figura 1.** TFGe inicial.

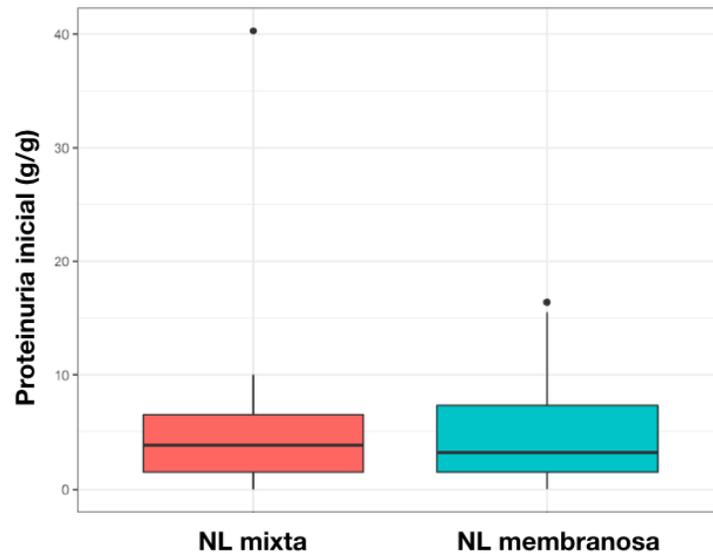


**Figura 2.** TFGe a 12 meses de seguimiento.

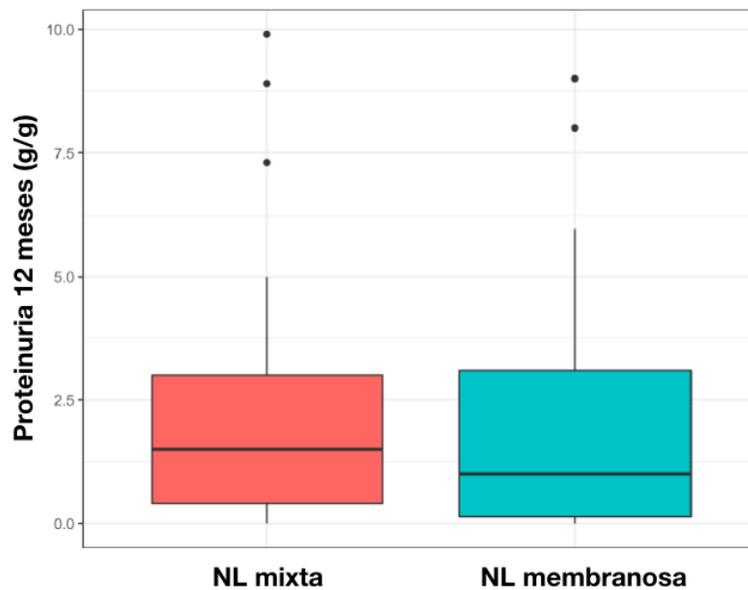


En las **Figuras 3 y 4** se se encuentran unas gráficas de barras donde se observa la diferencia en proteinuria inicial y a 12 meses de seguimiento, de nefritis lúpica clase mixta (roja) y membranosa (azul), respectivamente.

**Figura 3. Proteinuria inicial.**

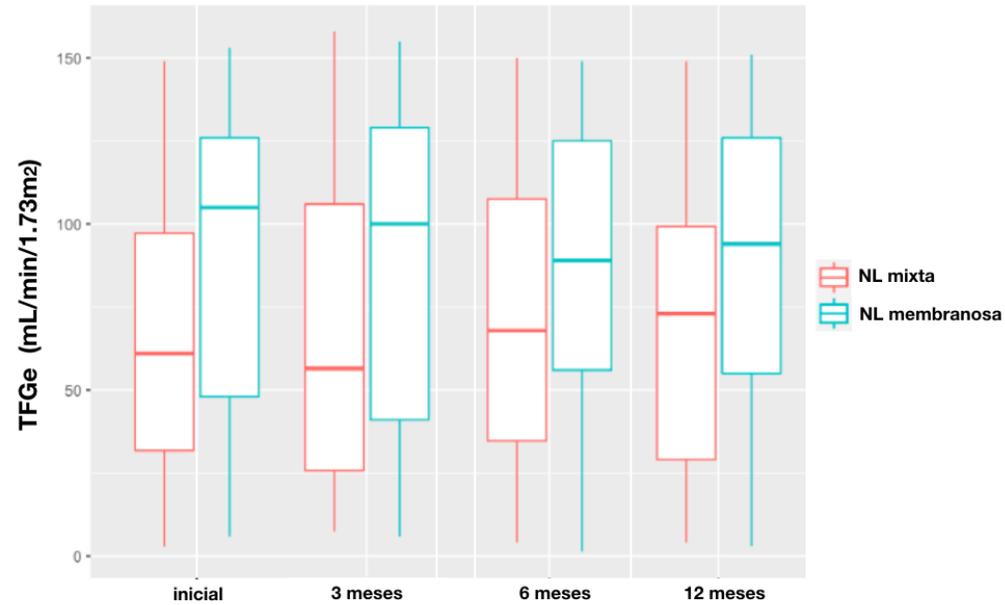


**Figura 4. Proteinuria a 12 meses de seguimiento.**



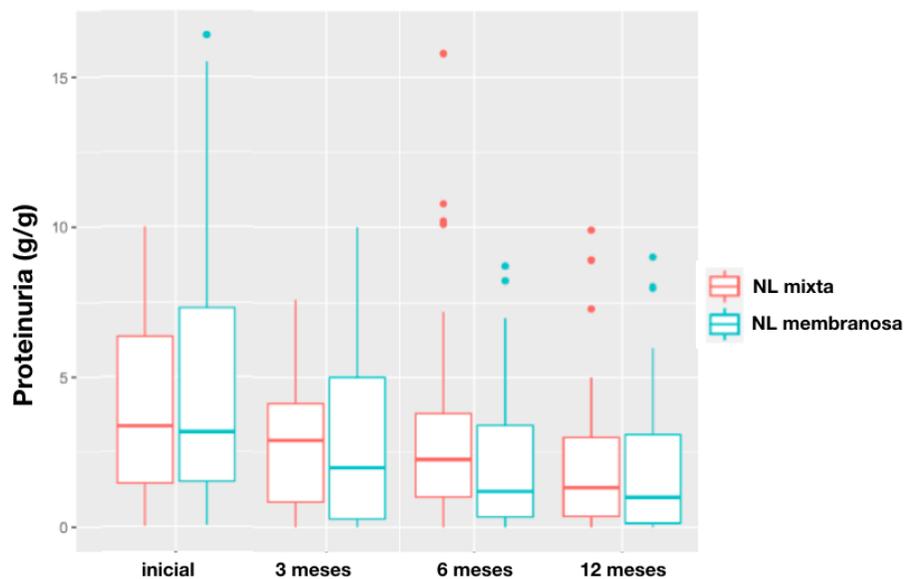
En la **Figura 5** se muestra la TFGe inicial y seguimiento a 3, 6 y 12 meses en nefritis lúpica mixta (roja) y membranosa (azul).

**Figura 5.**



En la **Figura 6** se muestra la proteinuria inicial y seguimiento a 3, 6 y 12 meses en nefritis lúpica mixta (roja) y membranosa (azul).

**Figura 6.**

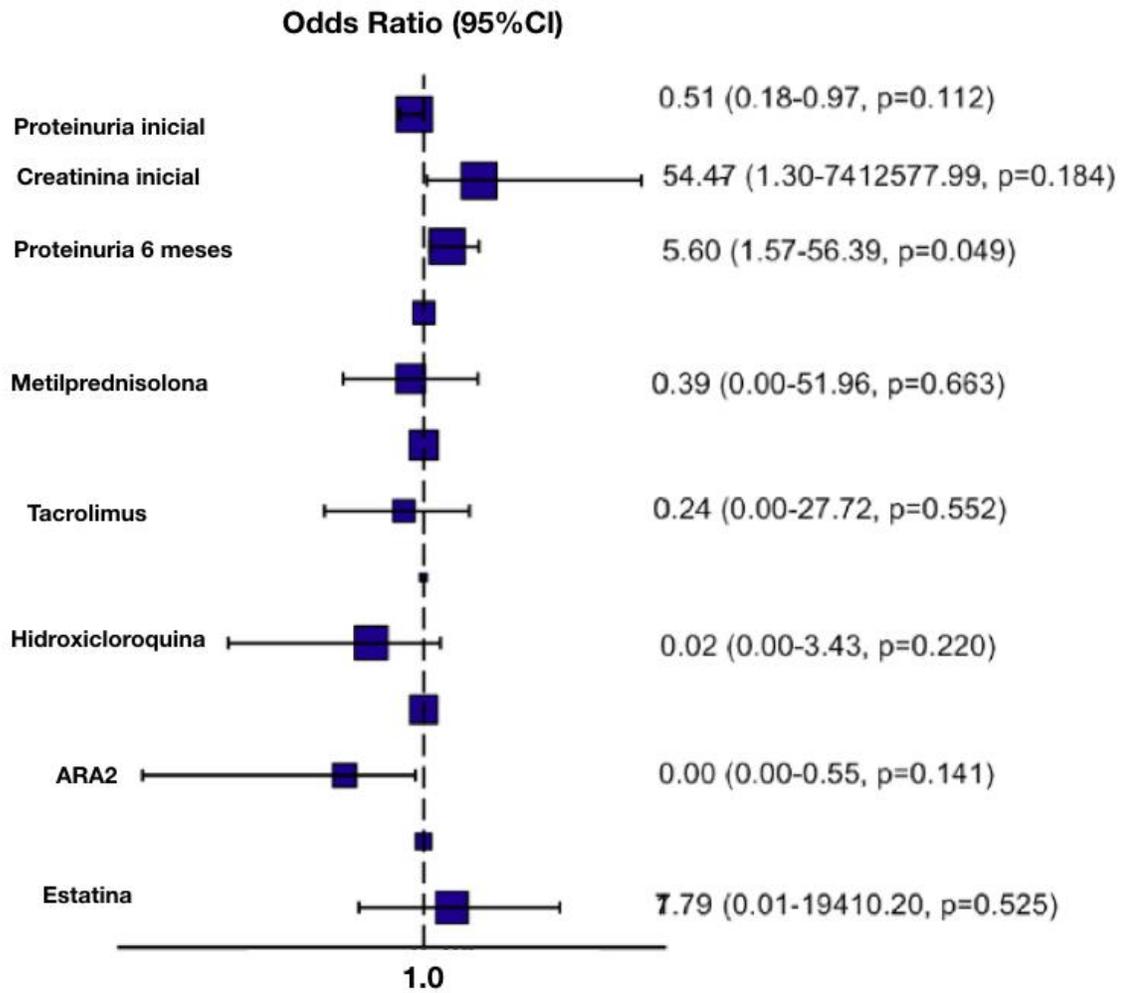


En la **Tabla 3** se muestra el análisis univariado y multivariado de factores asociados a remisión completa en nefritis lúpica membranosa.

| <b>Variable</b>        | <b>Univariado<br/>OR</b> | <b>Valor p</b> | <b>Multivariado<br/>OR</b> | <b>Valor p</b> |
|------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| Proteinuria inicial    | 1.01 (0.83-<br>1.23)     | 0.883          | 0.51 (0.18-<br>0.97)       | 0.112          |
| Creatinina inicial     | 3.56 (1.05-<br>22.99)    | 0.142          |                            |                |
| Proteinuria 6<br>meses | 1.56 (1.08-<br>2.58)     | 0.036          | 5.6 (1.57-<br>56.39)       | 0.049          |
| Metilprednisolona      | 1.20 (0.22-<br>7.40)     | 0.835          | 0.39 (0-51.96)             | 0.663          |
| Tacrolimus             | 1.76 (0.32-<br>9.88)     | 0.511          | 0.24 (0-27.7)              | 0.552          |
| Hidoxicloroquina       | 1.14 (0.09-<br>26.9)     | 0.918          | 0.02 (0-3.43)              | 0.220          |
| ARA2                   | 0.29 (0.03-<br>1.63)     | 0.185          | 0 (0-0.55)                 | 0.220          |
| Estatina               | 2.67 (0.32-<br>57.42)    | 0.417          |                            |                |

**Tabla 3.** Factores asociados a remisión completa en NL V

En la **Gráfica 7**, se muestran los resultados del análisis de razón de momios (odds ratio) para remisión completa en nefritis lúpica membranosa.



## DISCUSIÓN

A pesar de que en los últimos años ha mejorado el pronóstico en pacientes con nefritis lúpica con disminución en la tasa de mortalidad, el porcentaje de pacientes que progresan a enfermedad renal crónica, incluso a etapa terminal con requerimiento de alguna modalidad de terapia de reemplazo renal, se ha mantenido estable a pesar de mejoría e incremento en el armamento terapéutico<sup>38</sup>.

La enfermedad renal en lupus, así como eventos cardiovasculares e infecciosos, son las principales causas de muerte en este grupo de pacientes, por lo que es de vital importancia identificar prematuramente la afección renal, así como brindar tratamiento eficaz y efectivo, con la finalidad de frenar o disminuir la progresión de la enfermedad renal<sup>39,40</sup>.

El objetivo de los esquemas terapéuticos es alcanzar remisión completa, ya que como presentaron Anders HJ, et al. en 2020, cada evento de recaída, sólo alcanzar remisión parcial o incluso, no presentar respuesta al tratamiento, correlacionan directamente con pérdida más rápida de nefronas y mayor deterioro de la función renal<sup>41</sup>.

Como se ha publicado en otros estudios de investigación, a mayor creatinina sérica y menor TFGe basal, peor es el pronóstico para progresión a ERC con TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Por ejemplo, en el grupo de pacientes analizados en este estudio, la creatinina sérica basal (1.5 (2.2) vs 0.8 (0.6) mg/dL, p=0.0004) y la TFGe basal (53 (62) vs 99 (62) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p= 0.0005), independientemente de la clase de nefritis lúpica, tuvo relación directa con menor tasa de filtrado glomerular a 12 o más meses de seguimiento. Esto es bien conocido y más predominante en aquellos pacientes con clases proliferativas o mixtas, sin embargo, como se demostró en este estudio, contrario a lo esperado, los pacientes con nefritis lúpica membranosa

no tienen tan buen pronóstico; esto puede deberse a que los hispanos, predominantemente los mexicanos, tienen peor pronóstico, con mayor actividad y gravedad de la enfermedad<sup>42-45</sup>.

Contrario a lo descrito en la literatura, donde se presenta a la nefritis lúpica membranosa como una variante menos agresiva y con poca (10-20%) o nula progresión a enfermedad renal crónica<sup>11-14</sup>, en los resultados obtenidos en este estudio, se observó que a pesar de contar con mayor TFGe inicial (61 vs 105 mL/min/1.73m<sup>2</sup> p=0.017) en el grupo de pacientes con nefritis lúpica membranosa, y a pesar de que a 12 o más meses de seguimiento la TFGe se mantuvo discretamente en la misma proporción (56 vs 96 mL/min/1.73m<sup>2</sup> p=0.105), sin p estadísticamente significativa, al comparar el porcentaje de pacientes con NL mixta vs NL membranosa con TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> a 12 meses de seguimiento, fue similar: 40.8% en el grupo de NL mixta vs 40% en el grupo de NL membranosa (p=0.946), sin p estadísticamente significativa. Sin embargo, la importancia de los datos presentados tiene relevancia en el tenor de que contrario a lo reportado en la literatura, los pacientes con NL membranosa de raza hispana, no tienen tan buen pronóstico como se espera y un alto porcentaje presenta deterioro de la TFGe. Ya estableciendo el porcentaje de pacientes a 12 o más meses de seguimiento, destaca que 55.1% del grupo de NL mixta y 40% del grupo de NL membranosa, se mantiene con deterioro de la función renal con TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

En cuanto a la proteinuria, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, ni en proteinuria basal ni a seguimiento a 3, 6, 12 o 24 meses. Aunque es evidente que aquellos pacientes, en ambos grupos, con niveles de proteinuria más elevados, se asocia a menor tasa de filtrado glomerular (p=0.0009).

La mayoría de los pacientes con NL membranosa, recibieron tratamiento con ácido micofenólico, a pesar de que sólo 12 pacientes de 25, cumplieron con el criterio de

proteinuria en rangos nefróticos o síndrome nefrótico, para inicio de terapia inmunosupresora de acuerdo con la Guía KDIGO 2021<sup>15</sup>; la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con ácido micofenólico (92%) o azatioprina (12%), así como adición de otros medicamentos como tacrolimus (36%) e incluso ciclofosfamida (56%), este último principalmente en aquellos pacientes con mayor deterioro de la función renal o proteinuria en rangos nefróticos. El uso de este medicamento ya ha demostrado ser efectivo para alcanzar remisión completa en pacientes con nefritis lúpica membranosa con proteinuria en rangos nefróticos<sup>20,46</sup>.

A su vez, la mayoría de los pacientes tuvieron bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA 56%, ARA2 40%), así como tratamiento con hidroxicloroquina (88%) y estatina (80%). A pesar de ello, sólo dos tercios de los pacientes con NL membranosa tuvieron remisión completa, que si bien, fue un porcentaje mayor (64% vs 40.8% p=0.059) en comparación con los pacientes con NL mixta, el resto de los pacientes tuvieron remisión parcial en 12%, recaída en 20% e incluso 24% no tuvieron respuesta a tratamiento. Es importante destacar que 40% de los pacientes tuvieron deterioro de la TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> a seguimiento a 12 o más meses.

Por otra parte, es importante mencionar que 3 pacientes tuvieron posteriormente adición de nefritis lúpica proliferativa (clase IV), a los 7, 3 y 1 año posterior a la biopsia inicial con NL membranosa, respectivamente. Y otras dos pacientes con NL membranosa que se incluyeron en este estudio, tenían antecedente de biopsia previa con NL mixta (IV + V) o proliferativa (IV), 10 y 8 años previos, respectivamente; pero sólo 1 de ellas se encontró con deterioro de la función renal (TFGe inicial 105 vs 37 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) al momento del diagnóstico de NL clase V.

Se intentó buscar algún factor asociado a remisión completa en los pacientes con NL membranosa, sin embargo, ninguna de las variables del análisis univariado o

multivariado, tales como proteinuria o creatinina sérica inicial, proteinuria a 6 meses de seguimiento, tratamiento como metilprednisolona, tacrolimus, hidroxiclороquina, bloqueo del sistema renina angiotensina o uso de estatina, fueron significativos. Tal vez se puede asociar menor proteinuria inicial como factor de buen pronóstico, pero aún así ninguna de las variables tuvo repercusión estadísticamente significativa. Mucho puede deberse a que es un grupo de estudio pequeño, por lo que se requiere análisis de más pacientes para confirmar este dato.

Es importante destacar que los pacientes con nefritis lúpica membranosa en la población estudiada, tuvieron mayor porcentaje de progresión a enfermedad renal crónica, en comparación con lo reportado en la literatura; esto a pesar de iniciar tratamiento inmunosupresor concomitantemente a terapia antiproteinúrica, aún en pacientes que no cumplían con criterios de síndrome nefrótico o proteinuria nefrótica. Sería importante valorar la realización de biopsias de protocolo en este grupo de pacientes, sobretudo en aquellos con menor TFGe inicial así como aquellos que no presenten respuesta al tratamiento, sólo tengan remisión parcial o tengan recaídas; en parte para valorar progresión de patrón membranoso y descartar que no haya adición de patrón proliferativo.

## LIMITACIONES

- 1) Tamaño de muestra pequeño.
- 2) Seguimiento corto.
- 3) No hay análisis de actividad y cronicidad basal de la clases proliferativas.
- 4) No se realizaron biopsias de seguimiento por protocolo, particularmente en aquellos con TFG  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y/o persistencia de proteinuria.

## NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

- 1) Aumentar el número de muestra.
- 2) Mayor tiempo de seguimiento.
- 3) Invitar a más centros de referencia.
- 4) Tratamiento más intenso.
- 5) Invitar a terapia combinada desde el inicio.

## CONCLUSIONES

Los pacientes hispanos con nefritis lúpica tienen mayor progresión a enfermedad renal crónica con menor respuesta a tratamiento en comparación con población caucásica; en este grupo de estudio, aquellos con nefritis lúpica membranosa, presentaron mayor deterioro de la función renal a 12 o más meses de seguimiento en comparación con lo reportado en la literatura. Es conveniente iniciar terapia inmunosupresora así como bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona y el resto de terapia antiproteinúrica, independientemente del grado de proteinuria, ya que a pesar de tratamiento presentan desenlaces adversos en cuanto a progresión de enfermedad renal crónica, con mayor tasa de recaídas, remisión parcial y sin respuesta a tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 736-745.
2. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. En: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. 1ra edición. Londres: BMJ Publishing Group Ltd; 2012. 476-505.
3. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019; 393: 2344-2358.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1151-1159.
5. Xibillé-Friedmanna D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Javier Aceves F, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2019; 15: 3–20.
6. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 1945-1961.
7. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 825-835.
8. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76: 265-281.

9. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci.* 2013; 346: 319-323.
10. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, Transplantation, and Dialysis in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol.* 2015; 35: 500-508.
11. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 212-220.
12. Bermell Serrano JC. Nefropatía lúpica membranosa. *Med Clin (Barc).* 2007; 129: 228-235.
13. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1771-1778.
14. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009; 18: 1091-1095.
15. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. Vol 100; Issue 4S.
16. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 797-808.
17. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 713-723.
18. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 18-26.
19. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for

Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(12): 3671-3678.

20. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 901-911.

21. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 152- 160.

22. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2219-2228.

23. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103-1112.

24. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 2219-2227.

25. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15: 366-370.

26. Borba EF, Guedes LK, Christmann RB, Figueiredo CP, Gonçalves CR, Bonfá E. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 1078-1083.

27. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 30-36.

28. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, Nadasdy T, Nadasdy G, Pesavento TE, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 66: 2411-2415.
29. Tse KC, Lam MF, Tang SC, Tang CS, Chan TM. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus.* 2007; 16: 46-51.
30. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 235-244.
31. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 1678-1681.
32. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17: 352-357.
33. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, et al.; Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7429.
34. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 1280-1286.
35. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Chan TM. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 2232-2237.

36. Prasad N, Kurian J, Agarwal V, Bhadauria D, Behera M, Yacha M, et al. Long-term outcomes of lupus nephritis treated with regimens based on cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2020; 29: 845-853.
37. Karasawa K, Uchida K, Takabe T, Moriyama T, Nitta K. Recent Advances in Treatment Strategies for Lupus Nephritis. *Contrib Nephrol*. 2018; 195: 42-50.
38. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(Suppl5): v39-v51.
39. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016; 55: 252–262.
40. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006; 119: 700–706.
41. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 23;6(1):7.
42. Bastian HM, Roseman JM, McGwin GJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002; 11: 152–60.
43. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. 2005; 14: 25–30.
44. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical–histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1318–1325.
45. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, et al. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol*. 2013; 38: 253–66.
46. Rovin BH. Glomerular disease: lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 492–494.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

|                   |  |                          |  |
|-------------------|--|--------------------------|--|
| <b>Registro</b>   |  | <b>Remisión completa</b> |  |
| <b>Mujer</b>      |  | <b>Remisión parcial</b>  |  |
| <b>Edad</b>       |  | <b>Recaída</b>           |  |
| <b>NL V</b>       |  | <b>Sin respuesta</b>     |  |
| <b>NL III + V</b> |  | <b>IA</b>                |  |
| <b>NL IV+V</b>    |  | <b>IC</b>                |  |
| <b>HAS</b>        |  | <b>MPD</b>               |  |
| <b>DM</b>         |  | <b>Prednisona</b>        |  |
| <b>SAAF</b>       |  | <b>MMF</b>               |  |
| <b>Cr i</b>       |  | <b>Tacrolimus</b>        |  |
| <b>TFG i</b>      |  | <b>Ciclofosfamida</b>    |  |
| <b>Cr 3m</b>      |  | <b>Rituximab</b>         |  |
| <b>TFG 3m</b>     |  | <b>Hidroxicloroquina</b> |  |
| <b>Cr 6m</b>      |  | <b>Azatioprina</b>       |  |
| <b>TFG 6m</b>     |  | <b>Leflunomida</b>       |  |
| <b>Cr 12m</b>     |  | <b>IECA</b>              |  |
| <b>TFG 12m</b>    |  |                          |  |

|                 |  |                   |  |
|-----------------|--|-------------------|--|
| <b>Cr 18m</b>   |  | <b>ARA2</b>       |  |
| <b>TFG 18m</b>  |  | <b>Estatina</b>   |  |
| <b>Cr 24m</b>   |  | <b>HD</b>         |  |
| <b>TFG 24m</b>  |  | <b>DP</b>         |  |
| <b>Cr F</b>     |  | <b>Trasplante</b> |  |
| <b>TFG F</b>    |  | <b>ERC 12</b>     |  |
| <b>Prot i</b>   |  | <b>ERC 24</b>     |  |
| <b>Prot 3m</b>  |  | <b>ERC T</b>      |  |
| <b>Prot 6m</b>  |  | <b>P 12 0.5 g</b> |  |
| <b>Prot 12m</b> |  | <b>P 12 3.5 g</b> |  |
| <b>Prot 18m</b> |  | <b>PF 0.5 g</b>   |  |
| <b>Prot 24m</b> |  | <b>PF 3.5 g</b>   |  |
| <b>Prot FRC</b> |  |                   |  |

