



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

**"HALLAZGOS HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A DETERIORO DE FUNCIÓN
RENAL EN NEFRITIS LÚPICA"**

HILDA ERNESTINA ESPARZA HOLGUÍN

ASESOR

DR. CARLOS ABUD MENDOZA
MÉDICO ESPECIALISTA

CO – ASESOR

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MATÍNEZ
MÉDICO ESPECIALISTA

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

TÍTULO DE TESIS
“HALLAZGOS HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A DETERIORO DE FUNCIÓN
RENAL EN NEFRITIS LÚPICA”

PRESENTA
HILDA ERNESTINA ESPARZA HOLGUÍN

Firmas

Asesor Dr. Carlos Abud Mendoza Médico Especialista	
Co – asesor Dr. Marco Ulises Martínez Martínez Médico Especialista	
Sinodales	
Dr. Enrique Cuevas Orta Médico Especialista	
Dra. Eva Santillán Guerrero Médico Especialista	
Dr. Ricardo Moreno Valdéz Médico Especialista	
David Herrera Van Oostdam Médico Especialista	
Dr. Martín Saldaña Médico-Especialista	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Lourdes Baranda Cándido Coordinador de la Especialidad en Reumatología

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) se expresa con manifestaciones diversas y múltiples autoanticuerpos, la nefropatía lúpica (NL) se presenta hasta en 60% de los pacientes y conlleva morbilidad y mortalidad elevadas. La biopsia renal es de utilidad diagnóstica y pronóstica, a través de hallazgos histopatológicos obtenemos puntajes de índice de actividad y cronicidad. Son factores reconocidos de mal pronóstico: clase IV, índice cronicidad alto, menor edad, baja tasa de filtración glomerular, creatinina elevada, anemia y anticuerpos anti dsDNA, así como proteinuria persistente. **Objetivos:** determinar la asociación de hallazgos histopatológicos de NL con deterioro de la función renal (DFR) a 6 meses, insuficiencia renal crónica (IRC) e insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

Metodología: estudio de cohorte, analítico, retrospectivo de pacientes atendidos en nuestra unidad, con NL a quienes se realizó biopsia renal, seguimiento ≥ 6 meses. Se correlacionaron variables demográficas, de laboratorio e histopatológicas con deterioro de la función renal (DFR), desarrollo de insuficiencia renal crónica (ERC) e ERC terminal (ERCT).

Análisis de datos: Variables continuas como media y DE o mediana o rango intercuartilíco. Categóricas como porcentajes. Se compararon con Fisher y Chi cuadrada. Análisis con R 3.1.1 y R Studio V.

Resultados: incluimos a 84 pacientes, 77% de sexo femenino, mediana de edad al diagnóstico de NL a los 24.5 años. Las variables asociadas a DFR a seis meses: edad de ≤ 20 años ($p=0.034$), anemia 9.8 g/dl ($p=0.006$) y proteinuria a 6 meses (3 g/d, $p=0.005$), los hallazgos histológicos no tuvieron significancia estadística. En ERC e ERCT se asociaron TFGe basal ($p=0.000$ y $p=0.0004$), hipertensión arterial ($p<0.001$, $p=0.002$), clase IV ($p=0.008$) a ERC, y depósito de C3 en intersticio ($p=0.013$) a ERCT.

Conclusión: el índice de cronicidad, el que incluye atrofia tubular, y la presencia de inmunorreagentes intersticiales (IgG y C3) se asociaron a falla renal crónica.



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

DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a Sebastian



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

Omar la paciencia, el amor y el apoyo incondicional que me ha brindado
Angélica por creer en mí
Adrianilla mi compañera de estudio en los últimos dos años, por el respeto y
tolerancia
Dr. Abud por darme la oportunidad de ingresar a Reumatología, los consejos, la
enseñanza y el amor a la Medicina
A todos mis maestros de Reumatología por los conocimientos compartidos, en
particular al Dr. Marco quien además fue mi asesor para realizar esta tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES.....	1
HIPÓTESIS.....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	8
OBJETIVOS.....	9
SUJETOS Y MÉTODOS.....	10
UNIVERSO.....	10
UNIDADES DE OBSERVACION	10
MÉTODOS DE MUESTREO	10
VARIABLES EN EL ESTUDIO.....	11
ÉTICA.....	13
RESULTADOS.....	14
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	27
CONCLUSIONES:.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXO i. Clasificación Histológica de Nefritis Lúpica.....	33
ANEXO II. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	34
ANEXO III. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	35
ANEXO IV. Índice de actividad y de cronicidad.....	37
ANEXO V. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos y DFR	17
Tabla 2. Hallazgos histopatológicos en pacientes con ERC.....	19
Tabla 3. Hallazgos histopatológicos en pacientes con ERCT.....	20

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Figura 1. Algoritmo de pacientes con NL	15
Gráfica 1. Distribución por clases histológicas.....	15
Figura 2. Diagrama de flujo de tratamiento.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- ACR:** Colegio Americano de Reumatología
- Anti dsDNA:** Anticuerpos anti DNA de doble cadena
- CFM:** Ciclofosfamida
- DFR:** Deterioro de la función renal
- ECV:** Enfermedad cardiovascular
- ERC:** Enfermedad renal crónica
- ERCT:** Enfermedad renal terminal
- EUA:** Estados Unidos de América
- GLADEL:** Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus
- GMF RP:** Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- HAS:** Hipertensión arterial sistémica
- IA:** Índice de actividad renal
- IAG:** Índice de actividad glomerular
- IATI:** Índice de actividad tubulointersticial
- IC:** Índice de cronicidad renal
- IF:** Inmunofluorescencia
- IMH:** Índice modificado por Hill
- ISN:** Sociedad Internacional de Nefrología
- LES:** Lupus eritematoso sistémico
- LV:** Lesión vascular
- MMF:** Micofenolato de mofetilo
- mPDN:** Metilprednisolona
- NI:** Nefritis intersticial
- NL:** Nefritis lúpica
- NIH:** Institutos nacionales de salud
- RAC:** Relación proteína creatinina
- RPS:** Sociedad de Patología Renal
- RRC:** Remisión renal completa
- RRP:** Remisión renal parcial
- SLEDAI:** Systemic lupus erythematosus disease activity index

TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada

LISTA DE DEFINICIONES

Deterioro de la función renal: Disminución $\geq 30\%$ en la TFGe al momento de la biopsia menos la tasa de filtración glomerular al año. TFGe por CKD-EPI para adultos y ecuación de Schwartz para niños o progresión a estadio 4 o 5 de enfermedad renal crónica.

GMF RP: Deterioro rápido de la función renal y lesión con semilunas epiteliales en el 50% o más de los glomérulos no esclerosados en la muestra de biopsia.

Índice de actividad: Método semicuantitativo basado en los hallazgos histopatológicos (ANEXO III).

Índice de cronicidad: Método semicuantitativo basado en los hallazgos histopatológicos (ANEXO III).

RRC: Aumento en tasa de filtración glomerular estimada del 25% si era anormal, a los seis meses de diagnóstico de NL, relación proteína:creatinina <0.2 .

RRP: Aumento en tasa de filtración glomerular estimada del 25% si era anormal, a los seis meses de diagnóstico de NL, relación proteína:creatinina <0.2 . Relación proteína:creatinina de 0.2-2.0.

ANTECEDENTES.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una variedad de manifestaciones clínicas así como de autoanticuerpos. ⁽¹⁾ Afecta aproximadamente 70 personas/100,000, pero varía según género, siendo 6 a 10 veces más frecuente en mujeres, así como entre países y poblaciones. ⁽²⁾ Es más frecuente en la población no blanca en Estados Unidos de América (EUA), la tasa en mujeres negras es 3-4 veces mayor que en blancas, otras razas/etnias incluyendo hispanos, asiáticos y americanos nativos también tienen riesgo incrementado, además con altas tasas de nefritis lúpica (NL), enfermedad renal crónica terminal ERCT y daño a órganos. Existe poca información acerca de la epidemiología en países de Latino América. En hispanos que residen en EUA, está descrito la evolución del LES como de mayor severidad y pobre resultado en comparación con personas blancas. ⁽³⁾

El riesgo de muerte en LES es 2 veces mayor comparado a la población general. ⁽⁴⁾ Con respecto a las causas de muerte, Thomas y cols. en el 2014, reportaron las causas principales de muerte en pacientes con esta patología, donde las enfermedades cardiovasculares (ECV), cerebrovasculares, respiratorias, renales, neoplasias e infecciones, fueron las más frecuentes. ⁽⁵⁾ En un meta-análisis reciente, en población China, con 2179 muertes, las 4 causas más frecuentes fueron infección (33.2%), afección renal (18.7%), encefalopatía lúpica (13.8%) y enfermedad cardiovascular (11.5%). ⁽⁶⁾

La sobrevida ha mejorado en las últimas 3 a 4 décadas, atribuido al diagnóstico temprano y tratamiento. Sin embargo, la afección renal se presenta en algún grado en pacientes adultos hasta en el 60%, con progresión a ERCT después de 15 años del diagnóstico entre 10 a 30% de los casos. ⁽⁷⁾ En la cohorte de GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus) en el 2004 con un total de 1,214 pacientes,

se incluyeron 248 pacientes de México, cualquier afección renal se encontró en el 58.3% y con ERCT el 2.4%. ⁽³⁾.

En una cohorte italiana de 89 pacientes con NL, y seguimiento a 20 años, el 10% progresó a ERCT, con sobrevida renal de 88.5%.⁸ En otra china de 694 pacientes, las tasas de sobrevida acumulada; en pacientes con afección renal (368/694 pacientes, corresponde al 58%), a 5, 10 y 15 años fueron 92.3%, 88.8% y 84.3%, respectivamente, siendo menores de forma significativa comparado con pacientes sin involucro renal (97%, 93.7% y 91.6%, respectivamente, $p=0.004$). ⁽⁹⁾

Se han descrito como factores asociados a pobre resultado en NL el inicio a edad temprana, sexo masculino, histología con: semilunas celulares, necrosis fibrinoide, depósitos subendoteliales, cicatrización glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial; falla renal al momento de la presentación, hipertensión persistente, hipocomplementemia, bajo nivel de hematocrito, retraso en el inicio de tratamiento, problemas en el acceso a la salud y pobre adherencia. ^(9,10-12) Otros han incluido elevados títulos de anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti dsDNA), anti Ro, número de recaídas renales, trombocitopenia, anemia, microangiopatía, síndrome antifosfolípidos como marcadores de pobre respuesta renal. ⁽¹³⁾

La clasificación histopatológica es esencial para guiar el tratamiento y predecir pronóstico en NL, la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad renal de patología del 2003 (ISN/RPS), es la más utilizada actualmente. Ver ANEXO I. En un estudio japonés, 9 de 168 pacientes tuvieron ERCT, se asociaron a factores de pobre pronóstico renal proteinuria $>3.5\text{g/d}$, sexo masculino y clases IV o IV+V, así como albúmina $< 3\text{mg/dl}$, creatinina $>0.8\text{ mg/dl}$. El IA e IC de forma basal no fueron significativos para el pronóstico. ⁽¹⁴⁾

La clasificación ISN/RPS, está basada en las lesiones glomerulares exclusivamente, a pesar de que la NL puede afectar todos los componentes renales, incluyendo glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos.

Del daño glomerular, las semilunas son marcador de daño renal severo (rápido deterioro de la función y pobre resultado), se caracteriza por la disrupción en la integridad de la pared capilar glomerular. La NL es la causa más común de GMF con semilunas (ocurre en el 33.9%). En un estudio retrospectivo de 520 pacientes chinos, la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMF RP) con semilunas en comparación a grupo control sin semilunas, fue más frecuente se presentara como: rápidamente progresiva (21.8%), hematuria (26.7%), síndrome nefrótico (23.4%), falla renal crónica (7.9%), nivel promedio de urea y creatinina al momento de la biopsia renal (35.3 versus 25 y 1.9 vs 1.2 comparado con el grupo control), mayores puntajes en IA e IC (10.6 vs 6.7 y 2.3 vs 1.7, respectivamente), necrosis capilar ($p < 0.001$), puntaje de inflamación intersticial ($p < 0.001$), alto puntaje en el índice de actividad de enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) y serositis. 28 pacientes (5.6%) murieron por enfermedad renal, 32 por (6.1%) ERCT, 101 con (19.4%) ERC, 357 (68.7%) mantuvo función renal normal. La proporción de muerte con ERCT correlacionó de forma positiva con el grado de semilunas histológicas, menor tasa de remisión completa después de largo plazo, un alto porcentaje de semilunas, y menor proporción de pacientes con buena respuesta a la terapia ⁽¹⁵⁾

Las alteraciones tubulointersticiales, mismas que se presentan en proporción importante, el rango va del 51 al 60%, tanto el tipo de lesión como extensión y severidad no se incluyen en la clasificación actual de la ISN/RPS. ⁽¹⁶⁾ El sistema de puntaje de los Institutos nacionales de salud (NIH), usado para evaluar las lesiones tubulointersticiales, está ganando aceptación. ⁽¹⁷⁾

La inflamación intersticial, fibrosis y atrofia tubulares se asocian a menor respuesta a tratamiento y pérdida de la función renal. ⁽¹⁸⁾ Park et al, reportó una prevalencia de depósitos inmunes tubulointersticiales en el 33% por inmunofluorescencia (IF) y 23% por microscopia electrónica en una cohorte de 93 pacientes. ⁽¹⁹⁾

En estudio con 68 biopsias renales, todas tuvieron algún grado de infiltrado intersticial (utilizó tinción con CD45), se asoció a marcadores de mal pronóstico como elevación de creatinina (promedio de 1.4 mg/dl en inflamación severa (>25% de afectación del tubulointersticial) y 0.7 mg/dl en inflamación leve), baja tasa de filtración glomerular y elevado puntaje de cronicidad (OR 1.79 IC 1.0, 3.1, $p=0.035$). La NL proliferativa clase III o IV fueron las más comunes, 88% en el grupo de mayor severidad y 63% en el grupo de leve ($p=0.04$), de 13 pacientes con lesiones glomerulares no proliferativas, 6 (46%) tuvieron histología severa. Lo que sugiere que la nefritis intersticial se puede presentar a pesar de la clase de NL. 37% con nefritis intersticial severa progresaron a ERCT en 24 meses comparado a 15% con leve ($p=0.03$).⁽²⁰⁾

El predominio de lesión tubulointersticial sin evidencia de lesión glomerular es raro, con reportes de casos, se sospecha cuando en paciente con LES presenta incremento en creatinina sérica, con urianálisis relativamente normal o pocas células rojas o blancas. Estos cambios se pueden acompañar de disfunción tubular.⁽²¹⁾

Además de la clasificación, existen índices histológicos que ayudan en la evaluación de la heterogeneidad clínica y respuesta al tratamiento. Austin et al. realizó un sistema de puntuación semicuantitativo para actividad y cronicidad.⁽²²⁾ Hill et al. propuso un índice que toma en cuenta los siguientes subíndices: actividad glomerular (IAG), actividad tubulointersticial (IATI) e IC, todos graduados de 0-3. Se calcula índice de actividad glomerular/8 más índice de actividad tubulointersticial/7 más índice de cronicidad/5, con buena correlación clínica y resultados comparado al propuesto por Austin.⁽²³⁾

Estudio con el propósito de evaluar los distintos índices histopatológicos en NL clase IV y su correlación pronóstica, se revisaron 62 biopsias, con puntajes de índice de actividad glomerular (IAG), índice de actividad tubulointersticial (IATI), IC, índice modificado de Hill (IMH), IA e IC de Austin. La creatinina sérica correlacionó de



forma significativa con IATI, IC, IC (Austin) así como con el IMH, pero no con IA (Austin) e IAG. El nivel sérico de creatinina fue el parámetro clínico más fuerte determinante de pronóstico. Ninguno de los índices histológicos fue mejor que la creatinina en determinar el pronóstico según tratamiento ni de mortalidad. ⁽²⁴⁾

Las lesiones vasculares (LV) en NL, su papel pronóstico no está bien establecido. Las LV incluyen microangiopatía trombótica, vasculopatía lúpica, depósito de complejos inmunes en los vasos y esclerosis arterial. Barber y cols., con 161 biopsias, se mostró microangiopatía trombótica (13), vasculopatía lúpica (5) y esclerosis arterial (93), y ausencia de lesiones vasculares en el 24.8% de los pacientes. Con TFGe menor en pacientes con esclerosis arterial, así como IC más elevado en caso de LV. Aunque las asociaciones entre estas lesiones, resultados renales y muerte no fueron significativos. ⁽²⁵⁾



JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes con NL tienen incremento de seis veces de muerte comparado con la población general. El pronóstico está influenciado por un gran número de factores demográficos, genéticos, histopatológicos e inmunológicos.

En los reportes sobre predictores de respuesta renal en NL, existen diferencias en relación a las variables medidas como: características demográficas de la cohorte estudiada, definición de remisión renal completa (RRC) y parcial (RRP) a la terapia de inducción y esquemas de tratamiento, duración de seguimiento. Por lo que es difícil extrapolar sus resultados a otras poblaciones.

En esta tesis se plantea realizar una búsqueda de predictores pronósticos en la población atendida en el “Hospital Ignacio Morones Prieto”, con diagnóstico de NL, con el fin de implementar medidas terapéuticas en nuestra población, que puedan retrasar el DFR.



HIPÓTESIS.

La actividad y cronicidad en el tejido renal por biopsia percutánea, se asocian a deterioro de la función renal a los seis meses de seguimiento



DISEÑO DEL ESTUDIO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

EXPERIMENTAL
CUASI EXPERIMENTAL
OBSERVACIONAL X

TIPOS DE DISEÑOS

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO
ESTUDIO DE COHORTE X
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES
ESTUDIO TRANSVERSAL

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

ANALÍTICO	X	DESCRIPTIVO	—
LONGITUDINAL	—	TRANSVERSAL	—
PROSPECTIVO	—	RETROSPECTIVO	X



OBJETIVOS.

PRIMARIO

General: Determinar si los hallazgos histológicos evaluados en biopsia renal, se asocian a DFR a seis meses

ESPECÍFICOS

Determinar si los hallazgos de actividad se asocian a DFR en NL.

Determinar si los hallazgos de cronicidad en biopsia renal se asocian a DFR en NL.

SECUNDARIOS

1. Determinar la proporción de pacientes con NL que responde en tratamiento
2. Reportar la proporción de pacientes con NL que progresan a ERC
3. Reportar la proporción de pacientes con NL que progresan a ERCT



SUJETOS Y MÉTODOS.

LUGAR Y DURACIÓN

Enero de 2015 a Enero de 2016, en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se solicitaron en Archivo Clínico los expedientes de los pacientes con diagnóstico de NL, para revisión y llenado de hoja de recolección de datos. (Ver ANEXOS II y III)

UNIVERSO.

Todos los pacientes con NL que cumplieron criterios de inclusión

UNIDADES DE OBSERVACION

Pacientes con NL

MÉTODOS DE MUESTREO

Muestreo continuo no aleatorio

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó entre 30 a 60 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1982 y 1997 con NL demostrada en biopsia renal
2. Cualquier edad
3. Seguimiento igual o mayor a seis meses posteriores al diagnóstico de NL
4. Expediente clínico en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

EXCLUSIÓN

1. Pacientes atendidos en otra Institución

ELIMINACIÓN

1. Datos incompletos en el expediente clínico

VARIABLES EN EL ESTUDIO.

DEPENDIENTE

Nombre de la variable: Deterioro de la función renal

Definición conceptual: cambio en la tasa de filtración glomerular al momento de la biopsia menos la tasa de filtración glomerular al año

Definición operacional: disminución $\geq 30\%$ de la tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI para adultos y ecuación de Schwartz para niños o progresión a estadio 4 o 5 de enfermedad renal crónica. ⁽²⁸⁾

Escala de medición: dicotómica

Valor: 1. Si 2. No

INDEPENDIENTES

Nombre de la variable: Índice de actividad

Definición conceptual: Método semicuantitativo basado en los hallazgos histopatológicos (ANEXO IV)

Definición operacional: reporte de biopsia renal

Escala de medición: nominal

Valor: 1. Hiper celularidad endocapilar 2. Infiltración leucocitaria 3. Depósitos subendoteliales (asas de alambre) y trombos hialinos 4. Necrosis fibrinoide y cariorrexis 5 Semilunas epiteliales (celulares) 6. Inflamación intersticial

Nombre de la variable: Índice de cronicidad

Definición conceptual: Método semicuantitativo basado en los hallazgos histopatológicos (ANEXO IV)

Definición operacional: reporte de biopsia renal

Escala de medición: nominal

Valor: 1. Esclerosis glomerular (segmentario o global) 2 Semilunas fibrosas (celulares) 3 Atrofia tubular 4 Fibrosis intersticial

Nombre de la variable: Tratamiento

Definición conceptual: Tratamiento con ácido micofenólico o con ciclofosfamida

Definición operacional: fármaco documentado en el expediente clínico

Escala de medición: dicotómica

Valor: 1. Ciclofosfamida 2. Ácido micofenólico



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

VARIABLES CONTINUAS COMO MEDIA Y DE O MEDIANA O RANGO INTERCUARTIL, SEGÚN CORRESPONDA. Y VARIABLES CATEGÓRICAS COMO PORCENTAJES. EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO SE REALIZÓ CON EL PROGRAMA R 3.1.1 Y R STUDIO V 0.98.1091.

SE HIZO MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIADO QUE INCLUYÓ LAS SIGUIENTES VARIABLES

$dTFG \sim A + C + \text{Tratamiento}$

SE TIENEN TUVIERON TRES GRADOS DE LIBERTAD, DOS CONTINUAS Y UNA DICOTÓMICA SE REQUIEREN AL MENOS 10 A 20 PACIENTES POR CADA GRADO DE LIBERTAD, SE CALCULÓ TAMAÑO DE LA MUESTRA ENTRE 30 Y 60 PACIENTES, PERO SE INCLUIMOS A TODOS LOS PACIENTES QUE SE ENCUENTREN REGISTRADOS EN LA UNIDAD. SE REALIZÓ ANÁLISIS BIVARIADO NO PARAMÉTRICO DEBIDO A QUE LAS VARIABLES NO TUVIERON DISTRIBUCIÓN NORMAL, COMPARANDO EL GRUPO DE LOS PACIENTES CON DFR, ERC Y ERCT CON LA PRUEBA DE WILCOXON PARA VARIABLES CONTINUAS Y LA PRUEBA DE CHI CUADRADA O PRUEBA EXACTA DE FISHER PARA LAS VARIABLES CATEGÓRICAS.



ÉTICA.

Solicité autorización del Comité de Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, para la realización del estudio.

Las maniobras de recolección de datos que se utilizaron se consideran sin riesgo por lo que no transgreden las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013.

Se obtuvo consentimiento de los pacientes a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos. Consentimiento informado en ANEXO V. Debido a que se realizaron estudios en humanos, y puede incluir menores de edad y pacientes adultos, este estudio se apega a lo que considera y concierne a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito” en el caso de niños se deberá contar consentimiento informado por escrito de la madre o tutor del niño en quien se realizara la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la vida. Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

Los datos obtenidos se capturaron para su análisis y por cuestiones éticas se manejarán con absoluta discreción.

RESULTADOS.

Características demográficas y clínicas. Incluimos los datos de 84 pacientes con NL. Género femenino 65 (77%), promedio de edad al diagnóstico de NL de 27.4 años (rango de 6 a 59 años), número de 20 (23%) eran ≤ 16 años de edad tiempo de evolución de LES 83 meses (IQR 35). NL como manifestación inicial de LES en 20 pacientes (23.4%), en 37/84 casos (44%) se manifestó en los primeros 6 meses. Los pacientes fueron seguidos hasta el 29 de mayo del 2015. Número de pacientes con visita entre el último año fueron de 51 (70.7%), la mediana de seguimiento de LES de 80.1 meses (IQR 72.8).

Valores basales de laboratorio: anemia (Hb < 12 g/dl) 54 pacientes (64%), 16 (19%) con leucopenia ($< 4 \times 10^9/l$), 61 (72%) linfopenia ($< 1.5 \times 10^9/l$), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$) 3 pacientes (3.5%). El 90.1% (64 pacientes) tenían anticuerpos antinucleares positivos.

Antecedente de hipertensión arterial sistémica 55 pacientes (65.5%), diabetes mellitus 8 (9.5%) y tabaquismo 5 (5.9%).

La NL clase IV fue la más frecuente (38%). En la gráfico 1 se muestra la distribución por clase histológica. TFGe basal ($ml/min/1.73m^2$) por clase histológica fue la siguiente: clase I: 78, clase II: 65.5, clase III: 70.4, clase IV: 69, clase V 113.8, mixtas III+V 48.6, IV+V 107.7. Al final del seguimiento la clase IV tuvo la menor TFGe (promedio 55.46). Total de 26 pacientes (30%) de forma basal tenían TFGe ≤ 60 $ml/min/1.73m^2$. LV en 30 pacientes (35.7%).

El tratamiento de inducción fue heterogéneo, impidiéndonos su análisis. En la Figura 2 muestro la terapéutica documentada en el expediente clínico.

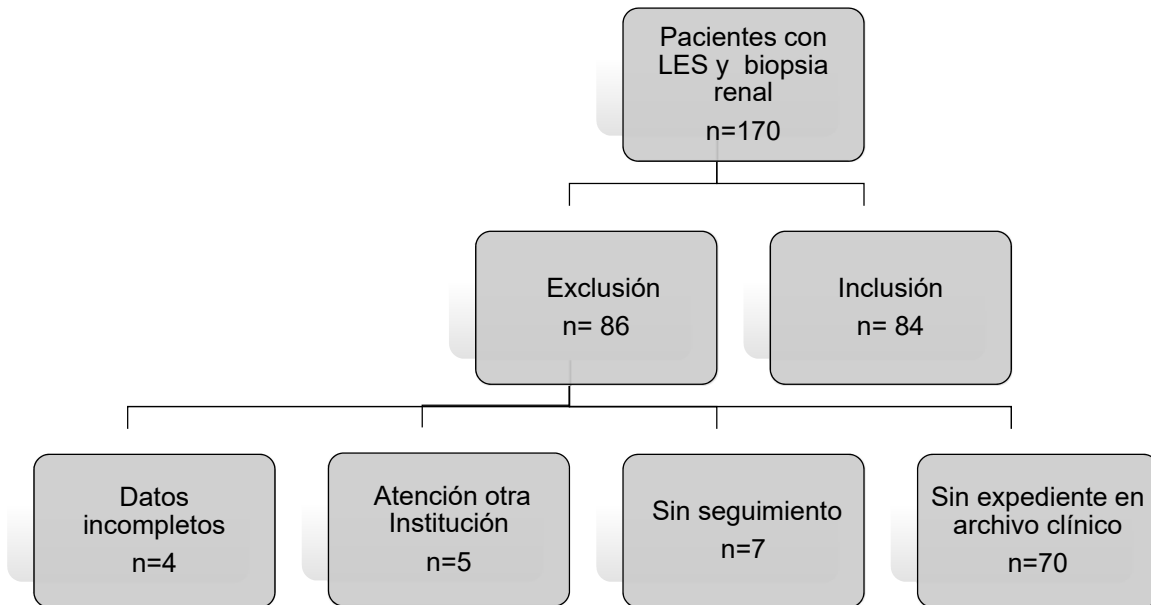
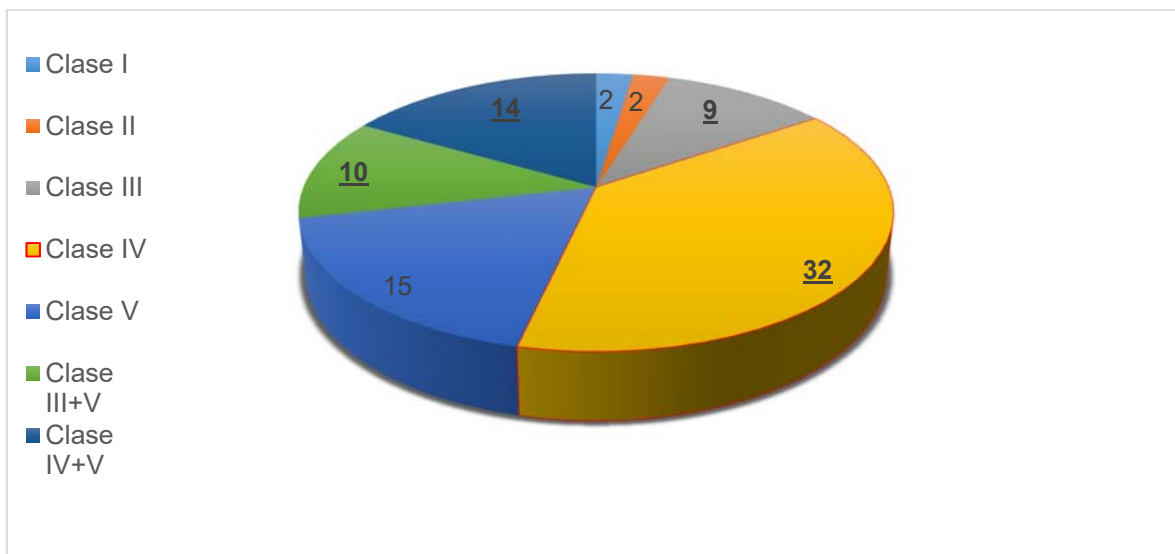


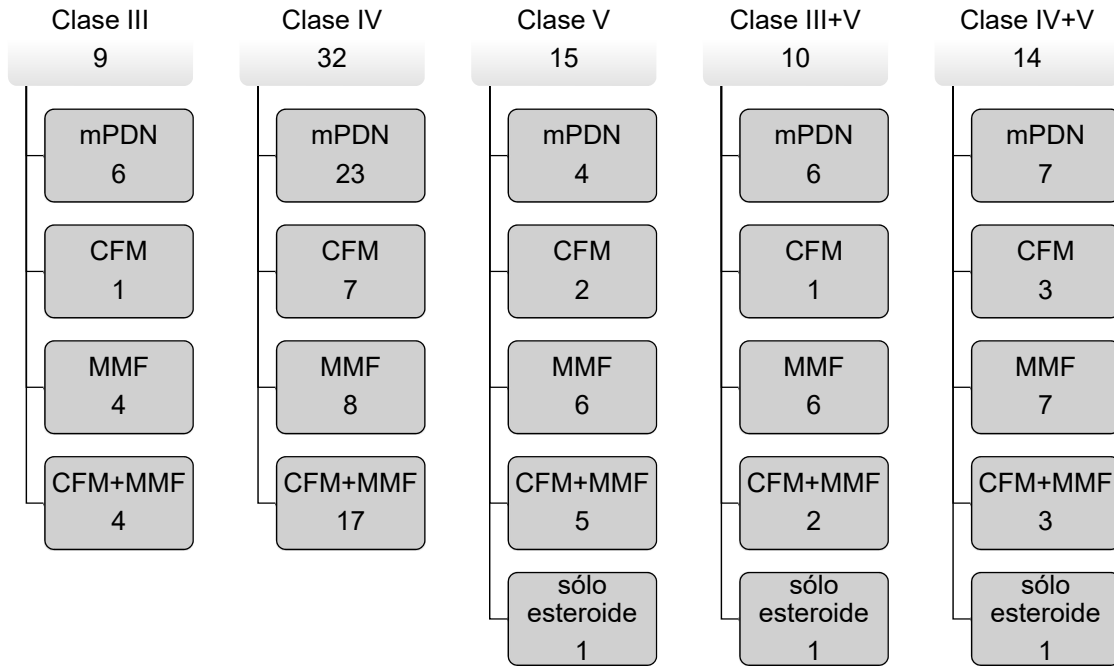
Figura 1. Algoritmo de pacientes con NL



Gráfica 1. Distribución por clases histológicas

Número de pacientes

Figura 2. Diagrama de flujo de tratamiento



CFM: ciclofosfamida, MMF: ácido micofenólico, mPDN: pulsos metilprednisolona. No se muestran 4 pacientes (con clases I y II).

DFR a seis meses. Nuestro objetivo primario fue la asociación con los datos histopatológicos y DFR a seis meses, se presentó en 18 pacientes (21.4%) por análisis multivariado y bivariado no encontramos asociación entre clase de NL, puntajes de índices de actividad y cronicidad, lesiones vasculares y hallazgos en inmunofluorescencia. En la tabla 1 se muestran los datos histológicos.

Se asociaron factores a DFR a seis meses. Como edad menor 20 años (IQR 11.2) comparado con 25 años sin DFR (IQR 21.5) ($p=0.034$), nivel de hemoglobina basal menor, (9.8 g/dl (IQR 2.8) y 11.2g/dl (IQR 2.9), respectivamente) ($p=0.006$), menor recuento plaquetario basal (298 (IQR 120.5) y 245.5 (IQR 117.2) sin DFR) ($p=0.006$), proteinuria persistente a los 6 meses con DFR 3 g/d (IQR 1.4) comparado con 1g/d (IQR 2.5) ($p=0.005$).

El grupo con DFR mostró tendencia a menor tiempo de evolución de LES al momento del diagnóstico de NL, NL de clases proliferativas y mixtas, mayor valor creatinina sérica basal, y número mayor de pacientes con HAS, aunque en el análisis no mostró significancia estadística.

Hallazgo	Total (n=84)	DFR 6 meses (n=18)	sin DFR (n=66)	valor p
Clases proliferativas, no. (%)	64 (80)	14 (77%)	49 (74%)	0.102
Puntaje de IA, no. (IQR)	7.7 (6)	7.4 (5.8)	7.8 (5.5)	0.988
Puntaje IC, no. (IQR)	2.3 (3)	2.6 (2.0)	2.2 (3.0)	0.530
Proliferación extracapilar, no. %	35 (42.5)	38.9 (30)	32.8 (43)	0.470
Hiper celularidad endocapilar, no. (IQR)	1.9, (2)	1.8 (2)	2 (2.0)	0.464
Infiltración leucocitaria, no. (IQR)	1.2 (1)	0.9 (0.8)	1.3 (1.0)	0.199
Depósitos subendoteliales , no. (IQR)	1.1 (2)	0.8 (1.0)	1.2 (2.0)	0.145
Necrosis fibrinoide, no. (IQR)	1.0 (2)	1.1 (2.0)	1.0 (2.0)	0.724
Semilunas epiteliales, no. (IQR)	2.0 (1)	1.8 (1.0)	2.0 (1.5)	0.933
Inflamación intersticial, no. (IQR)	0.9 (1)	0.8 (1.)	0.9 (2.0)	0.512
Esclerosis glomerular, no. (IQR)	0.9 (2)	0.8 (1.0)	1.0 (2.0)	0.624
Semilunas fibrosas, no. (IQR)	0.8 (1)	0.7 (1.0)	0.8 (2.0)	0.973
Atrofia tubular, no. (IQR)	0.7 (1)	0.6 (1.0)	0.8 (1.0)	0.284
Fibrosis intersticial, no. (IQR)	0.8 (1)	0.6 (1.0)	0.9 (1.0)	0.429
IF positiva en mesangio, no. (IQR)	1.2 (0)	1.1 (0)	1.3 (1.0)	0.052
IF positiva en pared capilar, no. (IQR)	1.1 (0)	1.1 (0)	1.1 (0)	0.427
IF positiva en intersticio, no. (IQR)	1.7 (1)	1.6 (1.0)	1.7 (1)	0.579

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos y DFR

IA: índice de actividad, IC índice de cronicidad, IQR: rango intercuartílico, no. número. Prueba de Fisher.

Respuesta renal. A 6 meses 4.8% (4/84) tuvieron RRC y 16.7% (14/84) RRP. Hubo mejoría de la TFGe ($\geq 30\%$) de la basal a 6 meses en 10 pacientes (11.9%), en la mitad la NL fue la primera manifestación de LES, se infiere la participación de factores hemodinámicos en el deterioro de TFG basal. La histología reportó clases proliferativas y membranosa con componente proliferativo. En promedio el IA fue 9/24.

Enfermedad renal crónica. Al final del seguimiento, promedio de 83 meses, 38/84 pacientes (45%) tenían ERC, mediana de edad 25 años (IQR 19.5) y 23.5 (IQR 19.2 años) sin ERC ($p=0.577$), femenino 30 pacientes (78.9%) y 35 pacientes sin ERC (76.1%) ($p=0.755$), mediana de diagnóstico de LES hasta NL 35 meses (IQR 36 meses) y 31 meses (IQR 35) ($p=0.065$), TFGe basal mediana 46 ml/min/1.73m² (IQR 45.8 ml/min/1.73m²) y 98.5 ml/min/1.73m² sin ERC (IQR 45.8) ($p=0.000$), creatinina basal 1.4 mg/dl (IQR 3 mg/dl) y sin ERC 0.9 mg/dl (IQR 0.4) ($p=0.000$), proteinuria basal 3 g/d (IQR 2.8 g/d) y 3 g/d sin ERC (IQR 1.4) ($p=0.977$), proteinuria 6 meses 1.2 g/día (IQR 2 g/día) contra 1 g/d sin ERC (IQR 2.5) ($p=0.287$), HAS 36 pacientes (94%) comparado con 27 pacientes (58%) ($p<0.001$).

En la tabla 2 se muestran los hallazgos histopatológicos en pacientes con ERC. El reporte de IF el depósito de inmunorreactantes en intersticio tuvo asociación significativa: IgG 1.2 puntos (IQR 3 puntos) comparado con 0.5 puntos sin ERC ($p=0.003$), y de C3 (mediana 0.3 puntos IQR 0, $p=0.038$), el resto de inmunorreactantes no fue significativo. Fallecieron 7 pacientes (18.4%) con ERC, todos por etiología infecciosa.

Tabla 2. Hallazgos histológicos en ERC

	Total (n=84)	ERC n=38	sin ERC n=46	valor p
Clase de NL, (%)				0.008
I	2(2.3)	0	2(4.3)	
II	2(2.3)	0	2(4.3)	
III	9(10.7)	3(7.8)	6(13)	
IV	32(38)	23(60)	9(19.5)	
V	15(17.8)	4(10.5)	11(23.9)	
III+V	10(11.9)	3(7.8)	7(15.2)	
IV+V	14(25.9)	5(13.1)	9(19.5)	
Puntaje de IA, no. (IQR)	7.7 (6)	8.4 (6)	7.0 (6.0)	0.154
Puntaje de IC, no. (IQR)	2.3 (3)	3.1(3.8)	1.3 (2.0)	0.001
Proliferación extracapilar, no. %	35 (42.5)	41.2(35)	23.6 (27.5)	0.058
Hiper celularidad endocapilar, no. (IQR)	1.9, (2)	2.0 (2.0)	1.9 (2.0)	0.735
Infiltración leucocitaria, no. (IQR)	1.2 (1)	1.1 (1.8)	1.3 (1.0)	0.447
Depósitos subendoteliales, no. (IQR)	1.1 (2)	1.0 (2.0)	1.1 (2.0)	0.585
Necrosis fibrinoide, no. (IQR)	1.0 (2)	1.2 (2.0)	0.9 (2.0)	0.198
Semilunas epiteliales, no. (IQR)	2.0 (1)	2.1 (1.8)	1.8 (2.0)	0.541
Inflamación intersticial, no. (IQR)	0.9 (1)	1.0 (1.0)	0.8 (1.5)	0.370
Esclerosis glomerular, no. (IQR)	0.9 (2)	1.2 (2.0)	0.7 (1.0)	0.056
Semilunas fibrosas, no. (IQR)	0.8 (1)	0.9 (2.0)	0.6 (1.5)	0.189
Atrofia tubular, no. (IQR)	0.7 (1)	0.9 (1.0)	0.5 (1.0)	0.039
Fibrosis intersticial, no. (IQR)	0.8 (1)	0.9 (1.0)	0.6 (1.0)	0.140
IF positiva en mesangio, no. (IQR)	1.2 (0)	1.2 (0)	1.3 (1.0)	0.453
IF positiva en pared capilar, no. (IQR)	1.1 (0)	1.1 (0)	1.1 (0)	1.000
IF positiva en intersticio, no. (IQR)	1.7 (1)	1.5 (1.0)	1.8 (0)	0.003

ERC: enfermedad renal crónica, IQR: rango intercuartílico, no.: número, IF: inmunofluorescencia. Prueba de Fisher

Enfermedad renal crónica terminal: al final del seguimiento 24 pacientes (28.5%), progresó a ERCT, promedio de 83 meses de seguimiento. Edad al diagnóstico de NL mediana 25 años (IQR 19) sin ERCT fue 24 años (IQR 20.5) ($p=0.842$), género femenino 19 pacientes (79.2%), sin ERCT 46 pacientes (76.7%), ($p=1.000$), meses entre diagnóstico de LES y NL mediana 12(IQR 36) y 11 meses (IQR 35) sin ERCT ($p=0.853$), TFGe basal 29 ml/min/1.73m² comparado a 92 (IQR 54.8) sin ERCT ($p<0.001$), hemoglobina basal 9 g/dl (IQR 3.9) y 11 g/d sin ERCT ($p=0.003$), creatinina basal 2.3 md/dl (IQR 3.9), sin ERCT 0.9 (IQR 0.5) ($p=0.000$), proteinuria basal 3 gr/día en ambos grupos (IQR 2.4 y 2) ($p=0.244$), proteinuria a seis meses 2 gr/d (IQR 2) y 1 g/d sin ERCT (IQR 2.1) ($p=0.324$), HAS 23 pacientes (95.8%) y 32 pacientes (53%) sin ERCT ($p<0.001$). En IF el depósito de fibrinógeno en pared capilar (0.8 puntos (IQR 1.0) en ERCT y 0.2 (IQR) $p=0.004$) y de C3 en intersticio 0.8 mediana (IQR 1.0) y 0.3 puntos (IQR 0 sin ERCT, $p=0.013$), se asociaron a ERCT. En la tabla 3 se muestran los hallazgos histopatológicos en pacientes con ERCT.

Tabla 3. Hallazgos histológicos en ERCT

Hallazgo	Total n=84	IRCT n=24	sin IRCT n=60	valor p
Puntaje de IA, no. (IQR)	7.7 (6)	8.6 (4.0)	7.2 (6.0)	0.084
Puntaje de IC, no. (IQR)	2.3 (3)	3.5(3.8)	1.6 (2.5)	<0.0001
Proliferación extracapilar, no. %	35 (42.5)	40.5(40)	30.6 (25.5)	0.297
Hipercelularidad endocapilar, no. (IQR)	1.9, (2)	2 (2.0)	1.9 (2.0)	0.465
Infiltración leucocitaria, no. (IQR)	1.2 (1)	1.1 (1.8)	1.2 (1.0)	0.707
Depósitos subendoteliales, no. (IQR)	1.1 (2)	1.0 (2.0)	1.1 (2.0)	0.462
Necrosis fibrinoide, no. (IQR)	1.0 (2)	1.1(2.0)	1.0 (2.0)	0.825
Semilunas epiteliales, no. (IQR)	2.0 (1)	2.5(3.0)	1.7 (2.0)	0.061
Inflamación intersticial, no. (IQR)	0.9 (1)	0.9 (1.0)	0.9 (1.5)	0.888
Esclerosis glomerular, no. (IQR)	0.9 (2)	1.1 (2.0)	0.9(1.5)	0.315
Semilunas fibrosas, no. (IQR)	0.8 (1)	0.8 (2.0)	0.7 (2.0)	0.687
Atrofia tubular, no. (IQR)	0.7 (1)	0.9 (1.0)	0.6 (1.0)	0.185
Fibrosis intersticial, no. (IQR)	0.8 (1)	0.9(1.0)	0.7 (1.0)	0.323
IF positiva en mesangio, no. (IQR)	1.2 (0)	1.1 (0.0)	1.3 (1.0)	0.16
IF positiva en pared capilar, no. (IQR)	1.1 (0)	1.1(0.0)	1.1 (0.0)	0.650
IF positiva en intersticio, no. (IQR)	1.7 (1)	1.5 (1.0)	1.8 (0.2)	0.011

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, analizamos hallazgos clínicos e histopatológicos que pueden influir en el DFR a seis meses, en pacientes con NL. El análisis bivariado mostró que edad menor (20 vs 25 años) se asoció a DFR a corto plazo. Feng y cols. en 1,790 pacientes con LES, encontraron pico de incidencia para NL similar, 15-28 años para hombres y 22-35 años en mujeres. ⁽²⁶⁾

La edad se ha descrito como factor de mal pronóstico. En los niños se reporta mayor frecuencia y severidad de NL (alguna alteración renal en 78% comparado con 52% en adultos, al menos una biopsia renal 64% y 18%, respectivamente). ⁽²⁷⁾ Al contrario, Miranda y cols, encontraron en cohorte mexicana, de 168 pacientes, a seis meses de terapia de inducción, pacientes > 25 años de edad ($p < 0.01$) mostraron mayor probabilidad de respuesta terapéutica. ⁽²⁸⁾

Otro de las características en nuestra población asociada a DFR fue la presencia de anemia, factor ya descrito con anterioridad, en proporción de 64% comparado con 61% en cohorte de 180 pacientes. ⁽²⁹⁾

Proteinuria es uno de los parámetros para valorar respuesta renal. La falta de respuesta a la terapia de inducción se asocia a peores resultados, en nuestro estudio encontramos que proteinuria a los 6 meses de 3 g/d se asocia a DFR, comparado con 1 gr/d. Estudio extensión del ensayo Euro lupus Nefritis, el porcentaje con relación proteína:creatinina que se redujo al menos 50% o hasta 75% a 6 meses tuvo mejor resultado renal. Valor predictor positivo de 75% de disminución de proteinuria a 6 meses para buen resultado renal fue 90%. ⁽³⁰⁾

En análisis de 90 pacientes del estudio MANTAIN, después de tratamiento, a seis meses, valor de proteinuria en 0.65 g/día y a 12 meses valor de <0.7g/día mostraron sensibilidad y especificidad de 58% y 71% y 75 y 93%, respectivamente, para

predecir buen resultado renal (creatinina sérica ≤ 1.0 mg/dl) con 7 años de seguimiento.⁽³¹⁾

HAS fue factor asociado a ERC y ERCT. Esta variable ha sido determinada entre otros factores de riesgo independientes para ERCT; cohorte de 1,814 pacientes, 11.1% con ERCT (promedio de seguimiento 93 meses), la presión arterial media ≥ 95 mm/Hg tuvo riesgo de 10 veces mayor. Otros fueron: duración de NL (meses) HR 1.006 (IC 95% 1.002-1.009) ($p=0.002$), proteinuria mayor 1gr/24 hrs con riesgo de 12.5 (IC 95% 1.549-102.303 $p=0.018$), género masculino (HR 2.1 IC 95% 1.580-3.011) ($p<0.001$), creatinina sérica ≥ 0.9 mg/dl, hemoglobina 0.788 g/dl 5 veces más riesgo de progresión. Lo que destaca la importancia del control de la proteinuria y tensión arterial durante el seguimiento de los pacientes.⁽³²⁾

Creatinina basal elevada y por tanto TFGe basal baja, se asociaron a mal pronóstico. Creatinina sérica elevada fue único factor de riesgo independiente para ERTC (HR 1.43, $p=<0.001$), en 24 pacientes con GMF RP.⁽³³⁾

Aunque encontramos datos clínicos y de laboratorio asociados a mal pronóstico, existe dificultad para estimar la afección renal en LES sin examen histológico. La biopsia renal tiene la finalidad de clasificar la clase de NL, orientar la decisión de tratamiento y predecir pronóstico. La biopsia renal previa al inicio de terapia se justifica por varias razones; los pacientes pueden presentar enfermedad glomerular no mediada por complejos inmunes llamado podocitopatía (5% en serie de 200 pacientes), microangiopatía trombótica renal por síndrome de antifosfolípidos en 30% de forma aislada o asociada a NL clásica por complejos inmunes, diagnósticos que conllevan terapia específica. De igual forma no es posible predecir la extensión de actividad o cronicidad utilizando creatinina sérica, nivel de proteinuria o análisis de orina. Los hallazgos patológicos en la biopsia renal diagnóstica han demostrado dificultad en pronosticar cómo estará la función renal a largo plazo o cómo responderá a la terapia a corto plazo.⁽³⁴⁾

Yokoyama exploró en 60 pacientes de forma retrospectiva, la utilidad de las clasificación ISN/RPS 2003 a largo plazo en NL para ERCT, encontraron asociación con NL clase IV ($p=0.025$), el índice de actividad en biopsias subsecuentes ($p=0.043$) (HR 1.20 IC 95% 1.01-1.44).⁽³⁵⁾

Para nuestro estudio incluimos clase de NL, IF, y en las proliferativas los índices de actividad y cronicidad (puntaje total y parámetros de forma individual, de ambos índices). Los resultados exhibieron que ninguna de las variables estuvo asociada al DFR a 6 meses. A diferencia de los resultados a largo plazo, la clase IV de NL, el puntaje de IC, en particular la atrofia tubular, el depósito de IgG, y C3 ambos en intersticio se asociaron a ERC, el puntaje de IC también se asoció a ERCT así como el depósito de inmunorreactantes en intersticio (IgG) y fibrinógeno en pared capilar.

La clase de NL más frecuente fue la IV, consistente con la mayoría de los estudios en diferentes partes del mundo. En Arabia Saudita, en el 37.1% de los casos (111/267 pacientes).⁽³⁶⁾ En pacientes menores de 18 años con NL ($n=53$), la clase IV también fue la más frecuente (64.1%). Estudio 205 niños con LES y evidencia de NL, disponibles 92 biopsias renales, la histología incluyó 13 (14.2%) clase II, 24 (26%) Clase III, 43 (46.7%) Clase IV and 12 (13.1%) Clase V.^(37,38)

Hill y cols., en cohorte de 71 pacientes franceses, evaluaron el poder de los índices de la biopsia renal y de sus componentes morfológicos para predecir el incremento al doble de creatinina sérica a 10 años, realizaron biopsia inicial y una segunda a los seis meses, al término de terapia de inducción. En la primera biopsia no mostró diferencia significativa con el IC ($p=0.524$) ni con IA ($p=0.415$), encontrando que el índice de actividad tubulointersticial, inmunofluorescencia vascular y depósito de C3, tuvieron significancia con el objetivo del estudio ($p=0.46$, $p=0.03$, $p=0.0009$, respectivamente). Concluyen que la primera biopsia debe considerarse como diagnóstica, y en casos excepcionales con lesiones avanzadas utilizarse como pronóstica.⁽³⁹⁾

El depósito de complejos inmunes puede detectarse en cualquier compartimento renal (incluido glomérulo, túbulo, intersticio y vasos sanguíneos). El depósito de IgG glomerular es casi universal y usualmente dominante en intensidad, C3 es el componente del complemento más frecuente, esto podría explicar la asociación encontrada con ERC en nuestros pacientes. ⁽⁴⁰⁾

Está descrito a su vez que, el IC es predictor de mal pronóstico, aún en pacientes con la misma clase de NL. Las lesiones crónicas en NL clase IV tienen peor pronóstico comparado a sólo lesiones activas. Estudio de 92 pacientes japoneses, grupo con lesiones crónicas glomerulares >50% tuvieron mayor deterioro renal comparado a un menor grado <50%. El riesgo de incrementaron el doble de creatinina incrementa de forma proporcional con el grado de lesiones crónicas. ⁽⁴¹⁾

Tenemos alto porcentaje de pacientes con deterioro de función renal a ERC y ERCT, y pobre respuesta a tratamiento. La proporción de pacientes con ERCT fue del 28%, Singh y cols. reportaron 25% (41/163) de ERCT o muerte, de clases proliferativas 39 pacientes, (incluidos 36% de raza hispana), pero con mediana de seguimiento menor 37.5 meses comparado a nuestros pacientes (83 meses). ⁽⁴²⁾

Estudio de 256 pacientes, de origen árabe y judío, edad al diagnóstico de LES 38.1 años, y la edad a la última visita fue 49.9 años, TFG basal 91.34 ml/min/1.73m², la incidencia anual de ERC estadio ≥ 3 fue 7%, el diagnóstico estadio ≥ 3 en 30.8% de la cohorte, menor porcentaje a lo encontrado en nuestros pacientes. La media de seguimiento de 8.8 \pm 6.5 años y ERCT 1.6%. ⁽⁴³⁾ Otra población de 137 pacientes progresaron a ERC 26 pacientes (18%). ⁽⁴⁴⁾

La meta del tratamiento es preservar a largo plazo la función renal, prevenir recaídas, evitar eventos adversos relacionados a la terapia y mejorar la calidad de vida. Obtuvimos mayor proporción de pacientes con RRP, la remisión renal parcial conlleva peor pronóstico que la remisión completa, pero puede ser aceptable en caso de lograr la completa. ⁽⁴⁵⁾

La identificación de predictores a corto plazo de pobre pronóstico en NL, es de importancia para intensidad y duración de terapia inmunosupresora. Determinadas características histológicas corresponden al tipo de lesión glomerular en una biopsia, dando sub clasificación de formas más severas de GNF lúpica. El reconocimiento de categorías histológicas tiene distinto resultado clínico a corto y largo plazo. Mayor número de pacientes con clase IV entran en remisión (60%) comparado con pacientes con clase III severa focal y segmentaria (38%) o clase V (27%) combinada con proliferación, de forma indirecta muestra una respuesta superior. Clase IV tienen mejor sobrevida renal a 10 años, apoya que la remisión clínica renal favorece un resultado a largo plazo. Las clases III y V son predictores de enfermedad renal terminal (38 y 31% comparado con 14% en clase IV) a pesar de que en la literatura se destaca la relativa naturaleza maligna de la GMF clase IV.⁽⁴⁶⁾

No existe consenso de la definición de remisión o respuesta renal al tratamiento, para nuestro estudio utilizamos la recomendación del ACR, limitante en nuestra población es la variación en el origen de los laboratorios donde se procesaron las muestras de sedimento urinario. Según la definición tomada, a seis meses, la proporción de pacientes con RRP fue mayor que RRC, bajas comparado a reportes previos de la literatura (población mestizo americana latina (n=149), tiempo entre diagnóstico de LES y NL 2 meses (rango 0-35, similar a nuestra población), tasa de remisión a 6 meses en clases proliferativas fue: RRP 24/125 (19.2%), completa 37 pacientes (29.6%), no remisión 64 pacientes (51.2%).⁽⁴⁷⁾

La falta de respuesta renal se vio reflejado a largo plazo con pobres resultados. Se ha visto que el tiempo para RRC es dos veces más prolongado el tiempo para RRP, Chen y cols, reportaron RRC (creatinina <1.4 mg/dl y proteinuria <0.33) en 43% y RRP (disminución 25% creatinina, y \geq 50% proteinuria a <1.5 g/d) en 24% (n=86 pacientes), el tiempo fue 16 meses y 7 meses, respectivamente, mejor pronóstico para RRC: función renal estable 84%, 29% RRP y 11% para no respondedores

($p < 0.0001$). Demostrando que aún la RRP se asocia a mejor pronóstico que los no respondedores. ⁽⁴⁸⁾

En pacientes pediátricos la respuesta renal temprana (RRC o RRP entre los 6 meses de terapia de inducción) es factor protector para desarrollo de ERCT (HR 0.19, $p = 0.013$). ⁽⁴⁹⁾

Para evaluar la respuesta a la terapia de inducción, en 165 adultos mexicanos, se compararon tres fármacos (ácido micofenólico, ciclofosfamida y azatioprina), a seis meses 32.6% cumplió criterio de remisión renal completa. Con resultado favorable para ácido micofenólico. La proteinuria al inicio de la terapia se asoció de forma negativa con la remisión renal completa HR 0.91 (IC 95% 0.84-0.98, $p = 0.013$). 50

En estudio prospectivo de análisis entre las interacciones por grupos de medicamentos de terapia de inducción en NL y raza o región geográfica. Incluidos 20 países en Asia, Australia, Europa, Latino-América, EUA y Canadá. Aleatorización a MMF o CFM. Objetivo primario: respuesta al tratamiento (disminución de proteinuria 24 hrs < 3 g si la basal era rango nefrótico o disminución mayor o igual al 50% si estaba subnefrótico, y estabilización o mejoría del 25% o más del nivel de creatinina sérica). Total de 370 pacientes, 28 (7.6%) reportaron raza México-mestiza. Pacientes asiáticos y otros (incluyó a latino-américa) tenían de forma basal RAC ligeramente mayor que grupos de raza blanca o negra. A 6 meses del total 56.2% lograron el objetivo primario con MMF y 53% con CFM. Las tasas de respuesta en hispanos fueron mejor para MMF 60.9% que con CFM 38.8%. Concluyen que la etnia y la zona geográfica pueden afectar la respuesta al tratamiento, es difícil establecer conclusiones firmes. ⁽⁵¹⁾

Por la heterogeneidad encontrada, no pudimos analizar el efecto de la terapia con los objetivos del estudio.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Este estudio tiene varias limitantes. La primera: que es retrospectivo, la recolección de datos puede ver omitido datos de importancia que modificaron los resultados, segunda el reporte de laboratorio procede de varios sitios, lo que puede influir en los datos a tomar en cuenta para definir remisión renal, específicamente la variación del reporte de hallazgos del sedimento urinario. No fue posible analizar el efecto de la terapia implementada en los resultados obtenidos, debido a la amplia heterogeneidad (tipo de medicamento y dosis).



CONCLUSIONES:

Los hallazgos histopatológicos se asociaron a resultados a largo plazo. El puntaje de índice de cronicidad, el que incluye atrofia tubular, y la presencia de inmunorreactantes intersticiales (IgG y C3) se asociaron a ERC, el puntaje de IC, depósito de IgG en intersticio y fibrinógeno en pared capilar con ERCT. Ninguno de los datos histológicos reportados en la biopsia renal, mostró asociación significativa con alguno de los objetivos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Yu C, Gershwin M, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. [J Autoimmun.](#) 2014 Feb-Mar; 48-49:10-3.
2. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15 (5): 308-8.
3. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A. The GLADEL multinational latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. [Medicine \(Baltimore\).](#) 2004 Jan; 83(1):1-17. Citado en PubMed:
4. Yukovich M, Vostretsova K, Chen W. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. [Arthritis Care Res \(Hoboken\).](#) 2014 Apr;66(4):608-16.
5. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of death analysis. [Arthritis Rheumatol.](#) 2014 Sep;66(9):2503-11.
6. Wang Z, Wang Y, Zhu R, Tian X, Xu D, Wang Q. Long term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e794.
7. Bertisias GK, Boumpas DT. Lupus nephritis-winning a few battles but not the war. [Nat Rev Rheumatol.](#) 2011 Jun 21;7(8):441-2.
8. Morini G, uaglini S, Galleli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis followed for 20 years. *Lupus.* 2013 Jul;22(8):810-8.
9. Mok C, Kowk R, Yip P. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. [Arthritis Rheum.](#) 2013 Aug;65(8):2154-60.
10. Esdalie J, Levinton C Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. [Q J Med.](#) 1989 Sep;72(269):779-833.
11. Shwartz M, Fennel JS, Lewis EJ. Pathologic changes in the renal tubule in systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol.* 1982 Jun;13(6):534-47.
12. Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M. Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine-morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. [Virchows Arch A Pathol Anat Histol.](#) 1977 Feb 18;373(1):15-22.
13. Ayodele O, Okpechi I, Swanepoel Ch. Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2010 Jun;15(4):482-90.

14. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y. Long term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014 Oct;23(11):1124-32.
15. Chen S, Thang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. [Am J Nephrol](#). 2013;38(6):445-52.
16. O'Dell JR, Hays RC, Guggenheim SJ et al. Tubulointerstitial renal disease in systemic lupus erythematosus. [Arch Intern Med](#). 1985 Nov;145(11):1996-9.
17. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 international society of nephrology and renal pathology society system. [Kidney Int](#). 2010 May;77(9):820-9.
18. Alsuwaid AO. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*. 2013 Dec;22(14):1446-54.
19. Park M, D'Agati V, Appel BD, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron*. 1986;44(4):309-19.
20. Hsieh Ch, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset T, Clark M. Tubulointerstitial inflammation and scarring predict outcome in lupus nephritis. *Arthritis Care Res*, 2012; 63 (6): 865-74
21. Ali A, Al-Windawi S. Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol*. 2013 Jan;2(1):75-80.
22. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. [Kidney Int](#). 1984 Apr;25(4):689-95.
23. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. [Kidney Int](#). 2000 Sep;58(3):1160-73.
24. Rathi M, Lal G, Joshi K, Gupta P, Sharma A. Histopathological indicators of disease outcome in class IV lupus nephritis: a revisit of various indices. [Rheumatol Int](#). 2015 Sep;35(9):1511-7.
25. Barber C., Herzenber A., Fortin P. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 May;7(5):757-64.
26. Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, et al. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int* 2010 Jun; 30 (8): 1017-23
27. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Orowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008 Feb; 58 (2): 556-62

28. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Ángeles U, Jara L, Saavedra M. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reumatología Clínica*, 2014 Oct; (3):164-169.
29. Houg D, Papo T, Beaufils H, Wescheler B, Blétry O, Baumeloy A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999 May; 78 (3): 148-66
30. Houssiau F, Vasconcelos C, D´Cruz D, Sebastiani G, Garrido E, et al. Early response to Immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheumatism* 2004, Dec 50; (12): 3934-40
31. Tamirou F, Lauwerys B, Dalléra M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science Medicine* 2015 Oct; 2: e000123. Doi:10.1136/lupus-2015-000123.
32. Yang J, Liang D, Zhang H, Liu Z, Le W, Zhou M, Hu W, Zeng C, Liu Z. Long term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy proven lupus nephritis. *Lupus*. 2015 Nov; (24), 1468-78.
33. Chen Sh, Tang Z, Zhang H, Weixin H, Zhihong L. Prediction of renal outcomes in patients with crescentic lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2015 Apr; 349 (4): 298-305.
34. Rovin B, Parikh S, Alvarado A. The Kidney biopsy in Lupus Nephritis: Is it Still relevant? *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Aug; 40 (3): 537-ix.
35. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, y cols. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int*. 2004 Jan; (66): 2382-88
36. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2009Jul; 29 (9): 1057-67
37. Bogdanović R, Nikolić V, Pasić S, Dimitrijević J, Lipkowska J, Marinković J. Lupus Nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*. 2004 Nov; 19: 36-44
38. Srivastava P, Abujam B, Misra R, Lawrence a, Agarwal V, Aggarwal A. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single centre experience over 25 years. *Lupus*. 2015 Dec; (3). Pii: 0961203315619031
39. Hill G, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry J, Bariéty J. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int*. 2001 Aug; (59): 304-316.
40. Cimbaluk D. Pathology. Classification and pathogenesis of lupus glomerulonephritis. *Mini Symposium: Pathology of Medical Diseases*. 2013 May; 19 (5): 151-57
41. Pokroy E, Gelernter I, Moland Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single center inception cohort study. *Clin Rheumatol*. 2014 May; 33 (5): 649-57
42. Singh S, Zhou X, Ahn Ch, Saxena R. Lupus nephritis. A retrospective analysis of clinical presentation and outcomes from a single center. *Am J Med Sci*. 2011 Dec; 342 (2): 467-73.
43. Pokroy E, Gelernter I, Moland Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single center inception cohort study. *Clin Rheumatol*. 2014 May; 33 (5): 649-57
44. Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Long Term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res*. 2012 May; 64 (5): 713-720

45. Bertisias G, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden J. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA/EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul; (71):1771-1782
46. Najafi C, Korbet S, Lewis E, Schwartz M, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001 Jun; 59(6):2156-63.
47. Pinto L, Duque V, Márquez J, Muñoz C, Velásquez C. Predictive value for low rate of remission in a population of Colombian patients with severe proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34: 897-903
48. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 3 (1): 46-53.
49. Wu J, Yeh K, Huang J. Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb; 43 (4): 513-20
50. Mejía J, Arreola J, Córdova B, Morales L, Uribe N, Correa R. Comparison of Lupus Nephritis induction Treatments in a Hispanic Population: A single-center Cohort Analysis. *J Rheumatology.* 2015 Nov; 42 (11):2082-91
51. Isenberg D, Appel G, Contreras G, Dooley M, Ginzler E, Jayne D, Sánchez J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology.* 2010 Jan; 49 (1): 128-140



ANEXO I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE NEFRITIS LÚPICA

1. Clase I: mínima mesangial; 2. clase II: mesangial proliferativa; 3. Clase III: nefritis focal (<50% de glomérulo) IIIA: lesiones activas, III A/C: lesiones activas y crónicas, IIIC: lesiones crónicas, clase IV: difusa ($\geq 50\%$ de glomérulo), IVS: segmentaria, IVG: global, IVA: activa, IV A/C: activa y crónica, IV C: crónica, clase V: membranosa, clase VI: esclerosante ($\geq 90\%$ glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual).

ANEXO II. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Ene
Antecedentes bibliográficos	100%	100%						
Pregunta de investigación	100%	100%						
Justificación	100%	100%						
Objetivos	100%	100%						
Hipótesis	100%	100%						
Metodología	100%	100%						
Entrega de borrador			100%					
Presentación protocolo tesis			100%					
Recolección de la muestra				0	0	0		
Análisis de datos							0	
Discusión y conclusiones								
Impresión de tesis								0
Entrega y presentación de tesis								0

ANEXO III. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre (iniciales):_____ No. Expediente_____ Edad de inicio
 LES:_____ Género:___ Talla___ Peso___
 Hipertensión arterial: si() no () Diabetes mellitus: si() no ()
 Tabaquismo: si() no () Fecha de diagnóstico de LEG:_____ Fecha de la última
 cita_____ Progresión a IRCT: si() no () tiempo desde dx NL: ___
 Terapia de inducción: CFM si () no () dosis acumulada MMF si () no () dosis
 promedio diaria Pulsos de metilprednisolona si () no ()
 Terapia de mantenimiento: AZA si () no () duración (meses)_____ MMF si () no ()
) duración (meses): _____
 Remisión completa: si() no () Remisión parcial: si() no ()
 Recaída renal: si() no () Tiempo desde la remisión a recaída: _____
 Muerte: si() causa defunción_____ no ()
 Fecha de realización de biopsia: __/__/__
 Clase histológica: _____
 Hospitalizaciones si () no () número _____
 Infecciones graves si () no () especifique _____

Índice	Actividad (puntos)		Cronicidad (puntos)
Hiper celularidad endocapilar		Esclerosis glomerular (segmentario o global)	
Infiltración leucocitaria		Semilunas fibrosas (celulares)	
Depósitos subendoteliales (asas de alambre) y trombos hialinos		Atrofia tubular	
Necrosis fibrinoide y cariorrexis		Fibrosis intersticial	
Semilunas epiteliales (celulares)			
Inflamación intersticial			
Total		Total	

Microangiopatía si() no ()



vasculopatía lúpica si() no () depósito de complejos inmunes en los vasos si() no () esclerosis arterial si() no ()

IFI: depósitos: mesangio: si() no () pared capilar: si() no ()

Depósitos	Si	No	intensidad
IgG			
IgM			
IgA			
C3			
C1q			
Fibrinógeno			
Kappa/lambda			

Creatinina basal	6 meses	1 año	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Laboratorio	Inicio	6 meses	Final seguimiento
Hemoglobina			
Plaquetas			
Leucocitos/linfocitos			
Sedimento urinario anormal	Si () no ()		
Proteinuria/RAC			
Hematuria			
Cilindros			
TFG calculada			
ANA	Si () no () título		
Anti dsDNA	Si () no () título		
aCL	Si () no () título		
Anti B2 glicoprot	Si () no () título		
Anti fosfatidilserina	Si () no () título		
C3	Si () no () valor		
C4	Si () no () valor		

Biopsias subsecuentes: si() no () Fecha: __/__/__

Resultado: _____

ANEXO IV. ÍNDICE DE ACTIVIDAD Y DE CRONICIDAD

Puntaje	Indicadores de actividad						Indicadores de cronicidad			
	Hiperce- lularidad endocapila- r	Infiltra- ción leuco- citaria	Depósitos subendotel- iales (asas de alambre) y trombos hialinos	Necrosi- s fibrinoid e y carioerre- xis	Semil- unas epiteli- ales (celul- ares)	Infla- mac- ión inter- stici- al	Escler- osis glo-me- rular	Semil- unas fibros- as	Atrofi- a tubula- r	fibrosi- s intersti- cial
Ningun- o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leve	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
Modera- -do	2	2	2	4	4	2	2	2	2	2
Severo	3	3	3	6	6	3	3	3	3	3



ANEXO V. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se dirige a pacientes que son atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con Lupus Eritematoso Sistémico que tengan daño renal, se les invita a participar en el estudio de “Hallazgos histológicos asociados a deterioro de función renal en Nefritis Lúpica”.

Dra Hilda Ernestina Esparza Holguín (Investigador Principal).

Av. Venustiano Carranza 2395, Zona Universitaria, Col Los Filtros, San Luis Potosí, S.L.P.

Dirección

Introducción.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune que puede afectar el riñón hasta en el 60% de las personas con este padecimiento. El pronóstico cuando existe enfermedad renal crónica está influenciado por un gran número de factores como edad, sexo, herencia, características en la biopsia renal, tratamiento, entre otros.

Propósito del estudio:

Revisar las características de las biopsias renales que se asocian a deterioro de la función renal.

Es un estudio se revisará el expediente clínico de los pacientes a quienes se ha realizado biopsia renal

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

No tiene ningún efecto secundario, molestias o riesgos si decide participar. La información será de tratada de forma confidencial



Como beneficio se podrá determinar las características de la población que se asocian a un mal pronóstico y en base a esto iniciar modificaciones en el tratamiento para tratar de evitar el desarrollo de complicaciones por esta enfermedad.

He sido invitado a participar en la investigación de revisión de mi expediente. Entiendo que no me causará ninguna molestia, los datos serán manejados de forma confidencial. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará económicamente. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____ Día/mes/año

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____

Fecha _____ Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____ Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____ (iniciales del investigador/asistente)