



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
REUMATOLOGÍA:

“Permanencia de terapia de reemplazo renal en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica y glomerulonefritis rápidamente progresiva”

Dra. Lesly Rocío de Jesús Avilés Ramírez

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Carlos Abud Mendoza

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

Febrero 2023

Permanencia de terapia de reemplazo renal en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica y glomerulonefritis rápidamente progresiva por Lesly Rocío De Jesús Avilés Ramírez se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Lesly Rocío de Jesús Avilés Ramírez
No. de CVU 830501 del CONACYT; ORCID 000-0002-6142-0514

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Carlos Abud Mendoza
No. de CVU del CONACYT; 111397 ORCID: 0000-0002-3749-5831

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam
No. de CVU del CONACYT; 284188 ORCID: 0000-0002-7313-8022

SINODALES

Enrique Cuevas Orta
Presidente

Georgina Aguilera B. Pickens
Sinodal

Eva Nina Santillán Guerrero
Sinodal

Ma. De Lourdes Baranda Cándido
Sinodal suplente

Febrero 2023



Resumen.

Introducción: La nefritis lúpica afecta alrededor del 20 al 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, en quienes representa un factor de mayor morbi-mortalidad. Entre población latina-americana las formas de presentación son más graves y con mayor riesgo de progresión a daño renal. En México, no existen estudios que caractericen los resultados clínicos de pacientes con lupus y glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Objetivos: Determinar la frecuencia del requerimiento de terapia de reemplazo renal permanente en pacientes con nefritis lúpica, con y sin glomérulo nefritis rápidamente progresiva (GNRP) después del diagnóstico. Como objetivos secundarios, describir las diferencias clínicas y de laboratorio, actividad de la enfermedad y diferencias histológicas renales.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo analítico de pacientes con nefritis lúpica que requirieron internamiento por lesión renal aguda entre Julio de 2019 y septiembre de 2022, quienes contaron con biopsia renal durante la hospitalización. Se dividieron en dos grupos según la presencia o no de proliferación extracapilar >10% (GNRP). Se realizó un análisis descriptivo de las diferencias clínicas, de laboratorio e histología renal y se determinaron diferencias significativas. Identificamos el porcentaje de pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal (TRR) permanente a partir del internamiento en cada grupo. Calculamos el tamaño de muestra según la proporción esperada del evento (GNRP): 10-30% y estimamos un IC del 95% con margen de error del 5%. Con una corrección para población finita, obtuvimos el número esperado de entre 36 a 42 pacientes.

Resultados: De 310 internamientos, 50 (16.1%) cumplieron criterios de inclusión. Veinticinco con GNRP y 25 NL sin GNRP. Edad media de 35 años. En 40% con GNRP se registró el evento como primer internamiento asociado a LES (p 0.76).

Entre las características con diferencia estadísticamente significativa destacaron: el nivel de creatinina (3.2 vs 4.3 mg/dL [p >0.001) y grado de proteinuria (4524 vs 1978 mg/g [p 0.01]) entre pacientes con GNRP y sin ella, respectivamente. Tras una media de seguimiento de 12 meses, se registró mayor requerimiento de TRR permanente en el seguimiento de pt con GNRP (52 vs 36%, p 0.25) aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia entre el porcentaje de defunciones registradas en ambos grupos (24% vs 28%, p 0.74).

Conclusiones: Este pequeño estudio retrospectivo de pacientes mexicanos en un solo centro, demostró que el nivel de creatinina y proteinuria fueron de mayor grado en pacientes con GNRP. No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con TRR permanente ni defunciones entre ambos grupos, sin embargo, destaca que las tasas de estos desenlaces fueron mucho mayores, comparadas con lo descrito en la literatura en otros grupos poblacionales.

Palabras Clave: nefritis lúpica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, lupus eritematoso sistémico, terapia de reemplazo renal, diálisis, hemodiálisis.

Índice

	Pág.
Resumen	1
Índice	3
Lista de cuadros	4
Lista de figuras.....	5
Lista de abreviaturas.....	6
Lista de definiciones.....	7
Agradecimientos.....	9
Antecedentes	10
Justificación.....	16
Pregunta de Investigación	17
Hipótesis	18
Objetivos	18
Métodos	19
Análisis estadístico	26
Ética	26
Resultados	27
Discusión	33
Limitaciones	36
Conclusiones.....	37
Bibliografía	38
Anexo 1	42

Lista de tablas

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio.....	Pág. 28
--	--------------------

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Clases de nefritis lúpica	29
Figura 2. TRR transitoria, permanente y defunciones	30

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

BAFF: Factor activador de células B.

CYC: Ciclofosfamida.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

DNAsas: Enzima degradadora de ácido desoxirribonucleico.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos.

GMN: Glomerulonefritis.

GMRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

IFN-1: Interferón tipo 1.

IL-1: Interleucina 1.

IL-17: Interleucina 17.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MMF: Ac. micofenólico.

MPD: Metilprednisolona.

NL: Nefritis lúpica.

RNA: Ácido ribonucleico.

RNP-U1: Anticuerpos antiribonucleoproteína nuclear U1.

RTX: Rituximab

SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad en lupus eritematoso sistémico.

TAC: Tacrolimus

TFG: Tasa de filtración glomerular.

TFG β : Factor de crecimiento transformador β .

Th-1: Linfocitos T cooperadores tipo 1.

Th-17: Linfocitos T cooperadores tipo 17.

ThF: Linfocitos T foliculares.

TLR7: Receptor tipo Toll 7.

TNF α : Factor de necrosis tumoral α .

LISTA DE DEFINICIONES

BAKN1: Gen humano que codifica proteínas ubicado en el cromosoma 4 4q24. Proteína adaptadora que une las proteínas de la familia SCR con canales de calcio en el LB.

BLK: Gen que codifica la proteína tirosina-cinasa BLK, también conocida como quinasa de linfocitos B, es una tirosina quinasa no receptora que en humanos está codificada.

CSK: Gen que codifica tirosina-cinasa CSK también conocida como quinasa Src C-terminal, enzima que, en humanos, fosforila residuos de tirosina ubicados en el extremo C-terminal de las quinasas de la familia Src (SFK).

Enfermedad renal crónica terminal: Estadio final de la insuficiencia renal crónica; se caracteriza por daño renal irreversible grave (según la medida del nivel de proteinuria) y la reducción de la tasa de filtración glomerular a menos de 15 ml por minuto. Estos pacientes generalmente requieren hemodiálisis o trasplante de riñón.

Hipocomplementemia: Nivel sérico de las fracciones C3 y/o C4 de complemento por debajo del límite inferior normal establecido por el laboratorio de análisis clínico.

Lupus eritematoso sistémico: Trastorno multisistémico crónico, recidivante, inflamatorio y a menudo febril del tejido conectivo, que se caracteriza principalmente por la participación de la piel, articulaciones, riñones, y membranas serosas. Es de etiología desconocida, pero se piensa que representa un fallo de los mecanismos que regulan al sistema autoinmune. La enfermedad se caracteriza por amplia gama de disfunciones sistémicas, eritrosedimentación acelerada y la formación de células LE en la sangre o médula ósea.

Nefritis lúpica: Glomerulonefritis asociada con la enfermedad autoinmune lupus eritematoso sistémico. Se clasifica histológicamente en 6 clases: clase I - glomérulos normales; clase II - alteraciones mesangiales puras; clase III - glomerulonefritis focal y

segmentario; clase IV - glomerulonefritis difusa; clase V - glomerulonefritis membranosa difusa; y clase VI - glomerulonefritis esclerosante avanzada.

Nefritis lúpica silente: Nefritis lúpica sin afección clínica ni de laboratorio a excepción de la presencia de cambios histológicos en la biopsia renal.

Terapia de reemplazo renal permanente: Requerimiento de terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) por al menos tres meses sin recuperación de la función durante el seguimiento.

Terapia de reemplazo renal transitoria: Requerimiento de terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) de forma transitoria durante el internamiento, con recuperación parcial o completa de la función renal en los siguientes 3 meses.

Agradecimientos.

A mi madre, que me acompaña con sus oraciones a donde quiera que vaya y hacia cualquier nueva meta que aparezca en mi camino.

Mi pequeña hermana, que a pesar de las dificultades siempre está de pie. Eres mi inspiración y fortaleza mas grande.

Mis maestros, Dr. Carlos Abud Mendoza, Dr. David Herrera Van Oostdam, que me acompañaron e inspiraron durante toda mi formación. Ejemplos de gran esfuerzo, dedicación y entrega.

Antecedentes.

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más frecuentes en lupus eritematoso sistémico (LES); afecta aproximadamente al 40% de los casos y representa un factor de mayor morbi-mortalidad; hasta 10% de los pacientes desarrollarán enfermedad renal crónica en estadio terminal (ERCT).¹ Estudios demuestran que los pacientes que alcanzan respuesta clínica completa con el tratamiento para NL, tienen una supervivencia del 92% a 10 años, comparada con el 43% en respuesta parcial y 13% en no respondedores, lo que confirma la trascendencia del diagnóstico.²

Análisis recientes demuestran que la presentación clínica en población hispana es de mayor gravedad y con peor evolución que en otros grupos poblacionales. Como se describió en un estudio de cohorte mexicano que incluyó 440 pacientes con NL del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; a quienes dieron seguimiento por más de 6 años. En este estudio se documentó una tasa de recaída renal del 30% a 3 años y del 50% a 5 años, incluso después de alcanzar la remisión parcial o completa.³ Otro estudio publicado en 2020 con datos del Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología, comparó las características clínicas, severidad, actividad, daño y mortalidad entre pacientes caucásicos y latinoamericanos. Entre más de tres mil pacientes en donde el 5% era población latina, se demostró mayor actividad y gravedad de la enfermedad, así como mayor mortalidad entre este último grupo. Hubo mayor frecuencia de nefritis lúpica con una diferencia del 15% y también peores desenlaces.⁴

Fisiopatología de la nefritis lúpica: Hasta la fecha se han descubierto múltiples factores genéticos y ambientales que participan en el desarrollo de la enfermedad. La presencia de ciertos polimorfismos genéticos y la activación de receptores tipo Toll y sensores de ácidos nucleicos en el citoplasma celular a través de la liberación de cromatina endógena o DNA microbiano, induce la hiperactividad del sistema inmune como es característico de LES.⁵

Entre el amplio abanico de genes implicados en las alteraciones que inducen la formación de autoanticuerpos se incluyen genes codificantes de proteínas que se involucran en el aclaramiento de ácidos nucleicos (DNAsas), RNA y otros componentes celulares. Su función es relevante al impedir la acumulación de material genético o celular inmunogénico libre.⁶ Estos componentes no solo desencadenan inmunidad innata, también inducen la proliferación de células B reactivas a cromatina.⁷ Adicionalmente, estos efectos promueven marcadores de señalización inmune como IFN-1. Frecuentemente se observa un incremento en la proliferación de neutrófilos en sangre periférica y junto a una respuesta innata incrementada, se conoce el papel trascendente de los linfocitos T y B.⁸

Las células B productoras de anticuerpos permanecen constantemente activadas tanto por la respuesta hacia la cromatina endógena libre, como por la presencia de polimorfismos en varios genes (BAKN1, BLK, CSK, LYN, TLR7, entre otros).⁹ También se ha descrito la activación excesiva del factor activador de células B (BAFF) como un potencial inductor de la producción de anticuerpos. Por otra parte, las células T participan en la producción de citocinas que dirigen la actividad sistémica y el daño renal. En particular, dos subpoblaciones (Th-17 y ThF) que son activadoras de células B en centros germinales, juegan un papel clave en la patogénesis.¹⁰ Todos estos mecanismos inducen la producción de mediadores solubles como citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (IFN-1, BAFF e IL-17).^{11,12} La producción de autoanticuerpos correlaciona incluso con diversos fenotipos de presentación de NL.¹³ Por ejemplo, la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos es predominante en pacientes con hiper celularidad extra-capilar y formación de medias lunas; anti RNP-U1, α -enolasa y anexina 1, se relacionan a clases proliferativas^{14,15}.

Algunos auto-anticuerpos se dirigen contra proteínas involucradas en el aclaramiento de material nuclear extracelular, como pentraxina 3, y pueden participar en la exacerbación de LES y NL.¹⁶ La formación de inmunocomplejos, activación local de complemento y el reclutamiento de leucocitos que incrementa la señalización de citocinas en el tejido renal, establece el daño glomerular y túbulo-intersticial.

Cuadro clínico: El espectro de manifestaciones clínicas en NL es amplio, e incluye desde nefritis silente, hasta alteraciones en el sedimento urinario, proteinuria, deterioro progresivo y crónico de la tasa de filtración glomerular (TFG) y manifestaciones relacionadas a su reducción.¹⁷ Un menor porcentaje de pacientes puede concurrir con deterioro abrupto de la función renal considerado como glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Esta progresión súbita, según el tiempo de retraso en el diagnóstico, puede manifestarse con las características propias de la reducción del filtrado glomerular, que incluyen hiperkalemia, síndrome urémico o acidosis metabólica lo que implica requerimiento temporal o permanente de terapia de reemplazo renal.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva: Por su parte la GNRP es un síndrome renal no específico de NL y forma parte de la expresión clínica de algunos otros tipos de glomerulopatía primaria como nefropatía por IgA, GMN asociada a vasculitis ANCA, enfermedad por anticuerpos contra membrana basal, entre otras.¹⁸ La definición estricta no ha sido bien estandarizada y mientras algunos autores le consideran un término puramente clínico con deterioro rápido de la función renal; también se le reconoce por sus componentes histológicos que incluyen la formación de medias lunas celulares (hipercelularidad extracapilar) en la biopsia renal. Tanto la temporalidad como el porcentaje de *proliferación* extracapilar de igual forma, no están bien establecidos y se estipula que el tiempo definitorio implica el incremento de la creatinina sérica en semanas o meses, acompañado de la formación de medias lunas celulares entre 10 y 50% de los glomérulos evaluados por biopsia renal. Además, alguna bibliografía agrega al síndrome la positividad del sedimento urinario para eritrocitos dismórficos o acantocitos sugerentes de daño glomerular, cilindros eritrocitarios y proteinuria >500mg/dL.^{19,20}

La gravedad de la enfermedad se relaciona con el tipo de proceso inmunológico subyacente y con el grado de formación de medias lunas. Los pacientes con medias lunas completas o circunferenciales en más del 80% de los glomérulos suelen desarrollar lesión renal grave que no responde a tratamiento.²¹

En cambio, los pacientes con medias lunas en menos del 50% del total de glomérulos, suelen tener un curso más indolente. La formación de medias lunas representa una respuesta inespecífica a la lesión de la pared capilar glomerular en la que se producen rupturas focales o discontinuidad del endotelio y que genera movimiento de productos plasmáticos como fibrinógeno y células inflamatorias hacia el espacio de Bowman. El depósito de macrófagos, células Th1 y Th17 con la formación de fibrina induce citocinas inflamatorias (IL1, TNF α , factores procoagulantes y fibrinolíticos) que conforman estas estructuras.²¹ Las semilunas se pueden observar en cualquier forma de enfermedad glomerular inflamatoria con daño severo de la pared capilar. Las fases tempranas con inflamación activa frecuentemente son seguidas del desarrollo de medias lunas fibrocelulares y fibrosas, regularmente no reversibles. El depósito de colágeno en fases más tardías, se da lugar a partir de la estimulación de fibroblastos inducida por factores de crecimiento (FGF y TFG β).²²

De manera general, se pueden describir 3 tipos distintos de lesión rápidamente progresiva según el origen fisiopatológico, entre ellos se incluyen la GNRP por inmunocomplejos, GNRP pauci-inmune y GNRP por anticuerpos contra membrana basal glomerular. La nefritis lúpica pertenece al primer subgrupo y por prevalencia es la causa más comúnmente descrita entre niños y adultos.²² Esta forma de presentación de NL se ha descrito en porcentajes variables dentro de diferentes grupos étnicos, en donde alcanza hasta un 30% de los casos. Sin embargo, la caracterización histológica de medias lunas celulares es menor y se identifica en menos del 7 al 10% de las biopsias renales.²⁴

Tanto la forma abrupta de presentación como los cambios histológicos de la GNRP se han descrito como factores de riesgo independientes para una expresión clínica más grave, con puntajes más altos de actividad, mayor grado de afectación sistémica, daño residual, requerimiento de terapia sustitutiva renal y menor supervivencia.^{25,26,27}

Enfermedad renal en estadio V y terapia de reemplazo renal en pacientes con GNRP y NL: la progresión a enfermedad renal terminal (ERCT) es uno de los objetivos de mayor interés a tratar en los distintos fenotipos de presentación de la nefritis lúpica. La necesidad de trasplante renal o terapia sustitutiva conllevan por sí mismas mayor morbimortalidad. La proporción general de pacientes con LES que desarrollan enfermedad renal terminal incrementa con el tiempo a partir del diagnóstico. Las revisiones más recientes sobre estos resultados demuestran incidencia acumulada de ERCT de 3-11% en los primeros 5 años, 6-19% a 10 años y del 19 a 25%, tras 15 años a partir del diagnóstico. Entre los factores de riesgo mayormente descritos se encuentran: raza negra, nivel de creatinina inicial mayor de 1.5 mg/dL, hipocomplementemia, NL de clases proliferativas, alto índice de cronicidad, hipertensión arterial, edad avanzada y sexo masculino.²⁸

A pesar de la evidencia descrita sobre la agresividad clínica de la GNRP en contexto de nefritis lúpica, existen pocos estudios que describan su asociación con la progresión del daño renal y la necesidad de terapia de reemplazo renal a largo plazo. En un estudio retrospectivo realizado por Chen y colaboradores se analizaron los resultados de 100 pacientes con NL y GNRP comparada con 200 pacientes con NL sin GNRP. El 100% de los pacientes en ambos grupos presentaron GMN de clase proliferativa. Tras una media de seguimiento de 4 años, los pacientes con GNRP tuvieron una tasa de mortalidad del 10.8 vs 3.6 %, enfermedad renal crónica en 28.9 vs 3.2% y progresión a ERCT de 36.1 vs 10.8% ($p > 0.001$).²⁴ En un estudio previo publicado en 2009 con 94 pacientes identificados con NL y GN con medias lunas, se describió una progresión a ERCT en 5% de los casos tras un seguimiento a 8 años y una mortalidad asociada a daño renal del 5.3%. Cabe señalar que, en ambos estudios, se describe el uso de las modalidades terapéuticas establecidas en la actualidad como parte del manejo inicial para la terapia de inducción en nefritis lúpica y GNRP. Las diferencias entre el pronóstico renal y la respuesta terapéutica entre pacientes con GNRP no están bien esclarecidas.²⁰

Con lo anterior, contar con estudios descriptivos y de análisis de desenlaces en estos pacientes en la población mexicana, permitirá establecer diferencias poblacionales, ajustar estrategias de tratamiento y detección de manera oportuna.

Justificación.

La nefritis lúpica afecta aproximadamente al 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico e implica mayor morbimortalidad. Las formas de presentación son heterogéneas y dentro de estas la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se distingue, entre otros grupos raciales, por mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica en estadio terminal (ERCT) y necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR). Comparada con otros grupos étnicos, la población latinoamericana tiene mayor morbilidad relacionada a lupus, mayor grado de actividad, frecuencia de recaídas y grado de afección sistémica. En nuestro país no existen estudios clínicos que evalúen los desenlaces de pacientes que ingresan con deterioro rápidamente progresivo de la función renal en lupus. La caracterización histológica juega un papel importante en el pronóstico y se ha descrito que la identificación de proliferación extracapilar mayor del 10% en la biopsia, tiene implicaciones importantes en la severidad de la expresión clínica.

Desde 2019 a la fecha se han registrado más de 300 hospitalizaciones por lupus en nuestra institución, de estos el 31% ingresaron con algún grado de daño renal (reducción de la tasa de filtración glomerular, hematuria y/o proteinuria). El 50% de estos pacientes ingresan con sospecha de GNRP, excediendo a la prevalencia descrita en estudios en otros grupos poblacionales, por lo que resulta de gran interés conocer las diferencias de progresión a ERCT y el requerimiento de TRR permanente entre pacientes con GNRP y los que no. Esto podría tener implicaciones clínicas importantes en cuanto al manejo terapéutico y pronóstico a largo plazo.

Pregunta de investigación.

¿Existe asociación entre la presencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva y el requerimiento de terapia de reemplazo renal permanente en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica?

Hipótesis:

Los pacientes con nefritis lúpica y glomerulonefritis rápidamente progresiva que ingresan al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto tienen mayor requerimiento de terapia de reemplazo renal permanente que los pacientes sin glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Objetivos.

Objetivo general:

- Comparar la frecuencia del requerimiento de terapia de reemplazo renal permanente en pacientes con nefritis lúpica, con y sin GNRP con deterioro de la función renal.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia del uso de TRR permanente en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica y GNRP.
- Determinar la frecuencia del uso de TRR permanente en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica, sin GNRP.
- Comparar la frecuencia del requerimiento de la TRR entre ambos grupos.

Objetivos secundarios:

- Describir las características clínicas y de laboratorio principales, actividad de la enfermedad y diferencias histológicas en la biopsia renal entre ambos grupos.
- Dependiendo del resultado del análisis bivariado realizaremos análisis de regresión logística de las variables con diferencia significativa.

Métodos.

Lugar de realización: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Universo de estudio: Pacientes con nefropatía lúpica que requirieron internamiento por lesión renal aguda y sospecha de GNRP entre los registros de Julio de 2019 a septiembre de 2022, a quienes se les realizó biopsia renal durante la estancia hospitalaria.

Criterios de selección:

Inclusión:

- Personas de cualquier edad con diagnóstico nefropatía lúpica con y sin glomerulonefritis rápidamente progresiva confirmada mediante biopsia renal.
- Presencia de lesión renal aguda con incremento del nivel de creatinina >1.5 veces el valor basal o >50% del basal en un periodo de 7 días.

Exclusión

- Lesión renal aguda de etiología pre o post renal (hipovolemia, cualquier estado de choque, compromiso de flujo sanguíneo renal o evidencia de mecanismos obstructivos de daño como urolitiasis, hipertrofia prostática obstructiva, entre otras).
- Diagnóstico concomitante de otras glomerulopatías concomitantes distintas a nefritis lúpica (nefropatía diabética, por IgA, GMN infecciosa, etc.).

Eliminación:

- No contar con datos completos en el expediente clínico.

Grupos de estudio: tras la selección de pacientes con nefritis lúpica y lesión renal aguda, se dividirán en dos grupos según la presencia o no de hiper celularidad extracapilar en más del 10% del total de glomérulos obtenidos por biopsia para clasificarlos, según la histología, en pacientes con y sin GNRP.

VARIABLES EN EL ESTUDIO:

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Terapia de reemplazo renal	Empleo de terapia de reemplazo renal a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal de forma permanente a partir de los siguientes 3 meses después de la fecha de internamiento.	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Independiente				
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Deterioro súbito de la función renal (<3 meses) con reducción de la tasa de filtración glomerular, evidencia de eritrocitos dismórficos, cilindros eritrocitarios y/o proteinuria >500mg/dL + confirmación histológica de más del 10% de medias lunas celulares (hipercelularidad extracapilar).	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Otras variables de interés				
Edad	Tiempo de vida en años a partir de la segunda década de la vida hasta menores de 90.	10 – 90	Años	Discreta
Sexo	Condición biológica determinada por las características sexuales que determina el género femenino o masculino.	0= Femenino 1= Masculino	N/A	Dicotómica
Tiempo de evolución de LES	Tiempo en meses o años desde diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico hasta el internamiento.	1 o más	Meses/años	Continua
Primer internamiento por LES	Diagnóstico de LES realizado por primera vez durante el internamiento.	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Debut del Dx de LES	Diagnóstico de LES realizado durante el internamiento o en el mes previo a este.	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
SLEDAI	Puntaje que determina el grado de actividad de la enfermedad (según manifestaciones de afectación sistémica y alteraciones de parámetros de laboratorio) medido al ingreso.	Bajo= 1-3 Moderado= 4-11 Alto= >12	Puntos	Categoría ordinal

Tasa de filtración glomerular	Determinación del volumen de filtrado glomerular por minuto según el nivel de creatinina sérica inicial al ingreso calculada por la fórmula MDRD.	1 a 100	mL/min/1.73m ²	Discreta
Proteinuria	Proteínas en orina medidas a través de recolección de proteinuria de 24 hrs o relación albúmina creatinina en una sola muestra de orina.	0 o más	Mg/g	Continua
Grado de proteinuria	Nivel de pérdida de proteínas en orina por cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas o determinación de la relación albumina/creatinina en una sola micción al ingreso, clasificado en bajo grado, rango sub nefrótico o nefrótico.	Bajo grado= 30-300mg/g Sub nefrótica= 300-3000mg/g Nefrótica= >3000mg/g	Mg/g	Categórica ordinal
Sedimento activo	Presencia de cilindros eritrocitarios, eritrocitos dismórficos en >20% o acantocitos >5% en la evaluación del sedimento urinario al ingreso.	0=No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Índice de actividad por biopsia	Puntaje que cuantifica el grado de actividad inflamatoria por glomerulonefritis según las características histológicas de la biopsia renal de 1 a 24 puntos.	1 a 24	Puntos	Discreta
Grado de actividad de la biopsia renal	Clasificación de la actividad renal según los puntos del índice de actividad, clasificado como bajo o alto.	Baja= >5pts Alta= >6pt	Puntos	Categórica ordinal
Índice de cronicidad de la biopsia renal	Puntaje que cuantifica el grado de cronicidad dependiente de los cambios estructurales irreversibles en la histología de la biopsia renal de 1 a 12 puntos	1 a 12	Puntos	Discreta
Grado de cronicidad	Clasificación del nivel de cronicidad evaluado por biopsia renal según el puntaje de cronicidad.	4 o menos = bajo 5 o más = alto	puntos	Categórica ordinal
Porcentaje de hipercelularidad extracapilar	Porcentaje del total de glomérulos obtenidos en la biopsia que presentan <i>proliferación</i> celular activa extracapilar.	0 a 100	Puntos porcentuales	Discreta
Clase histológica	Caracterización histológica que clasifica la glomerulonefritis lúpica según el patrón de daño por el depósito de inmunocomplejos: mesangial, proliferativo y membranoso.	Clase III Clase IV Clase V Clase III+V Clase IV+V	N/A	Categórica nominal
Defunción en el internamiento	Muerte durante el internamiento	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Defunción en el seguimiento	Muerte durante el seguimiento hasta el último registro disponible en el historial de consultas del expediente clínico.	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica

Tipo de muestreo: Se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Cálculo del Tamaño de la Muestra:

Utilizamos el cálculo del tamaño de muestra basado en la proporción esperada del evento (GNRP) que es de 10-30% en donde estimamos un intervalo de confianza del 95% con un margen de error del 5%, con la siguiente fórmula:

$$X = Z_{\alpha/2}^2 * P * (1 - P) / \text{Margen de error}^2$$

Se realizó corrección para población finita.

El número de pacientes calculado va de 36 a 42.^{19,26}

Según las diferencias estadísticamente significativas, seleccionaremos variables de interés para realizar análisis de regresión logística y establecer factores de riesgo. Las características clínicas, de laboratorio, evolución, tratamiento y características histológicas de la biopsia renal evaluarán de forma descriptiva.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica que requieren internamiento y presentan daño renal intrínseco.	Biopsia renal con mas de 10% de medias lunas celulares en el total de glomérulos.	Pacientes con nefritis lúpica con deterioro de la función renal sin presentación rápidamente progresiva ni medias lunas celulares.	Evaluar desenlaces posteriores al evento: Terapia de reemplazo renal y supervivencia posterior al evento hasta la actualidad.

Cuadro de Descriptores:

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
1. Glomerulonefritis	Inglés: Glomerulonephritis	BVS español: Cicatriz Renal Enfermedad de Bright	Glomerulonephritis	Glomerulonephritides Kidney Scarring Scarring, Kidney Bright Disease	Inflammation of the renal glomeruli (KIDNEY GLOMERULUS) that can be classified by the type of glomerular injuries including antibody deposition, complement activation, cellular proliferation, and glomerulosclerosis. These structural and functional abnormalities usually lead to HEMATURIA; PROTEINURIA; HYPERTENSION; and

					RENAL INSUFFICIENCY.
2. Lupus Eritematoso Sistémico	Inglés: Lupus Erythematosus, Systemic	Enfermedad de Libman-Sacks. Lupus Eritematoso Diseminado.	Lupus Erythematosus, Systemic	Systemic Lupus Erythematosus Lupus Erythematosus Disseminatus Libman-Sacks Disease Libman-Sacks Disease Libman Sacks Disease	A chronic, relapsing, inflammatory, and often febrile multisystemic disorder of connective tissue, characterized principally by involvement of the skin, joints, kidneys, and serosal membranes. It is of unknown etiology, but is thought to represent a failure of the regulatory mechanisms of the autoimmune system. The disease is marked by a wide range of system dysfunctions, an elevated erythrocyte sedimentation rate, and the formation of LE cells in the blood or bone marrow.
3. Nefritis Lúpica	Inglés: Lupus Nephritis	Glomerulonefritis Lúpica	Lupus Nephritis	Lupus Glomerulonephritis Nephritis, Lupus Nephritides, Lupus Glomerulonephritis, Lupus Glomerulonephritides, Lupus Nephritis Glomerulonephritides	Glomerulonephritis associated with autoimmune disease SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Lupus nephritis is histologically classified into 6 classes: class I - normal glomeruli, class II - pure mesangial alterations, class III - focal segmental glomerulonephritis, class IV - diffuse glomerulonephritis, class V - diffuse membranous glomerulonephritis,

					and class VI - advanced sclerosing glomerulonephritis (The World Health Organization classification 1982).
--	--	--	--	--	--

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Limites	Filtros (título, resumen, criterios de selección)	Total
PubMed	1. ("Glomerulonephritis"[Mesh]) AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR "Lupus Nephritis"[Mesh] Crescentic	Total = 1. 56 resultados	Adultos >19 años Humanos Abstract	1.- 25
	2. ("Glomerulonephritis"[Mesh]) AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR "Lupus Nephritis"[Mesh] Rapidly Progressive	2. 156 Resultados < de 5 años Sin rango de temporalidad	Article Type: -Classical Article -Clinical Study -Comparative Study -Historical Article -Meta-Analysis -Multicenter Study -Observational Study -Review -Systematic Review	2.- 29
Otras				

Análisis estadístico.

Evaluaremos la distribución de datos utilizando qqPlot y prueba de Shapiro Wilks. Compararemos la frecuencia del requerimiento de TRR permanente en pacientes con y sin GNRP en nefritis lúpica. Las variables continuas se expresarán en medias o medianas, con desviación estándar o rango intercuartil dependiendo de su distribución. Las categóricas se expresarán en proporciones. Realizaremos un análisis bivariado para establecer diferencias entre grupos. Utilizaremos prueba T de student o U de Mann Whitney para las variables continuas. Para las variables categóricas prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Como objetivo secundario y según los resultados del análisis bivariado, realizaremos un análisis de regresión logística para establecer el riesgo atribuido de TRR en cada grupo.

El resto de los objetivos de estudio en este protocolo serán expresados solamente de forma descriptiva.

Diseño del estudio.

Estudio de cohorte retrospectivo analítico.

Aspectos éticos

El presente protocolo es un trabajo de investigación observacional de bajo riesgo. Fue aprobado por el comité académico de la especialidad en Reumatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto el 18 de octubre del 2022. Aprobado por el Comité de Investigación del con registro COFEPRIS 17 CI 24 028 093 y el Comité de Ética en Investigación CONBIOETICA-24CEI-001-20160427 de la misma institución. El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013. Se apega a las leyes y aspectos éticos establecidos en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación última Reforma DOF 02-04-2014 y de la NOM-012-SSA3-2012.

Resultados.

De septiembre de 2019 a septiembre de 2022 se registró un total de 310 internamientos de pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Noventa y un pacientes que corresponde al 29.3% tuvieron lesión renal aguda o proteinuria al ingreso. Veintisiete de estos tuvieron lesión renal aguda asociada a causa pre o post renal, por lo que fueron excluidos. Sesenta y cuatro (20.6%), fueron identificados como lesión renal intrínseca, pero solo se pudieron incluir 25 con NL + GNRP y 25 con NL sin GNRP, quienes contaban con datos clínicos completos en el expediente y representaron el 16.1% del total de internamientos.

Características clínicas y de laboratorio principales: Se observó una edad media de 33 años (11.0 DE) en el grupo con GNRP vs 36 (25.0 DE) años en el grupo sin GNRP ($p 0.32$), con una diferencia de 3 años más en el segundo grupo. Se identificaron 22/25 (88%) y 19/25 (76%) mujeres en el grupo con GNRP y sin ella respectivamente. El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de Lupus hasta el internamiento fue mayor en el grupo sin GNRP, 47 (61.2 DE) vs 37.7 (52.3 DE) ($p 0.27$), aunque sin significancia estadística; mientras que en 10/25 (40%) vs 8/25 (32%) de los pacientes con y sin GNRP respectivamente, se identificó el diagnóstico de LES por primera vez durante el internamiento ($p 0.76$). Con esto se infiere que la GNRP fue la presentación inicial de LES en el 10.9% de los 91 pacientes con lesión renal al ingreso.

La positividad para anticuerpos antinucleares fue igual en ambos grupos, y aunque hubo mayor porcentaje de hipocomplementemia en el grupo con GNRP (13 [52%] vs 8 [32%]; $p 0.25$) esta diferencia no tuvo significancia estadística. **Tabla 1.**

Actividad de la enfermedad: No se observaron diferencias entre la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI (14 [6 IQR] vs 15 [6 IQR] puntos, $p 0.49$); ni en parámetros de laboratorio, como nivel de hemoglobina, recuento total de leucocitos, neutrófilos y linfocitos o plaquetas.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO.			
	GGRP (N=25)	NL Sin GGRP (N=25)	p
Edad, años (DE)	33 (11)	36 (25)	0.32
Género, No. (%)	22 (88%)	19 (76%)	0.23
Tiempo de diagnóstico de LES, meses (DE)	37.7 (52.3)	47 (61.2)	0.27
Presentación inicial de LES, No. (%)	10 (40%)	8 (32%)	0.76
ANA positivos, No. (%)	22 (88%)	22 (88%)	0.36
Hipocomplementemia, No (%)	13 (52%)	8 (32%)	0.25
Puntaje SLEDAI (IQR)	14 (6)	15 (6)	0.49
Laboratorios			
Hemoglobina, gr/dL (IQR)	9.4 (1.8)	9.1 (3.2)	0.04
Leucocitos, x10 ³ /uL (IQR)	6.7 (4.7)	6.6 (5.1)	0.18
Creatinina, mg/dL (DE)	4.3 (5.4)	3.0 (2.2)	>0.001
BUN, mg/dL (IQR)	40 (26)	34 (53.7)	0.01
Sedimento activo, No. (%)	14 (56%)	9 (36%)	0.25
Proteinuria, mg/Lt o mg/g (DE)	4524 (3290)	1978 (2244)	0.01
Biopsia Renal			
Índice de actividad, puntos (DE)	11 (5.2)	7.9 (3.6)	0.11
Índice de cronicidad, Puntos (DE)	5 (2.6)	5.2 (3.2)	0.06
Medias lunas celulares, % (IQR)	30 (21)	N/A	>0.001
Desenlaces			
Hemodiálisis en internamiento, No. (%)	4 (16%)	5 (20%)	0.24
Hemodiálisis permanente, No. (%)	13 (52%)	9 (36%)	0.25
Defunciones, No. (%)	6 (24%)	7 (28%)	0.74
Tiempo medio de seguimiento, meses (IQR)	12 (15)	12.9 (11.7)	0.74
Esquemas de Tratamiento			
Pulsos de MPD	22 (88%)	6 (24%)	>0.001
Ciclofosfamida	18 (72%)	5 (21%)	0.002
Rituximab	9 (36%)	6 (24%)	0.47
Ac. Micofenólico	15 (60%)	8 (32%)	0.09
Tacrolimus	12 (48%)	8 (32%)	0.39
Abreviaturas: ANA (anticuerpos antinucleares), BUN (Nitrógeno ureico en sangre), LES (Lupus eritematoso sistémico), SLEDAI (escala del índice de actividad de lupus eritematoso sistémico). MPD (metilprednisolona) DE: Desviación Estándar. IQR (Rango Intercuartil).			

La mediana de creatinina sérica fue de 3.0 mg/dL (2.2 DE) en el grupo con GGRP vs 4.3 (5.4 DE) en el grupo sin GGRP ($p >0.001$). También destacaron las diferencias entre el grado de proteinuria medida a través de la relación albúmina-creatinina urinaria o proteinuria de 24 hrs, con mayor nivel de proteinuria en el grupo con GGRP (4524mg/g (3290 DE) vs 1978mg/g (2244 DE); $p 0.01$). La presencia de sedimento activo (eritrocitos dismórficos o acantocitos en >3% del total de glóbulos- rojos y/o

cilindros eritrocitarios en una sola muestra de orina) se identificó en el 56% de los pacientes clasificados como GNRP y en 36% de los pacientes sin GNRP (p 0.01).

Características histológicas de la biopsia renal: Como se explicó en los criterios de inclusión, todos los pacientes evaluados contaron con biopsia renal realizada durante el internamiento. La clasificación de GNRP se basó en los criterios clínicos establecidos (deterioro de la TFG en días o semanas, proteinuria, y/o sedimento activo) más la presencia de >10% de los glomérulos con proliferación extracapilar (medias lunas celulares). La mediana del porcentaje de proliferación extracapilar fue del 30% (21 IQR) en los pacientes con GNRP. Respecto a la clasificación histológica de la nefritis lúpica, se observó predominio del 64% en clases proliferativas puras en el total de pacientes con GNRP; mientras que 8/25 (36%) tuvieron clases mixtas (III/V y IV/V). Por otra parte, 14/25 (56%) de los pacientes con NL sin GNRP, tuvieron GMN clase III o IV en la biopsia renal, 3/25 (12%) nefropatía membranosa o clase V y 8/25 32% clases mixtas (III/V o IV/V). No hubieron diferencias entre la media del índice de cronicidad [11 (5.2 IQR) vs 7.9 pt [3.6 IQR]; p 0.11) ni en el índice de actividad [5 (2.6 IQR) vs 5.2 (3.2 IQR) p 0.06] entre ambos grupos. Fig. 1.

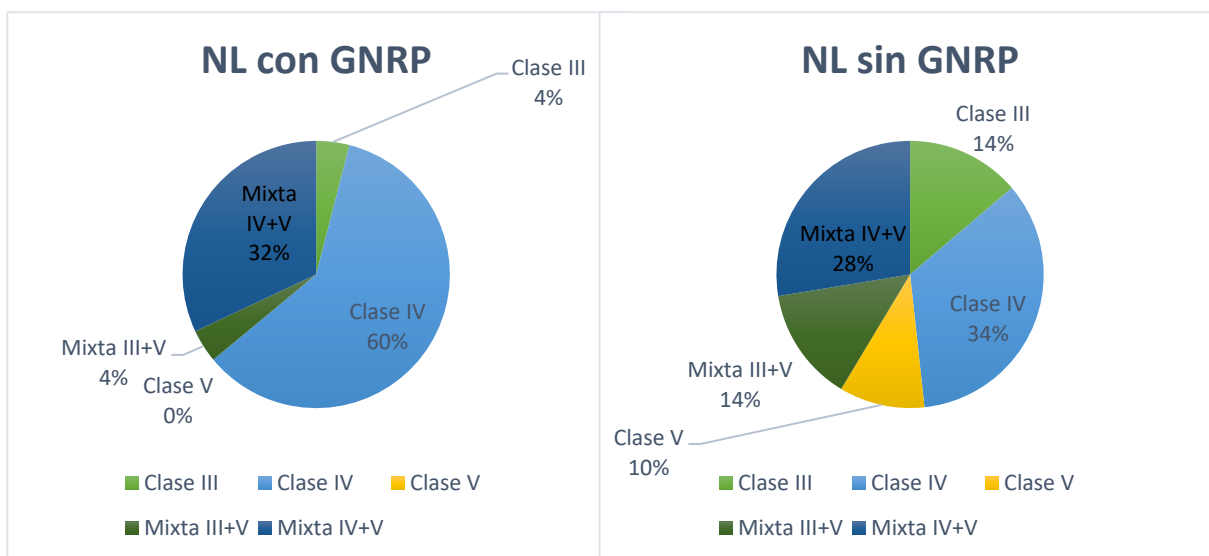


Figura 1. Clases de nefritis lúpica entre ambos grupos.

TRR permanente en pacientes hospitalizados con nefritis lúpica y GNRP:

Evaluamos la necesidad de terapia de reemplazo renal durante el internamiento en cada grupo, la recuperación o deterioro de la TFG en los siguientes meses y la necesidad de terapia de reemplazo renal permanente hasta la muerte del paciente, pérdida de seguimiento o el final del tiempo del estudio (septiembre de 2022). En el grupo de pacientes con GNRP, 4/25 (16%, p 0.24) requirieron terapia de reemplazo renal durante el internamiento por deterioro de la TFG o urgencia dialítica, 3 de ellos, presentaron recuperación de la función renal en los 3 meses posteriores al egreso. Durante el seguimiento, que tuvo una mediana de 12 meses (15 DE), se observó progresión a ERCT y requerimiento de TRR permanente en 13/25 (52%, p 0.25) de los pacientes en este grupo en un promedio de 4.4 meses después del internamiento.

Por otra parte, destacó que el grupo con NL sin GNRP tuvo un porcentaje ligeramente superior en el requerimiento de TRR durante el internamiento (5/25, 20%, p 0.24), de estos, solo un paciente tuvo recuperación de la función renal en los siguientes 3 meses. Tras una media de seguimiento de 12.9 meses (11.7 DE), 9/25 (36%) de los pacientes presentaron progresión a ERCT y requerimiento de TRR permanente (p 0.24) en un tiempo promedio de 4 meses después del internamiento. Fig. 2.

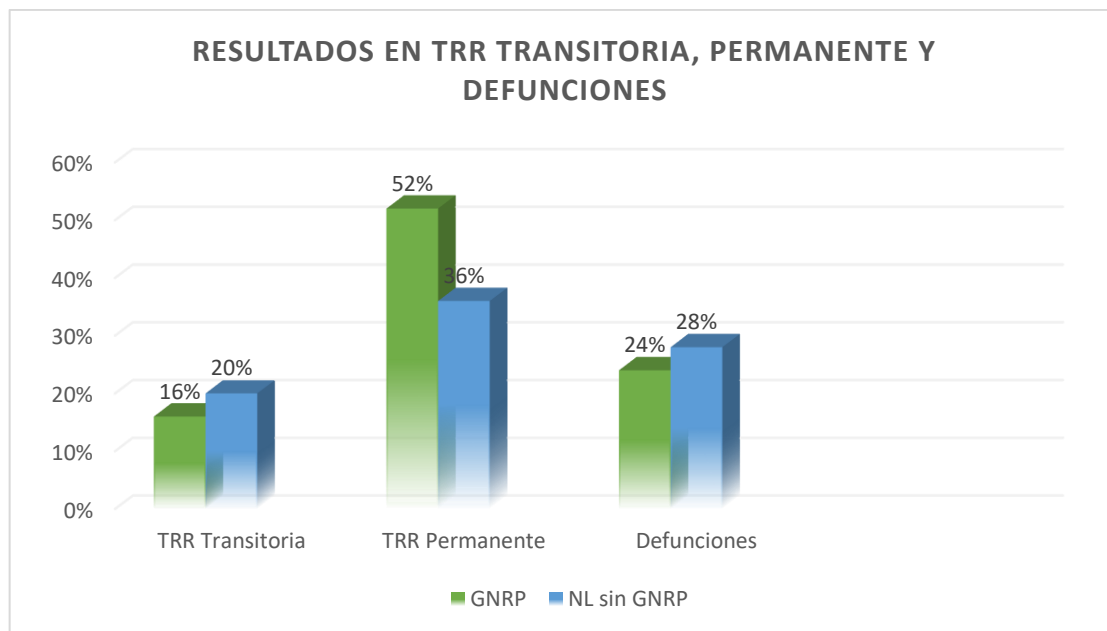


Figura 2. Requerimiento de TRR transitoria, permanente y defunciones reportadas en ambos grupos.

No hubo diferencia significativa entre el porcentaje de muertes reportadas entre ambos grupos (24% GNRP vs 28% NL sin GNRP, p 0.74), sin embargo, numéricamente se observó una media de tiempo hasta la defunción, más temprana en el grupo sin GNRP que en el grupo con GNRP (12 vs 5 meses después del internamiento).

Esquemas de tratamiento: Como era de esperar, las principales diferencias significativas entre los esquemas terapéuticos consistieron en la administración de pulsos de esteroide (88% vs 24%, $p > 0.001$) y ciclofosfamida (72% vs 21%, p 0.002) en los pacientes con y sin GNRP respectivamente. En el grupo con NL sin GNRP 10 (40%) ya recibían un esquema de tratamiento basado en CYC, MMF o RTX en monoterapia o combinados con TAC antes del internamiento. Diecinueve (77%) iniciaron un nuevo esquema o cambiaron de un esquema a otro durante el internamiento con alguno de estos fármacos. Solo 6 (24%) recibieron pulsos de MPD durante la hospitalización.

Respecto al grupo con GNRP, solo 1 paciente (4.5%) recibía tratamiento inmunosupresor a base de MMF + TAC antes del internamiento, el resto iniciaron CYC (18/25, 72%), RTX (9/25, 36%) y/o MMF (15/25, 60%), con o sin TAC (12/25, 48%) durante el internamiento. Veintidos (88%), recibieron pulsos de metilprednisolona a dosis de 0.5-1gr por día durante tres días al ingreso hospitalario. De los 3 pacientes que no recibieron pulsos de MPD, dos fueron mujeres: una paciente embarazada con 36 semanas de gestación que ingresó con creatinina sérica de 1.3mg/dL, sin mayor deterioro durante la estancia. Tras la resolución del embarazo, se inició inmunosupresión a base de CYC + MMF + TAC. La segunda paciente tuvo contraindicación para la terapia con esteroide por sospecha de infección fúngica pulmonar que más adelante fue corroborada como aspergilosis. El tercer paciente había recibido pulsos de esteroide 3 semanas antes por sospecha de hemorragia alveolar, se mantuvo con esteroide a 1mg/kg/día y recibió tratamiento inmunosupresor a base de RTX.

Análisis de regresión logística: Tras identificar variables con diferencias estadísticamente significativas, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para identificar potenciales factores de riesgo para la progresión a ERCT y requerimiento de TRR permanente en pacientes con nefritis lúpica. El modelo incluyó GNRP, formación de medias lunas celulares, nivel de creatinina y proteinuria. De estos, solamente el diagnóstico de GNRP (OR 60.8 [IC 95%, 2.82 - 4.02], p 0.02) y el nivel elevado de creatinina (OR 6.67 [IC 95%, 2.44 - 4.04], p 0.005) tuvieron significancia estadística para incrementar el riesgo. Tanto la formación de medias lunas (OR 0.99, [IC 95% <0.008 - <0.009], p 0.08) como el nivel de proteinuria (OR 0.92, [IC 95% <0.009 - <0.001], p 0.43) aunque no alcanzaron un riesgo significativo, mostraron tendencia estimada al incremento del riesgo a mayor nivel de proliferación extracapilar y mayor grado de proteinuria.

Discusión.

La progresión a enfermedad renal crónica terminal en nefritis lúpica se ha descrito mayor al 10% en los siguientes 5 años tras el diagnóstico. En latinoamericanos, suelen observarse patrones de presentación más agresivos y de peor pronóstico.¹ Distintas características clínicas e histopatológicas, han sido descritas como predictores de peores resultados a corto y largo plazo, entre ellos, persistencia de proteinuria >0.6gr posterior a 6 meses de tratamiento óptimo, identificación de clases proliferativas en la biopsia renal y la presencia de daño tubulointersticial.^{22,24}

La glomerulonefritis rápidamente progresiva con hiper celularidad extracapilar se ha estudiado en otros grupos como potencial factor de riesgo para el deterioro de la función renal y se le asocia con niveles más altos de creatinina, sedimento activo, mayor grado de actividad de la enfermedad y niveles más altos de proteinuria.³⁰

Las características clínicas de nuestros pacientes con lupus, con y sin GNRP, fueron semejantes entre ellos y también a lo reportado en otras poblaciones. Sin embargo, otros análisis han documentado menor tiempo de evolución desde el diagnóstico y hasta la presentación de la GNRP. En este estudio encontramos una diferencia promedio de 10 meses desde el diagnóstico de lupus hasta la presentación de la GNRP, sin repercusión estadísticamente significativa.

Es de importancia señalar que en casi la mitad de los pacientes del grupo con GNRP (40%), el deterioro abrupto de la función renal fue la presentación inicial de la enfermedad y el diagnóstico de lupus se realizó por primera vez durante la estancia hospitalaria.

De manera similar a otras cohortes, mayor grado de proteinuria y nivel de creatinina sérica, fueron predominantes en los pacientes con GNRP. Además, se identificó una diferencia del 20% en hipocomplementemia a favor de este último, aunque este resultado no alcanzó significancia estadística.³¹

El grado de proteinuria fue dos veces más alto en GNRP que en el grupo con solo nefritis lúpica, aun en ausencia de nefropatía membranosa pura en las biopsias renales. La media de proteinuria para los pacientes con GNRP fue mayor de 4500mg/gr, superando el límite del rango nefrótico.

A pesar de las diferencias clínicas mencionadas, el puntaje de actividad de la enfermedad (SLEDAI) fue semejante entre ambos grupos y destacó que se alcanzaron medianas superiores a 11 puntos, que correlacionan con alto grado de actividad. Cabe señalar que la selección exclusiva de pacientes hospitalizados en nuestro estudio podría generar un sesgo al incluir pacientes con NL que por ende tienen mayor afección sistémica y por lo tanto mayor severidad que los identificados de forma ambulatoria.

Respecto a las características histológicas, el 100% de las biopsias con más del 10% de medias lunas tuvieron componente proliferativo y de estas, 36% fueron clases mixtas (III+V y IV+V). Por otra parte, el grupo con NL sin GNRP tuvo características proliferativas en 90%, 42% con clase mixta y 10% de clase V pura. Los índices de actividad y cronicidad también fueron marcadamente altos en ambos grupos, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

En cuanto al desenlace principal, hubo una diferencia de 16 puntos porcentuales más alta para el requerimiento de terapia de reemplazo renal permanente en los pacientes con GNRP que sin ella, aunque probablemente por el número limitado de pacientes incluidos, no se demostró impacto estadístico significativo.

En el estudio citado de Chen y cols., se observó progresión a ERCT, del 28.9 vs 3.2% con requerimiento de TRR en 36.1 vs 10.8% en los pacientes con y sin GNRP respectivamente, tras cuatro años de seguimiento. Comparativamente, la progresión a ERCT y necesidad de TRR permanente en nuestro grupo fue del 52% en pacientes con GNRP y del 36% sin ella a tan solo un año de seguimiento.

Esto confirma una vez más los resultados documentados sobre nefritis lúpica entre población latina y específicamente mexicana.²⁴ En este mismo sentido, los pacientes de origen asiático del estudio anterior tuvieron una mortalidad reportada del 10.8 vs 3.6% entre los grupos con y sin GNRP asociada a LES, mientras que los pacientes de nuestro estudio mostraron porcentajes del 24 y 28% a 12 meses de seguimiento.²⁴

Recientemente, a inicios de 2023 fue publicado un estudio realizado por Lin y colaboradores quienes incluyeron pacientes de un solo centro e identificaron 146 pacientes con NL con medias lunas celulares y fibróticas en biopsia renal que después fueron comparados con 150 pacientes sin *proliferación* extracapilar ni medias lunas fibrosas.³¹ Tras una mediana de seguimiento de 47 meses, los pacientes con medias lunas tuvieron mayores índices de actividad de la enfermedad, niveles de creatinina sérica y mayor nivel de actividad renal. En un análisis de objetivo compuesto, destacó que, aunque se observaron porcentajes similares de progresión de la enfermedad, requerimiento de diálisis, trasplante renal o muerte entre ambos grupos, el tiempo de seguimiento fue significativamente menor para el grupo con medias lunas celulares y fibrosas. De manera semejante, hubo mayor tendencia al desarrollo de ERCT y requerimiento de TRR de forma más temprana en el grupo con GNRP.

Pocos estudios han documentado los resultados de la GNRP en pacientes con nefritis lúpica, la mayoría de ellos cuentan con datos limitados y son de carácter retrospectivo. Aun así la evidencia respalda su relación con peores resultados a largo plazo. En el análisis de regresión logística de nuestro estudio, la presencia de medias lunas celulares incrementó el riesgo para el requerimiento de TRR permanente con un OR de 60.8% (IC 95%, p 0.02) y un nivel de creatinina más alto correlacionó con el incremento a 6.6 veces más. El impacto de los resultados obtenidos en nuestro estudio trasciende en que a pesar del tratamiento apropiado según los esquemas establecidos para NL en la actualidad, los desenlaces obtenidos en ambos grupos de pacientes de población mexicana tuvieron altas tasas de requerimiento renal y porcentajes de muerte comparados con lo obtenido en estudios semejantes.

Limitaciones.

Las principales limitantes de este análisis incluyen el carácter retrospectivo del estudio, el número pequeño de pacientes por grupo y el poco tiempo de seguimiento. La selección de pacientes que contaran con biopsia renal limitó a la inclusión únicamente de pacientes hospitalizados en todos los casos, lo que interfiere en la correlación de la gravedad de la enfermedad y la atribución de esta al diagnóstico de GNRP. Entre los pacientes incluidos, aquellos con NL sin GNRP, hubo otros diagnósticos de involucro sistémico que modifican el pronóstico de la enfermedad (hemorragia alveolar difusa, lupus neuropsiquiátrico, entre otros). Para confirmar el peso de los datos obtenidos con relación al deterioro de la función renal y muertes, será necesario extender el seguimiento y la inclusión de un mayor número de pacientes.

Conclusiones:

Este pequeño estudio retrospectivo de pacientes mexicanos de un solo centro con y sin diagnóstico de GNRP y nefritis lúpica, demostró que el nivel de creatinina y proteinuria fueron de mayor grado entre aquellos con GNRP que sin ella. La presencia de *proliferación* extracapilar, correlacionó con mayor riesgo de requerimiento de terapia de reemplazo total permanente. No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con TRR permanente ni defunciones entre ambos grupos, sin embargo, el tiempo promedio hasta el deterioro de la función renal fue menor para los pacientes con GNRP y en comparación con otras poblaciones, el seguimiento a un año en nuestro grupo demostró dos a tres veces mayor porcentaje de TRR permanente y muertes.

Bibliografía.

- 1.- Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(5):255-267.
- 2.- Schouten RW, Haverkamp GL, Loosman WL, Chandie Shaw PK, van Ittersum FJ, Smets YFC, Vleming LJ, Dekker FW, Honig A, Siegert CEH. Anxiety Symptoms, Mortality, and Hospitalization in Patients Receiving Maintenance Dialysis: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(2):158-166.
- 3.- Zavala-Miranda MF, Pérez-Arias AA, Márquez-Macedo SE, Comunidad-Bonilla RA, Romero-Diaz J, Morales-Buenrostro LE, Mejía-Vilet JM. Characteristics and Outcomes of a Hispanic Lupus Nephritis Cohort from Mexico. *Rheumatology (Oxford).* 2022;13:keac407.
- 4.- Hernández Cruz B, Alonso F, Calvo Alén J, et al. Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics: European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus.* 2020;29(1):27-36.
- 5.- Dieker, J. et al. Circulating apoptotic microparticles in systemic lupus erythematosus patients drive the activation of dendritic cell subsets and prime neutrophils for NETosis: proinflammatory effects of circulating microparticles in SLE. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:462–472.
- 6.- Elkon, K. B. Review: cell death, nucleic acids, and immunity: inflammation beyond the grave. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:805–816.
- 7.- Banchereau, R. et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 2016;165:1548–1550.
- 8.- Jourde-Chiche, N. et al. Modular transcriptional repertoire analyses identify a blood neutrophil signature as a candidate biomarker for lupus nephritis. *Rheumatology* 2017;56:477–487.

- 9.- Souyris, M. et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci. Immunol.* 2018;3:eaap8855.
- 10.- Rother, N. & van der Vlag, J. Disturbed T cell signaling and altered Th17 and regulatory T cell subsets in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.* 2015;6:610.
- 11.- Kim, S. J., Lee, K. & Diamond, B. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.* 2018;9:1793.
- 12.- Bao, L., Cunningham, P. N. & Quigg, R. J. Complement in lupus nephritis: new perspectives. *Kidney Dis.* 2015;1:91–99.
- 13.- Yu, F., Haas, M., Glassock, R. & Zhao, M.-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13:483–495.
- 14.- Kaul, A. et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2016;2:16039.
- 15.- Ryu, M. et al. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury: crescents without glomerular inflammation. *J. Pathol.* 2012;228:482–494.
- 16.- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7.
- 17.- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):25-30.
- 19.- Komolafe O. Rapidly Progressive Glomerulonephritis: A Wild Card Manifestation of Lupus Nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(2):443-451.
- 20.- Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, Liu Z. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2013;38(6):445-52.

- 21.- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164-77.
- 22.- Hénique, C., Papista, C., Guyonnet, L. et al. Update on crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2014;36:479–490.
- 23.- Rianthavorn P, Chacranon M. Long-term renal outcome in pediatric glomerulonephritis associated with crescent formation. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(3):661-667.
- 24.- Chen S, Chen H, Liu Z, Zhang H, Hu W, Tang Z, Liu Z. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(4):709-17.
- 25.- Tang, Z., Wang, Z., Zhang, HT. et al. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2009;30; 45–49.
- 26.- Koenig KF, Kalbermatter SA, Menter T, Mayr M, Kiss D. Rapidly progressive lupus nephritis with extremely high levels of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Case Rep Nephrol Urol.* 2014;4(1):5-11.
- 27.- Farah RI, Shahin NA, Alawneh M, Adwan M. Rapidly progressive glomerulonephritis due to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis overlap. *Lupus.* 2020;(8):983-986.
- 28.- Daniel WW, 1999 *Biostatistics: A foundation for Analysis in th Health Sciens.* 7th Ed. New York: John Wiley & Sons.
- 29.- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020;29(9):1011-1020.
- 30.- Parodis I., Tamirou F. & Houssia A. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000389.

31.- Lin S., Zhang J., Chen B., Li D., Liang Y., Hu Y., Liu X., Bai Y., and Chen C. Role of crescents for lupus nephritis in clinical, pathological and prognosis: a single-center retrospective cohort study *European Journal of Medical Research* 2023;28:60.

Anexo 1. Cuestionario de pacientes hospitalizados con LES y NL

DATOS GENERALES:

NOMBRE _____

REGISTRO _____

FECHA DE HOSPITALIZACIÓN _____

EDAD A LA HOSPITALIZACIÓN _____

GENERO _____ RAZA _____ ETNIA _____

PESO _____ TALLA _____ ESCOLARIDAD _____

ESTADO CIVIL _____

EMPLEO _____ TABAQUISMO _____

INGESTA DE ALCOHOL _____

OTRAS ADICCIONES _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

ANTECEDENTES FAMILIARES PARA LEG _____

ANTECEDENTES FAMILIARES PARA OTRA ENFERMEDAD AUTOINMUNE _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

EMBARAZOS _____ PARTOS _____ ABORTOS _____

CESÁREA _____ MUERTE FETAL INTRAUTERINA _____

PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA _____ RETRASO DE CRECIMIENTO

INTRAUTERINO _____ BAJO PESO AL NACER _____

HISTORIA DE TVP/TEP _____ TROMBOSIS EN OTRO SITIO _____

DIAGNÓSTICO DE LUPUS

EDAD DE DIAGNOSTICO DE LEG _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LUPUS _____

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LEG POR SLICC (Anotar títulos y patrón de anticuerpos)

LUPUS CUTÁNEO AGUDO		ANEMIA HEMOLÍTICA	
LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO		LEUCOPENIA	
ÚLCERAS ORALES		TROMBOCITOPENIA	
ALOPECIA		ANA HEP2	
ARTRITIS		ANTI DNA	
SEROSITIS		ANTI SM	
RENAL (Si tiene biopsia previa especificar actividad y cronicidad)		ANTIFOSFOLÍPIDOS POSITIVOS	
NEUROLÓGICO		COMPLEMENTO BAJO	
		COOMBS DIRECTO POSITIVO	

SI NO

COMORBILIDADES

DIABETES _____

MELLITUS TIPO 2

HIPERTENSIÓN _____

ARTERIAL

SISTÉMICA

- DISLIPIDEMIA _____
- HIPOTIROIDISMO _____
- ENFERMEDAD _____
- RENAL CRÓNICA
- OBESIDAD O _____
- SOBREPESO
- ASMA _____
- EPOC _____
- FIBROMIALGIA _____
- ENFERMEDAD _____
- CARDIACA
- ENFERMEDAD _____
- HEPÁTICA
- ULCERA PÉPTICA _____
- SÍNDROME DE _____
- INTESTINO
- IRRITABLE
- ENFERMEDAD _____
- RENAL NO LÚPICA
- EPILEPSIA _____
- CÁNCER _____
- OTROS

ÓRGANOS/SISTEMAS AFECTADOS EN LA HOSPITALIZACIÓN

- CONSTITUCIONAL HEMATOLÓGICO GASTROINTESTINAL
- MUCOCUTÁNEO RENAL OFTALMOLÓGICO
- MUSCULO- NEUROLÓGICO CARDIOPULMONAR
- ESQUELÉTICO

MEDICAMENTOS UTILIZADOS TRES MESES PREVIOS A LA HOSPITALIZACIÓN

	SI	NO	DOSIS DIARIA PROMEDIO EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES
ESTEROIDES PULSOS			
ESTEROIDES ORAL			
ANTIMALARICOS			
METOTREXATO			
AZATIOPRINA			
MICOFENOLATO DE MOFETILO			
TACROLIMUS			
BELIMUMAB			
RITUXIMAB			
ASPIRINA			
VITAMINA D			
ESTATINAS			
ACENOCUMARINA			
IECA			
ARA2			
BETA BLOQUEADOR			
CALCIO ANTAGONISTA			
DIURÉTICO			
OTROS (ESPECIFICAR)			

SLEDAI AL MOMENTO DE LA HOSPITALIZACIÓN _____ PUNTOS

- | | | | | | |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| CONVULSIONES (8) | <input type="checkbox"/> | MIOSITIS (4) | <input type="checkbox"/> | ULCERAS ORALES (2) | <input type="checkbox"/> |
| PSICOSIS (8) | <input type="checkbox"/> | ARTRITIS (4) | <input type="checkbox"/> | PLEURITIS (2) | <input type="checkbox"/> |
| SD. ORGÁNICO CEREBRAL (8) | <input type="checkbox"/> | CILINDROS URINARIOS (4) | <input type="checkbox"/> | PERICARDITIS (2) | <input type="checkbox"/> |
| ALTERACIONES VISUALES (8) | <input type="checkbox"/> | ERITROCITURIA (4) | <input type="checkbox"/> | COMPLEMENTO BAJO (2) | <input type="checkbox"/> |
| ALT. PARES CRANEALES (8) | <input type="checkbox"/> | LEUCOCITURIA (4) | <input type="checkbox"/> | ANTI DNA ALTO (2) | <input type="checkbox"/> |
| CEFALEA LÚPICA (8) | <input type="checkbox"/> | PROTEINURIA (4) | <input type="checkbox"/> | FIEBRE (1) | <input type="checkbox"/> |
| EVC (8) | <input type="checkbox"/> | EXANTEMA (2) | <input type="checkbox"/> | LEUCOPENIA <3000 (1) | <input type="checkbox"/> |
| VASCULITIS (8) | <input type="checkbox"/> | ALOPECIA (2) | <input type="checkbox"/> | PLAQ<100,000 (1) | <input type="checkbox"/> |

DAÑO ACUMULADO AL MOMENTO DE LA HOSPITALIZACIÓN

OCULAR		GASTROINTESTINAL	
NEUROPSIQUIÁTRICO		MUSCULOESQUELÉTICO	
RENAL		PIEL	
PULMONAR		OTROS	
CARDIOVASCULAR		TOTAL	
VASCULAR PERIFÉRICO			

MOTIVO PRINCIPAL DE HOSPITALIZACIÓN (SELECCIONAR SOLO UNO):

- | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| FIEBRE | <input type="checkbox"/> | DOLOR ABDOMINAL | <input type="checkbox"/> | DISNEA | <input type="checkbox"/> |
| CEFALEA | <input type="checkbox"/> | VOMITO | <input type="checkbox"/> | TOS | <input type="checkbox"/> |
| CRISIS CONVULSIVAS | <input type="checkbox"/> | DIARREA | <input type="checkbox"/> | HEMOPTISIS | <input type="checkbox"/> |

PSICOSIS	<input type="checkbox"/>	HEMATEMESIS	<input type="checkbox"/>	DOLOR TORÁCICO	<input type="checkbox"/>
DETERIORO NEUROLÓGICO	<input type="checkbox"/>	MELENA	<input type="checkbox"/>	DOLOR PRECORDIAL	<input type="checkbox"/>
PARAPLEJIA	<input type="checkbox"/>	RECTORRAGÍA	<input type="checkbox"/>	PÚRPURA	<input type="checkbox"/>
DETERIORO VISUAL	<input type="checkbox"/>	ANEMIA	<input type="checkbox"/>	NECROSIS DIGITAL	<input type="checkbox"/>
HIPERTENSIÓN	<input type="checkbox"/>	TROMBOCITOPENIA	<input type="checkbox"/>	CELULITIS	<input type="checkbox"/>
OLIGURIA	<input type="checkbox"/>	PANCITOPENIA	<input type="checkbox"/>	DISURIA	<input type="checkbox"/>
EDEMA	<input type="checkbox"/>	DETERIORO RENAL	<input type="checkbox"/>	OTRA (especific)	<input type="checkbox"/>

INGRESO A UCI

INGRESO SALA GENERAL

ESTUDIOS Y PROCEDIMIENTOS DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

HB _____ LEUCOS _____ NEUTROS _____
 LINFOS _____ PLAQUETAS _____ RETIC _____ COOMBS _____
 TP _____ TPT _____ INR _____
 CREATININA _____ BUN _____ UREA _____
 EXAMEN DE ORINA: PROTEÍNAS _____ ERITROCITOS _____
 LEUCOS _____ CILINDROS _____
 HEMÁTICOS _____ CILINDROS GRANULOSOS _____
 RELACIÓN ALBUMINA/CR _____
 PROTEINURIA DE 24 HRS _____

AMILASA _____ LIPASA _____ CPK _____

PCR _____ TGO _____ TGP _____

FA _____

BT _____ BD _____ BI _____ DHL _____

US RENAL _____ TELE DE TORAX _____

TAC DE TORAX _____ TAC ABDOMEN _____

TAC DE CRANEO _____ IRM CEREBRAL _____
UROCULTIVO _____ HEMOCULTIVOS _____
MIELOCULTIVO _____ BACILOSCOPIAS _____
CULTIVO DE EXPECTORACIÓN _____
ELECTROENCEFALOGRAMA _____
BIOPSIA RENAL (clase, actividad y cronicidad) _____
BIOPSIA DE PIEL _____
BIOPSIA HEPÁTICA _____ PUNCIÓN LUMBAR _____
REQUIRIÓ INTUBACIÓN DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN _____
OTROS _____

DÍAS DE ESTANCIA EN UCI _____ DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA
TOTAL _____

EVENTO RELACIONADO A LUPUS SÍ _____ NO _____

TUVO UNA RECAÍDA DE LUPUS SÍ _____ NO _____

LA RECAÍDA ES LEVE _____ MODERADA _____ SEVERA _____

SITIOS PRINCIPALES DE RECAÍDA (si aplica):

MUCOCUTÁNEO _____

MUSCULO ESQUELÉTICO _____

CARDIOPULMONAR _____

HEMATOLÓGICO _____

CONSTITUCIONAL _____

RENAL _____

NEUROLÓGICO _____

GASTROINTESTINAL _____

EVENTO NO RELACIONADO A LUPUS (si aplica)

INFECCIOS METABÓLICA HIDROELECT RENAL
A ROLÍTICA

SNC HIPERGLUCE DIARREA NO GENITOURIN
MIA INF. ARIO

VÍAS SUP. HIPERKALEMI PIEL Y TEJ.
AÉREAS ADRENAL A BLANDOS

SUP

VÍAS UREMIA ABDOMEN OSTEOARTIC
AÉREAS ULAR

INF.

OTRA _____

TRATAMIENTO DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y AL EGRESO (favor de anotar FARME, glucocorticoides, antibióticos, antihipertensivos, analgesia, sedación, infusiones, etc)

Fármaco	Dosis durante la hospitalización	Dosis al egreso

CAUSA DE EGRESO:

MEJORÍA

SLADO

UNCIÓN

TRA

DEF

DIAGNÓSTICOS FINALES

1.- _____

2.- _____

3.- _____

4.- _____

5.- _____