



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

**“FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASOCIADOS A FALLA A
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA”**

ALEJANDRA PÉREZ SANTANA

DIRECTOR CLÍNICO
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA DR. ENRIQUE CUEVAS ORTA

DIRECTOR METODOLÓGICO
MAESTRO EN CIENCIAS DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN
OOSTDAM



RESUMEN

Objetivos: Identificar factores clínico -patológicos que permita predecir el riesgo de falla de tratamiento en pacientes con nefritis lúpica

Métodos: Cohorte retrospectiva de pacientes con nefritis lúpica diagnosticado por biopsia renal.

Objetivo principal: determinar factores de falla a tratamiento a 12 meses de seguimiento. Realizamos analisis descriptivo. Comparamos las variables continuas con prueba t de student o U de mann Whitney dependiendo de la districubión, y las variables categoricas con prueba exacta de fisher, para las variables categoricas realizamos prueba exacta de Fisher o Chi 2.

Resultados: Incluimos 50 pacientes con nefritis lúpica, el 80% eran mujeres, con una mediana de edad de 32.4 años . La mediana de creatinina fue de 1.25 mg/dl; la clase de nefritis más común fue la IV (52%). El 46% de los pacientes no tuvieron respuesta, de los cuales 9 desarrollaron enfermedad renal terminal. Los pacientes no respondedores tuvieron puntuaciones más altas de SLEDAI, SLICC, índice de cronicidad ($p < 0.01$), y mayor porcentaje de proliferación extracapilar (15 vs 5%). El grupo de no-respuesta tuvieron niveles más altos de creatinina a los 6 y 12 meses, sucedió de manera similar la proteinuria a los 6 y 12 meses.

Conclusiones: En los pacientes con nefritis lúpica, el mayor índice de actividad, cronicidad y proliferación extracapilar en las biopsias renales, fueron los factores asociados a falla a tratamiento, al igual que niveles más altos de creatinina y proteinuria a los 6 y 12 meses.



DEDICATORIAS

A Sara, Alfredo, Diana y mis padres que me apoyaron a luchar por mis sueños y no rendirme.



AGRADECIMIENTOS

- ❖❖ A mi maestro Dr Carlos Abud por creer en mi, impulsandome a esforzarme más, ser un mejor médico y mejor ser humano.
- ❖❖ A mis profesores: Dra. Santillan, Dra. Baranda, Dr. Cuevas, Dr. Herrera, Dr. Saldaña, Dr. Moreno y Dr. Martínez por contribuir en mi formación académica y darme su amistad.
- ❖❖ A Esmeralda por apoyarme en mis proyectos y darme su amistad.
- ❖❖ A mis compañeros de residencia por compartir el mismo camino lleno de buenos momentos y crecer juntos.



ÍNDICE

RESUMEN.....	3
DEDICATORIAS.....	4
AGRADECIMIENTOS	5
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	10
OBJETIVOS.	12
SUJETOS Y MÉTODOS.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
ÉTICA.	17
RESULTADOS.	18
DISCUSIÓN.....	28
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	34
CONCLUSIONES.	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Daño renal en lupus eritematoso sistémico.....	3
Tabla 2. Presentación clínica de la nefritis lúpica.....	3
Tabla 3. Clasificación de nefritis lúpica ISN/RPS.....	4
Tabla 4. Características clínicas de pacientes con nefritis lúpica.....	20
Tabla 5. Medicamentos recibidos 1 mes previo al diagnóstico de NL.....	21
Tabla 6. Tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con NL.....	23
Tabla 7. Variables evaluadas como predictores de falla a tratamiento	24-25
Tabla 8. Factores de riesgo evaluados como predictores de falla a tratamiento	29
Tabla 9. Estratificación de riesgo de factores de riesgo evaluados.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Respuesta al tratamiento de pacientes con nefritis lúpica.....	20
Figura 2. Clases histológicas.....	22
Figura 3. Creatinina a los 12 meses de tratamiento de inducción	26
Figura 4. Correlación entre evaluación clínica y SLEDAI.....	27
Figura 5. Correlación de variables continuas.....	28
Figura 6. Predictores de respuesta de Nefritis lúpica.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- ACR:** Colegio Americano de Reumatología
- ADN:** Acido desoxirribonucleico
- Anti DNAds:** Anticuerpo contra ADN de doble cadena
- ATM:** Antimalaricos
- AZA:** Azatioprina
- AHAI:** Anemia hemolítica autoinmune
- Anti-BAFF:** Anticuerpos contra factor activador de células B
- BILAG:** Grupo de evaluación de lupus de las islas británicas
- CI:** Complejos inmunes
- CFM:** Ciclofosfamida
- GMRP:** Glomérulonefritis rápidamente progresiva
- ERCT:** Enfermedad renal crónica terminal
- EULAR:** Liga Europea contra el Reumatismo
- HLA:** Antígeno leucocitario humano
- Ig:** Inmunoglobulina
- IMC:** Índice de masa corporal
- ISN/RPS:** Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal
- LEG:** Lupus eritematoso generalizado
- MPD:** Metilprednisona
- MMF:** Micofenolato de mofetilo
- NL:** Nefritis lúpica
- NIH:** Institutos nacionales de salud
- RAG:** Relación albumina globulina
- RTX:** Rituximab
- SAAF:** Síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos
- SLEDAI:** Índice de actividad de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico
- SLICC:** Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistemico.
- TAC:** Tacrolimus
- TFG:** Tasa de filtrado glomerular

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo



ANTECEDENTES.

Introducción

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune de etiología no clara caracterizada por producción de autoanticuerpos y manifestaciones sistémicas con afectación a cualquier órgano.¹

La prevalencia de LEG se ha estimado en 30 a 50 por 100 000 habitantes, lo que equivale aproximadamente a 500 000 pacientes en Europa y 250 000 en Estados Unidos. La incidencia y prevalencia de LEG son más altas en raza negra, asiáticos e hispanos, que tienden a desarrollar lupus antes con enfermedad más grave y más activa, con mayor mortalidad que en pacientes blancos. 2, 3.

Las manifestaciones de LEG se asocian con múltiples autoanticuerpos, la formación y deposición de complejos inmunes además de otros procesos inmunes.⁴ El 90% de los pacientes son mujeres, generalmente en edad fértil. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) revisaron la clasificación de LEG, ha llevado al desarrollo de nuevos criterios de clasificación para lupus. Esta iniciativa destinada a excluir a los imitadores de lupus y centrarse en la enfermedad autoinmune. La validación proporcionó una sensibilidad de 96.1% en comparación de los Criterios de clasificación de las clínicas colaboradoras (SLICC) (cohorte de validación 96.7%) y los criterios ACR de 1997 (Cohorte de validación del 82.6%). 5,6

Los estudios han identificado más de 80 predisposiciones genéticas, en general, a excepción de la región HLA, los polimorfismos de nucleótido único se asocian al riesgo relativo de LEG.⁵ Existen ejemplos de mutaciones monogénicas que llevan a los fenotipos de LEG, estos incluyen genes que están involucrados en la reparación de daños al ADN (por ejemplo, TREX1), sensores de ácido nucleico y sobreproducción interferón tipo 1 (por ejemplo STING y TREX1), tolerancia a la

apoptosis y aclaramiento de autoantígenos, además de deficiencias tempranas del complemento.⁷

Desencadenantes ambientales (Por ejemplo exposición a radiación ultravioleta, tabaquismo, medicamentos, virus como Virus de Epstein-Barr, niveles bajos de vitamina D y contaminantes del medio ambiente) tienen un papel en la patogénesis de LEG.⁸

Nefritis lúpica

La nefritis lúpica (NL) es la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes que afecta aproximadamente a la mitad de todos los pacientes con LEG. Lo que aumenta el riesgo de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y muerte.⁸ La nefritis lúpica es el resultado de la acumulación glomerular de complejos inmunes (CI) circulantes *in situ*. Estos complejos inmunes incitan a la inflamación de los glomérulos y el túbulo intersticio, lo que puede provocar cicatrices crónicas y enfermedad renal terminal; adicionalmente hay diversos protagonistas celulares (neutrófilos, podocitos) y solubles (citocinas) que contribuyen al daño agudo y crónico característico. ⁹ La insuficiencia renal ocurre hasta el 50% de los pacientes a los 5 años.¹⁰

Diversos estudios han evaluado los factores inmunológicos y demográficos asociados con nefritis lúpica. Entre los factores predictivos del desarrollo de NL al momento del diagnóstico de LEG se encuentran edades más jóvenes, creatinina elevada, C3 bajo, título de anti-DNAs alto y la presencia de anticuerpos anti-Sm, pero el riesgo es mayor con un valor de RAG (relación albumina/globulina) bajo, esto encontrado en un estudio de 278 pacientes con diagnóstico de LEG.¹¹

Cohorte multinacional prospectiva analizó variables clínicas, de laboratorio y pronósticas en pacientes latinoamericanos con LEG de recién diagnóstico. La mortalidad se asoció con educación más baja, cobertura médica deficiente y

seguimiento mas breve. La etnicidad no blanca se asocio a mayor afección renal.13

Tabla 1. Daño renal en lupus eritematoso sistémico

Glomerulonefritis

Nefritis intersticial

Enfermedad tubular

Microangiopatía trombótica

Vasculitis

Arterioesclerosis

Vasculopatía lúpica

14

Tabla 2. Presentación clínica de la nefritis lúpica

Alteraciones urinarias asintomáticas

Microhematuria

Proteinuria no nefrótica

Hematuria persistente

Sedimento urinario anormal

Síndrome nefrótico

Síndrome nefrítico

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Enfermedad renal crónica

Enfermedad renal crónica terminal

Indicaciones para biopsia renal en LEG

El tratamiento inmunosupresor debe guiarse por una biopsia renal y apuntar a una respuesta renal completa. Debido a la naturaleza potencialmente agresiva de la NL, los umbrales para realizar una biopsia renal deben ser bajos, cualquier signo de afectación renal, en particular, proteinuria reproducible $\geq 0.5\text{g}/24$ horas, especialmente con hematuria glomerular y/o cilindros celulares, pueden ser una

indicación de biopsia. Las pruebas clínicas, serológicas o de laboratorio no pueden predecir con precisión los hallazgos histológicos. También se puede considerar una biopsia en casos de hematuria glomerular aislada persistente, leucocituria aislada (después de excluir otras causas como infecciones o fármacos) y recurrencia de insuficiencia renal inexplicada con hallazgos urinarios normales.¹⁵

Evaluación patológica de la biopsia renal

La clasificación para la nefritis lúpica analizada y avalada por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) con actualización en 2018, se divide en 6 clases según los cambios glomerulares y tubulointersticiales y las lesiones asociadas a anticuerpos antifosfolípidos.^{16,17}. Se debe examinar una muestra adecuada de ≥ 8 glomérulos bajo microscopía óptica, hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff, tricromo de Masson y tinción con plata. ¹⁸

Se recomienda la inmunofluorescencia o inmunohistoquímica para inmunoglobulinas y depósitos de complemento (cadenas ligeras IgG, IgA, IgM, C3, C1q, κ y λ). La microscopía electrónica facilita el reconocimiento de lesiones proliferativas y membranosas y debe realizarse si es posible. Las designaciones de lesiones activas y crónicas se aplican para todas las clases histológicas.¹⁹

Tabla 3. Clasificación de nefritis lúpica ISN/RPS

-
- Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima
 - Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial
 - Clase III: Nefritis lúpica focal
 - Clase IV: Nefritis lúpica difusa
 - Clase V: Nefritis lúpica membranosa
 - Clase VI: Nefritis lúpica esclerosada
-

ISN: Sociedad Internacional de Nefrología; RPS: Sociedad de Patología Renal. ²⁰



Tratamiento de adultos con nefritis lúpica.

Existen lineamientos para el manejo de la NL, los objetivos de la terapia son preservar la función renal, evitar las recaídas, evitar daños y mejorar la calidad de vida y longevidad. Las terapias inmunosupresoras son basadas en estrategias según la clasificación de NL. 20

Los objetivos finales del tratamiento son la preservación a largo plazo de la función renal, prevención de recaídas, prevención de daños relacionados con el tratamiento y la mejora de la calidad de vida y supervivencia. El tratamiento debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el médico. El tratamiento inmunosupresor, generalmente no está indicado en las clases I y VI de NL, a menos que sea necesario por la actividad extrarrenal del lupus.²¹

El enfoque terapéutico para la nefritis lúpica consta de dos fases: inducción y mantenimiento. El objetivo de la inducción es controlar rápidamente la inflamación renal, minimizar las cicatrices residuales y preservar el tejido renal. Los protocolos de inducción actuales usan dosis altas de glucocorticoides la cual continúa siendo la piedra angular del tratamiento de la nefritis lúpica, en combinación con ciclofosfamida en dosis altas (esquema de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)) o dosis bajas (esquema Euro-Lupus). Debido a la toxicidad, se han buscado alternativas más seguras y más efectivas. 22

El micofenolato de mofetilo es otra opción en terapia de inducción de la nefritis lúpica con efectividad igual a ciclofosfamida y sin diferencias en eventos adversos.²³ La fase de mantenimiento utiliza micofenolato de mofetilo o azatioprina en combinación con glucocorticoides en dosis bajas para consolidar la respuesta y prevenir los brotes de la enfermedad.²⁴ Los inhibidores de la calcineurina también se han utilizado en lugar de ciclofosfamida en la inducción de nefritis lúpica. La combinación de dosis bajas de tacrolimus, dosis bajas de micofenolato de mofetilo y glucocorticoides.²⁵

Otras terapias emergentes son las terapias de agotamiento de células B como el Rituximab, terapias dirigidas a células B como bortezonib. Belimumab, anticuerpo monoclonal anti-BAFF, inhibición coestimuladora CD28/CD80/86, inhibición de interferon o complemento.²⁶

La nefritis lúpica es una enfermedad heterogénea, en la actualidad resulta no muy evidente, particularmente a largo plazo, considerar el mejor régimen de inducción que sea más efectivo y menos tóxico que el estándar de atención.

Respuesta a tratamiento de inducción de la nefritis lúpica

Todos los ensayos clínicos recientes de NL han usado medidas a corto plazo de la respuesta renal como marcadores sustitutos del resultado a largo plazo. Prácticamente todos los ensayos recientes de nefritis lúpica han usado medidas compuestas, como la respuesta completa y la respuesta parcial, como sus principales puntos finales. Sin embargo, cada ensayo de nefritis lúpica ha creado definiciones únicas para respuestas completas y parciales compuestas por umbrales diferentes para proteinuria y creatinina sérica. Algunos ensayos también han incluido glóbulos rojos urinarios en sus definiciones de respuestas completas y parciales mientras que otros no tienen.²⁸

Es importante destacar que ninguna de estas definiciones de respuesta renal compuesta ha sido validada como predictiva de un buen resultado renal a largo plazo. Además, los estudios que han aplicado diferentes definiciones de respuestas completas y parciales a los datos primarios de los ensayos clínicos de NL han demostrado que el éxito o el fracaso del ensayo pueden verse significativamente influenciados por la elección y el momento de las medidas de respuesta renal compuesta.²⁹

Las guías de manejo de la Sociedad Británica de Reumatología definen respuesta renal completa un cociente de creatinina $<50\text{mg}/\text{mmol}$ y una función renal normal o casi normal (dentro del 10% de la tasa de filtrado glomerular normal si es

anormal). La respuesta renal parcial definida como reducción de la proteinuria \geq 50% a niveles sub-nefróticos y función renal normal o casi normal. Esta debe lograrse preferiblemente a los 6 meses, pero a más tardar 12 meses después del inicio de tratamiento.³⁰

La remisión se logra solo en 50 a 70% de los pacientes, 10-20% de los pacientes progresarán a enfermedad renal crónica terminal dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico.³¹

Factores pronósticos en nefritis lúpica

Dos estudios independientes (MAINTAIN y EURO-LUPUS Nefritis Trial) mostraron que las reducciones en la proteinuria por debajo de 0.7 gramos por día o 0.8 gramos por día dentro de un año tuvo un alto valor predictivo positivo (VPP) para mantener creatinina sérica de 1mg/dL o menos a 7 años (VPP94%) pero con valor predictivo negativo (VPN) bajo del 31%.³²

Un análisis predictivo de parámetros de respuesta renal a largo plazo utilizando datos obtenidos del estudio Euro-Lupus Nephritis Trial demuestra que un nivel de proteinuria <0.8 g/día a los 12 meses es el mejor predictor individual de buen resultado renal a largo plazo. Los parámetros renales de proteinuria, creatinina en suero y eritrocitos urinarios han sido ampliamente aceptados como medidas de respuesta a corto plazo, sin embargo, el sedimento urinario se ha identificado recientemente como uno de los “diez errores comunes en el tratamiento de la nefritis lúpica”.³³

Varios estudios de cohortes proporcionaron información útil sobre el pronóstico a largo plazo de la nefritis lúpica. Se informó que las características clínico-patológicas, la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo difieren notablemente en los pacientes con nefritis lúpica según los subtipos de clase y hallazgos patológicos. La proteinuria es un factor de riesgo bien conocido de mal pronóstico renal en diversas enfermedades glomerulares, la proteinuria en rango nefrótico causa daño a los glomérulos y túbulos que conduce a fibrosis renal.³⁴



Estudio realizado en la cohorte de Lupus del Hospital John Hopkins recolectados prospectivamente para comparar la supervivencia renal a largo plazo en pacientes con nefritis lúpica que lograron remisión completa, parcial o sin respuesta a la inducción con terapia estándar demostrarán que el estado de remisión a los 24 meses después del diagnóstico de nefritis lúpica es un predictor significativo de supervivencia renal a largo plazo y objetivo final clínicamente relevante.³⁵

La nefropatía asociada los anticuerpos anti-fosfolípidos (anticuerpos anti-cardiolipina, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I, anticoagulante lúpico) pueden asociarse con un tipo distinto de nefropatía vascular diferente al síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) con factores pronósticos adversos, como hipertensión, insuficiencia renal y fibrosis intersticial.³⁶

Las lesiones histológicas de SAAF están presentes en 20-30% de los pacientes con LEG, e incluyen microangiopatía trombótica y lesiones crónicas como hiperplasia de la íntima, trombos organizados, atrofia cortical focal y oclusiones fibrosas de arterias.³⁷

Dos estudios de 2012 y 2013 mostrarán que añadiendo la valoración de daño vascular a la clasificación ISN/RPS aumento su valor pronostico. Al menos cinco lesiones vasculares renales son comúnmente observadas en muestras de biopsias de pacientes con nefritis lúpica: depósitos de complejos inmunes vasculares, arterioesclerosis, microangiopatía trombótica, vasculopatía necrozante no inflamatoria y vasculitis renal primaria.³⁸

Davidson y colaboradores indicaron que la presencia de medias lunas por sí sola no es un factor de riesgo que afecta la supervivencia renal y mortalidad en pacientes con nefritis lúpica, no obstante, los pacientes con nefritis lúpica, cada aumento del 10% en la proporción de medias lunas llevaba un mayor riesgo de resultados desfavorables.³⁹



Dado el alto costo de los ensayos clínicos, el número limitado de pacientes con lupus elegibles y las posibles toxicidades de las estrategias terapéuticas actuales, es fundamental que diseñemos ensayos y escojamos medidas de respuesta que nos brinden la mayor posibilidad de evaluar un nuevo medicamento de manera justa. Las directrices del ACR para el tratamiento de la nefritis lúpica recomiendan un cambio en el tratamiento si no se ha logrado la respuesta al tratamiento después de 6 meses de terapia de inducción. 40

Sin embargo la terapia no esta bien definida. Además el daño renal puede ocurrir dentro de 6 meses mientras se espera definir la respuesta. Las herramientas de apoyo a la decisión podrían ayudar a definir la respuesta al inicio de la terapia de inducción y tener potencial de mejorar los resultados.⁴¹ Por lo tanto, los marcadores deben indicar la activación inicial de las células inflamatorias y citocinas, las señales para dirigirse al riñón (quimiocinas), la activación de tipos de células inflamatorias (factores de crecimiento) y el daño a los tipos de células residentes.⁴²

Un estudio evaluó biomarcadores basales para predecir resultados a 1 año en la nefritis lúpica 140 pacientes con biopsia renal que no habían iniciado terapia de inducción para un panel de biomarcadores urinarios. Los marcadores que mas predijeron respuesta fueron quimiocinas, citocinas y marcadores de daño celular.⁴³

Se requieren métodos mas confiables y menos invasivos para predecir los resultados para la toma de decisiones terapéuticas en la nefritis lúpica. Con tales herramientas, la terapia de inducción puede adaptarse a la gravedad de la enfermedad para prevenir el daño renal o la toxicidad innecesaria de los medicamentos. No existe en la práctica clínica diaria una escala de puntaje que incluya factores de riesgo para predecir la respuesta a tratamiento. 44,⁴⁵



JUSTIFICACIÓN.

Se conocen factores de riesgo de falla a tratamiento en nefritis lúpica que no se han utilizado de manera prospectiva para la toma de decisiones, solo se han identificado para justificar la mala evolución del paciente. La predicción precisa del pronóstico renal en casos individuales es importante para determinar la estrategia terapéutica. Todavía hay muchos aspectos poco claros en las características clínicas, patológicas y pronósticas sobre nefritis lúpica.

A la fecha, no contamos con escalas que tengan un factor predictivo adecuado a falla a tratamiento como lo existen para otras enfermedades (pancreatitis, infarto al miocardio, sepsis, etc.). Aquí proponemos una nueva escala de predicción de riesgo clínico y patológico con 14 variables para identificar el subgrupo de pacientes hispanos con nefritis lúpica con alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal, sin embargo no contamos con el número necesario de pacientes para la muestra ni para la cohorte de validación. Suponemos que este novedoso sistema de puntuación de riesgo probablemente sea de ayuda para la toma de decisiones en el entorno clínico.

Por la limitación en el tamaño de la muestra con el que contamos en nuestro centro, se tomaron 5 variables clínicas y patológicas de la escala propuesta para evaluar la capacidad de predicción de falla de tratamiento en nefritis lúpica. La interacción de estos factores es probable que determine el resultado final.

Se requieren análisis de factores clínico-patológico que nos ayuden a predecir resultados renales en pacientes con nefritis lúpica para la toma de decisiones terapéuticas y la selección más apropiada del tratamiento inmunosupresor. Con tales herramientas, la terapia de inducción puede adaptarse a la gravedad de la enfermedad para prevenir el daño renal o la toxicidad innecesaria de los medicamentos.



HIPÓTESIS.

Existen factores clínicos como la creatinina sérica, proteinuria al momento del diagnóstico; factores histológicos como el porcentaje de medias lunas, el índice de actividad y cronicidad en la biopsia renal que pueden predecir la falla a tratamiento en pacientes con nefritis lúpica.



OBJETIVOS.

- Objetivo general
 - Identificar factores clínico -patológicos que permita predecir el riesgo de falla a tratamiento en pacientes con nefritis lúpica

- Objetivos específicos
 - Evaluar creatinina serica basal en pacientes con nefritis lúpica
 - Evaluar proteinuria basal en pacientes con nefritis lúpica.
 - Evaluar el indice de actividad en pacientes con nefritis lúpica.
 - Evaluar el indice de cronicidad en pacientes con nefritis lúpica.
 - Evaluar porcentaje de medias lunas en la biopsia renal en pacientes con nefritis lúpica.
 - Se realizara analisis de regresión para evaluar si los factores previamente mencionados pueden predecir falla a tratamiento.

- Objetivos secundarios
 - Evaluar mediante una escala de factores pronostico clinico el riesgo de progresion a falla renal en pacientes con nefritis lúpica.
 - Evaluar mediante una escala de factores pronostico histologica el riesgo de progresion a falla renal en biopsias de pacientes con nefritis lúpica.

SUJETOS Y MÉTODOS.

- Tipo de estudio: Estudio de cohorte retrospectiva
- Lugar de realización: Hospital Central Ignacio Morones Prieto, Unidad de Osteoporosis y Reumatología.
- Universo de estudio: Expedientes de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica que cuenten con reporte de biopsia renal.
- Criterios de selección:
 - Criterios de inclusión
 - Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica a los que se les haya realizado biopsia renal en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto de Enero del 2009 a Agosto del 2018.
 - Sexo y edad indistinto.
 - Criterios de exclusión
 - Pacientes con nefritis lúpica y diabetes mellitus.
 - Pacientes con enfermedad renal secundaria a otra enfermedad crónica.
 - Criterios de eliminación
 - Pacientes con nefritis lúpica que hayan perdido seguimiento.

Se anexa carta compromiso de confidencialidad de datos (anexo 2)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis descriptivo, se evaluó distribución de los datos mediante la prueba grafica de Qqplot y mediante la prueba de Shapiro Wilks. Dependiendo de la distribución, las variables continuas se expresarán en medias, medianas y desviación estandar o rango intercuartilico. Para las variables categoricas se expresarán en proporciones. Se realizó analisis univariado y bivariado en donde para establecer las diferencias de las características basales de los pacientes con y sin falla a tratamiento se utilizarón las pruebas de t de student no pareada o u de mann Whitney dependiendo de la distribución; para las categoricas se utilizarón chi cuadrada o prueba exacta de fisher dependiendo de la repetición de las variables. Para identificar los factores de riesgo para falla a tratamiento utilizamos regresión logistica con el siguiente modelo propuesto:

FTX~creatinina + proteinuria>3gr + Índice de actividad + Índice de cronicidad + porcentaje de medias lunas

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Cálculo del tamaño de la muestra: Regresión logística $(5GL \times 10^{-20}) / 0.35 = 142-284$ pacientes.

-Nota aclaratoria: 0.35 se obtuvo donde prevalencia de evento fue del 35%. 23

Las variables a considerar para el modelo de regresión logística son:

1. Creatinina sérica, Derivado del metabolismo de creatinina en el músculo esquelético y alimentación. Se tomará el valor al momento del diagnóstico de nefritis lúpica
2. Proteinuria, Búsqueda de proteínas en orina. Se tomará el valor al momento del diagnóstico de nefritis lúpica.
3. Índice de actividad, Parámetro histopatológico de biopsia renal. Traduce inflamación en glomérulo.

4. Índice de cronicidad, Parámetro histopatológico de biopsia renal. Traduce cicatrización en glomérulo
5. Medias lunas. Parámetro histopatológico de biopsia renal. Presencia de necrosis del ovillo glomerular y proliferación celular que ocupa el espacio de Bowman.

- Método de aleatorización: No aplica
- Prueba piloto: No aplica
- Variables en el estudio

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Falla a tratamiento	Pacientes que no logran respuesta completa descrito como filtrado glomerular $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1.72\text{m}^2$, proteinuria $\leq 0.5\text{g}/24\text{h}$, sedimento inactivo en 6 meses de inicio del tratamiento de inducción o respuesta parcial definido como reduccion de proteinuria $\geq 50\%$, estabilización o mejoría de filtrado glomerular en 6 meses de inicio del tratamiento de inducción.	0= no 1= si	N/A	Dicótoma
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores	Unidades	Tipo de

		posibles		variable
Creatinina sérica	Derivado del metabolismo de creatinina en el músculo esquelético y alimentación . Se tomará el valor al momento del diagnóstico de nefritis lúpica.	0.1-60	mg/dl	Continua
Proteinuria	Búsqueda de proteínas en orina. Se tomará el valor al momento del diagnóstico de nefritis lúpica.	0-20	mg/dL	Continua
Indice de actividad	Parámetro histopatológico de biopsia renal. Traduce inflamación en glomérulo.	0-24	N/A	Continua
Indice de cronicidad	Parámetro histopatológico de biopsia renal. Traduce cicatrización en glomérulo	0-12	N/A	Continua
Medias lunas	Parámetro histopatológico de biopsia renal. Presencia de necrosis del oville glomérular y proliferación celular que ocupa el espacio de Bowman	0-100	Porcentaje de glomerulos	Continua



ÉTICA.

Investigación sin riesgo. Se considera una investigación de riesgo mínimo que no viola lo expuesto en la Declaración de Helsinki y el código de Núremberg. Al ser un estudio observacional, no se realizarán intervenciones en la enfermedad de los pacientes. Los datos se manejarán de acuerdo a la protección de datos y solo será conocida por el equipo de investigación.

El estudio se realizara de acuerdo a lo considerado en la Ley General de Salud de México en cuyo título Quinto Capitulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV señala que: podrá efectuarse solo 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, una vez enterado de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.

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”.

Se anexa carta compromiso de confidencialidad de datos (anexo 2)

RESULTADOS.

Recabamos información de 50 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica a quienes se les había realizado biopsia renal y con seguimiento por 12 meses que contaran con los parámetros evaluados en las variables del estudio y cumplieran los criterios de inclusión.

Características clínicas

De los pacientes 40 (80%) eran mujeres, la edad media 32.4 años, IMC 23.8, el promedio de meses de la nefritis lúpica desde el diagnóstico de lupus fue 3.5 meses, el promedio de meses de la biopsia renal a partir del diagnóstico de nefritis lúpica fue 3.3 meses. La puntuación de SLEDAI se utilizó para evaluar la actividad de la enfermedad clínica. La mediana de SLEDAI al momento del diagnóstico de nefritis lúpica fue de 12 (± 8). El daño acumulado de SLICC al momento del diagnóstico de nefritis lúpica fue 0 (± 1). Las comorbilidades con las que contaban los pacientes eran diabetes mellitus (n=3), hipertensión arterial (n=22). La creatinina basal promedio fue de 1.25 mg/dL. De los pacientes evaluados, 12 (24%) tuvieron respuesta completa, 15 (30%) respuesta parcial y 46% no respuesta. (figura 1).

Las características clínicas de los pacientes se describen en la tabla 4. No hubo diferencias entre los 2 grupos en cuanto a las características clínicas de los pacientes, a destacar, existió la misma proporción de glomerulonefritis rápidamente progresiva en ambos grupos. El grupo de no respuesta presentó 9 pacientes (39%) que desarrollaron enfermedad renal crónica terminal.

Figura 1. Respuesta al tratamiento de pacientes con nefritis lúpica

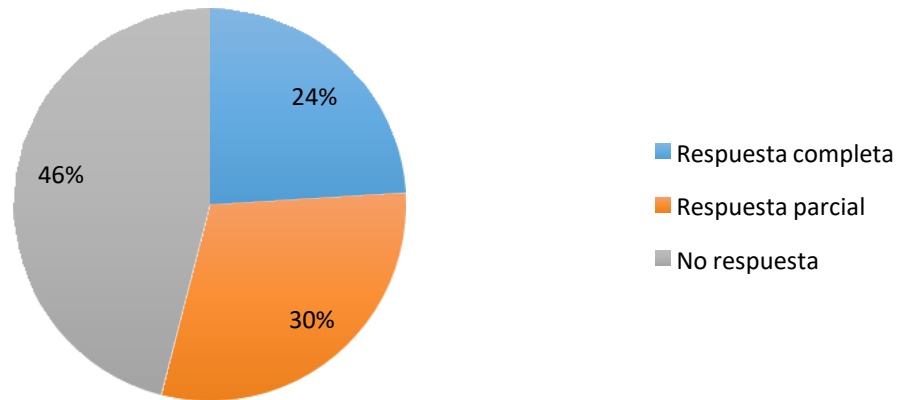


Tabla 4. Características clínicas de pacientes con nefritis lúpica

	Respuesta renal n= 27 (%)	No respuesta renal n= 23 (%)	Valor de p
Úlceras orales	15(55.6)	11(47.8)	0.77
Alopecia	17(63)	14(60.9)	0.99
Rash	10(37)	13(59.1)	0.15
Artritis	14(51.9)	10(43.5)	0.58
Miositis	2(7.4)	0(0)	0.49
Serositis	8(29.6)	5(21.7)	0.74
AHAI	3(11.1)	2(8.7)	0.99
Leucopenia	11(40.7)	6(27.3)	0.37
Trombocitopenia	2(7.4)	3(13.6)	0.64
Síndrome nefrótico	14(51.9)	12(52.2)	0.99
Síndrome nefrítico	5(18.5)	7(30.4)	0.50
GNRP	7(25.9)	7(30.4)	0.76
Anormalidades urinarias	17(63)	13(56.5)	0.77

ERT 0(0) 9(39.1) 0.00

AHA1: anemia hemolítica autoinmune; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; ERT: enfermedad renal terminal.

Medicamentos utilizados previo al diagnostico de nefritis lúpica

Se evaluaron los medicamentos utilizados un mes previo al diagnostico de nefritis lúpica. Los cuales se describen en la tabla 5. 30 pacientes(60%) tomaban esteroide un mes previo al diagnostico de nefritis lúpica, de los cuales, 7(23%) recibían dosis mayores a 20mg/día de prednisona. 33 pacientes(66%) recibían algún tipo de inmunosupresor/inmunomodulador 1 mes previo al diagnostico de nefritis lúpica de los cuales los antimalaricos fueron los más comunes (n=17). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la dosis de prednisona y otros medicamentos entre el grupo de no respuesta y respuesta renal, al igual que en la dosis de prednisona utilizada. El índice de actividad SLEDAI fue similar entre los 2 grupos.

Tabla 5. Medicamentos recibidos 1 mes previo al diagnostico de nefritis lúpica

	Respuesta n=27 (%)	No respuesta n=23 (%)	Valor de p
Esteroides	5(5)	5(12.5)	0.35
Antimaláricos	10 (37)	7 (30)	0.55
Metotrexato	7 (25.9)	7(30.4)	0.76
Azatioprina	3(11.1)	5(21.7)	0.44
Micofenolato de mofetilo	4(14.8)	8(34.8)	0.18
Tacrolimus	0	2(8.7)	0.20
Belimumab	0	0	
Rituximab	0	2(8.7)	0.20
Acido acetilsalicílico	2(7.4)	2(8.7)	0.99
Vitamina D	7(25.9)	9(39.1)	0.37
Estatinas	8(29.6)	8(34.8)	0.76

Clases histológicas

Las lesiones patológicas se evaluaron según el sistema de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS). Se aplicó el sistema de puntaje semicuantitativo de Austin para la actividad y la cronicidad. La clase IV fue la más común (n=25, 52%), seguida por la clase IV+V (n=8, 16%). El total de clases proliferativas se encontraron en 42 (84%) pacientes. Solo 5 pacientes se sometieron a otra biopsia renal.

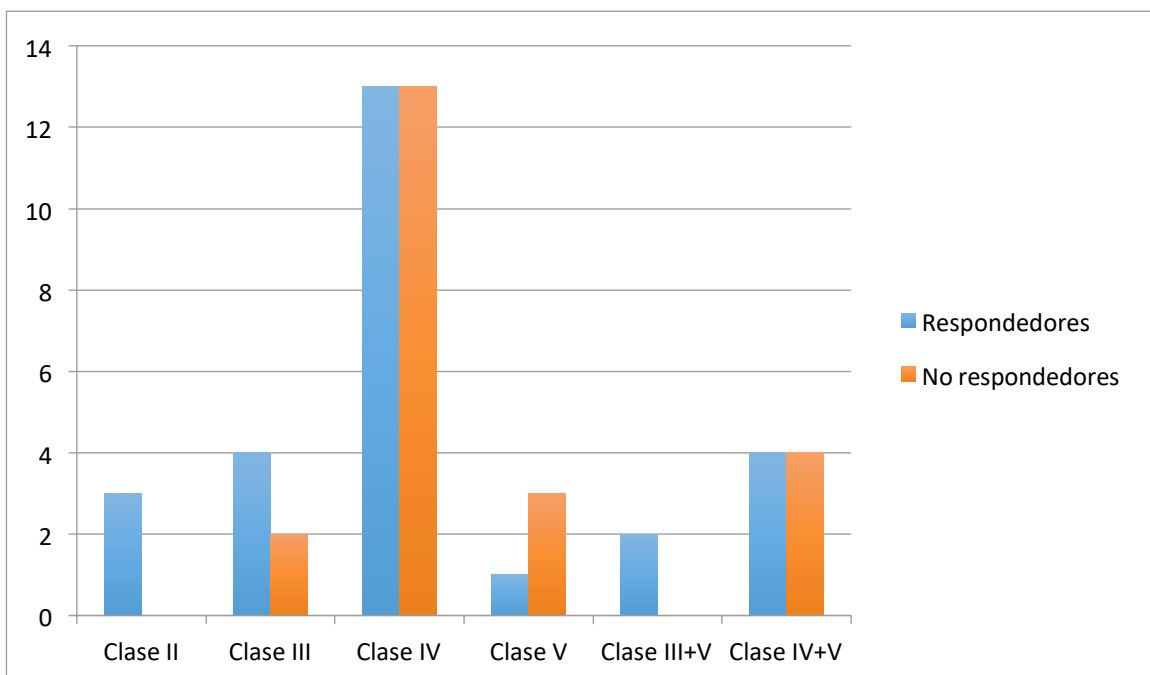


Figura 2. Clases histológicas

Tratamiento de inducción a la remisión

El tratamiento de inducción a la remisión de los pacientes con nefritis lúpica no difirió entre los 2 grupos (tabla 6). Los pulsos de metilprednisona recibidos al inicio de la inducción no difirieron en los dos grupos. El medicamento más utilizado para la inducción a la remisión fue micofenolato de mofetilo (n=36), seguido de ciclofosfamida (n=23). Los eventos adversos secundario al tratamiento de inducción se desarrolló en 18 pacientes, 7 requirieron modificación del tratamiento, 11 fueron eventos adversos infecciosos entre los cuales se encontraron

tuberculosis, herpes zoster, infección de vías urinarias y neumonía. Además hubo 5 eventos adversos no infecciosos.

Tabla 6. Tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica

	Respuesta renal	No respuesta renal	Valor de p
MPD 0 meses (mg)	3000(3000)	3000(3000)	0.72
CFM 0 meses	11(40.7)	12(52.2)	0.57
CFM 6 meses	6(22.2)	8(34.8)	0.36
CFM 12 meses	1(3.7)	2(8.7)	0.58
MMF 0 meses	19(70.4)	17(73.9)	0.99
MMF 6 meses	19(70.4)	15(65.2)	0.76
MMF 12 meses	19(70.4)	13(56.5)	0.38
TAC 0 meses	2(7.4)	2(8.7)	0.99
TAC 6 meses	2(7.4)	3(13)	0.65
TAC12 meses	2(7.4)	5(21.7)	0.22
AZA 0 meses	4(14.8)	2(8.7)	0.67
AZA 6 meses	6(22.2)	2(8.7)	0.26
AZA 12 meses	6(22.2)	2(8.7)	0.26
RTX 0 meses	2(7.4)	1(4.3)	0.99
RTX 6 meses	2(7.4)	4(17.2)	0.39
RTX 12 meses	1(3.7)	0(0)	0.99
ATM 0 meses	16(59.3)	13(56.5)	0.99
ATM 6 meses	19(70.4)	15(65.2)	0.76
ATM12 meses	18(66.7)	15(65.2)	0.99

MPD:metilprednisona; CFM: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetilo, TAC: tacrolimus, AZA: azatioprina, RTX: rituximab, ATM: atimalarico.

Predictores de falla a tratamiento

En cuanto a los parámetros evaluados, a destacar, los pacientes no respondedores tuvieron niveles más altos de creatinina a los 6 y 12 meses comparado con los no respondedores (figura 3), observación similar con la

proteinuria a los 6 y 12 meses, en donde los niveles de proteinuria fueron mayores en los no respondedores. Además los índices de actividad, cronicidad y proliferación extracapilar fueron mayores en los pacientes no respondedores. (tabla 7). Se realizó la evaluación de la escala encontrada en la literatura LNDAl la cual no presentó diferencias entre los pacientes respondedores y no respondedores en esta cohorte

La escala de evaluación clínica e histológica se realizó en todos los pacientes, algunos no contaban con todos los parámetros para su aplicación. La evaluación clínica los pacientes respondedores y no respondedores no presentaron diferencias en puntuaciones (7 vs 6, RIC 0.22). Sin embargo la evaluación histológica, los pacientes no respondedores obtuvieron una puntuación más alta en comparación con los respondedores (4 Vs 2 (RIC 0.03)) (tabla 7).

Tabla 7. Variables evaluadas como predictores de falla a tratamiento en pacientes con nefritis lúpica

Variable	Respondedores	No respondedores	RIC
Creatinina basal (mg/dl)	1.4(0.8)	1.1(1.7)	0.99
Creatinina 6meses (mg/dl)	0.8 (0.3)	2.1(2.3)	0.00
Creatinina12meses(mg/dl)	0.8 (0.2)	2.1(2.6)	0.00
Proteinuria basal (mg/L)	3000 (2350)	2280(1955)	0.38
Proteinuria 6 meses (mg/L)	728(700)	2820(3182)	0.00
Proteinuria 12 meses(mg/L)	500 (817)	2000(1800)	0.00
TFG basal(mL/min)	62(64.2)	70 (83.8)	0.92
TFG 6 meses (mL/min)	98(35.7)	44(71.8)	0.00
TFG 12 meses (mL/min)	102(47.7)	31.7(61.4)	0.00
Creatinina	1(2)	1(2)	0.99
Sedimento	1(2.5)	1(2)	0.99
RPC	3(1)	2(2)	
Evaluación clínica	7(4)	6(3)	0.22
Evaluación histológica	2(2)	4(2.8)	0.03

Indice actividad	5 (6)	8.5(4)	0.02
Indice cronicidad	1 (2)	2.5(2)	0.01
Tratamiento habitual	1(0)	0.7(1)	0.99
Prol Extracapilar	5 (17.5)	15(35)	0.04
Edad	5(18.5)	3(13)	0.71
Hipocomplementemia	12(44.4)	8(34.8)	0.30
Género	7(25.9)	3(13)	0.30
Etnia	26(96.3)	23(100)	0.99
HTA	14(51.8)	19(82.6)	0.03
Anti-DNA	5 (18.5)	6(27.3)	0.50
MAT	1(4.1)	0(0)	0.48
Componente membranoso	0 (0)	3(14.3)	0.09
Seguridad social	0(0)	4(17.4)	0.03
LNDAl	5 (3)	5(2.5)	0.43

TFG: tasa de filtración glomerular; RPC: relacion proteinuria creatinina; HTA: hipertensión arterial sistémica; MAT: microangiopatía trombótica. LNDAl: índice de actividad de la nefritis lúpica.

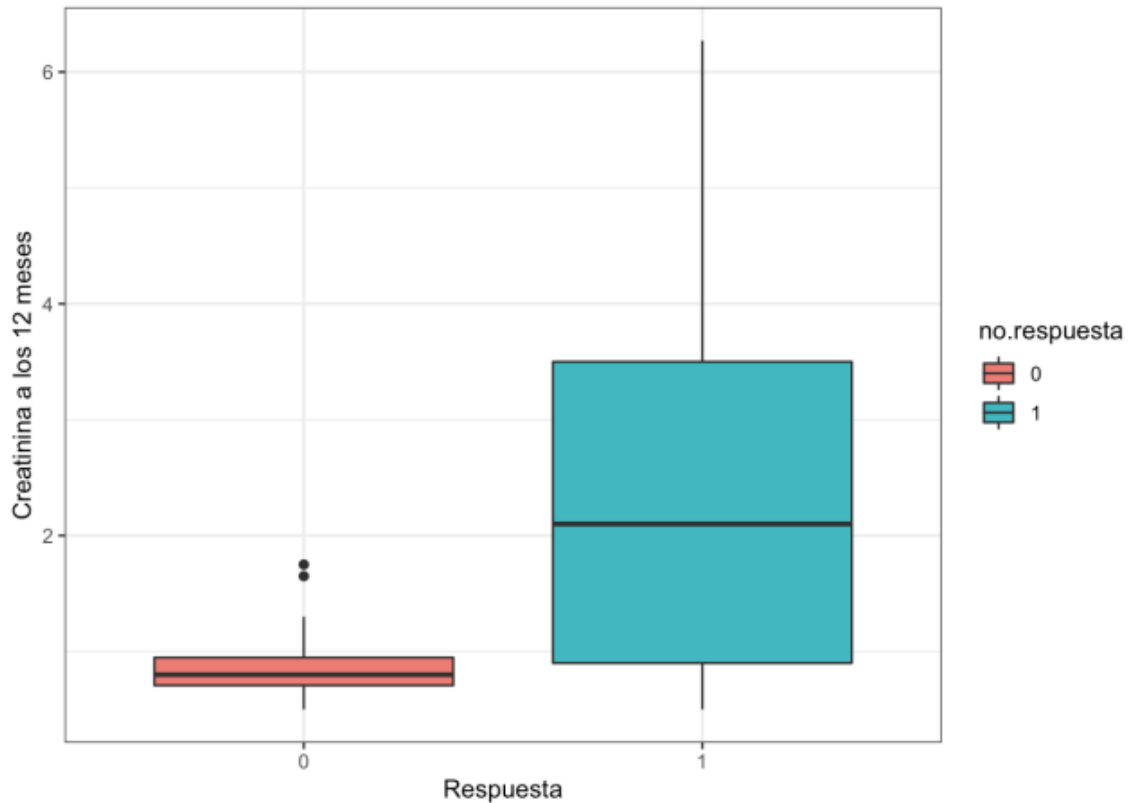


Figura 3. Creatinina a los 12 meses de tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica

Entre los factores basales al inicio de la inducción, hipertensión arterial se asoció a falla a tratamiento. Ninguna de las otras características basales examinadas se asoció a falla a tratamiento. Estas características incluyen edad, género, etnia, creatinina, sedimento urinario, relación proteinuria creatinina, hipocomplementemia, antiDNA de doble cadena.

En cuanto a correlación de las escalas evaluadas, observamos correlación (RHO) débil pero significativa entre la escala de evaluación clínica y la escala de actividad de SLEDAI (0.2, IC 0,06 a 0,2, $p=0.12$) los pacientes obtuvieron mayor puntuación en la escala de evaluación clínica junto con un aumento de la puntuación de SLEDAI de manera casi lineal (figura 4). En cuanto a correlación de variables

continuas, se encontro correlacion entre la escala LNDAI y la escala de evaluacion clinica (0.41), sin encontrar otra correlación significativa. (figura 5)

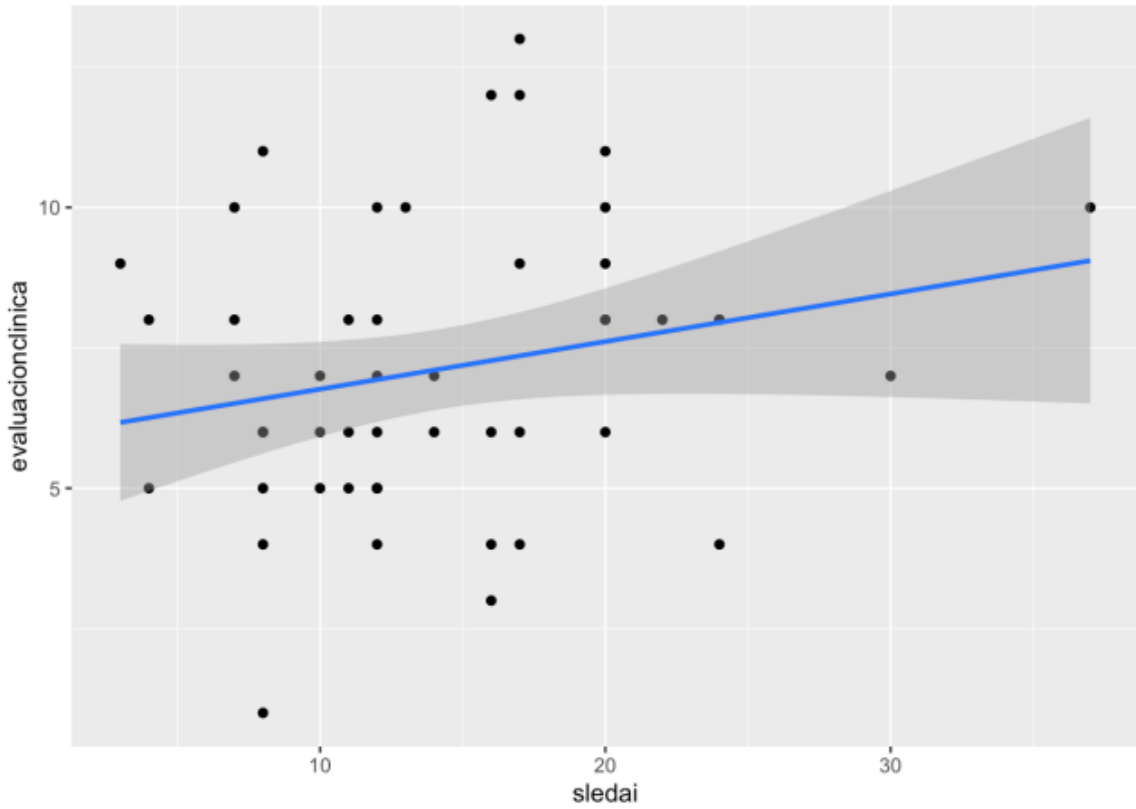


Figura 4. Correlacion entre evaluación clinica y SLEDAI

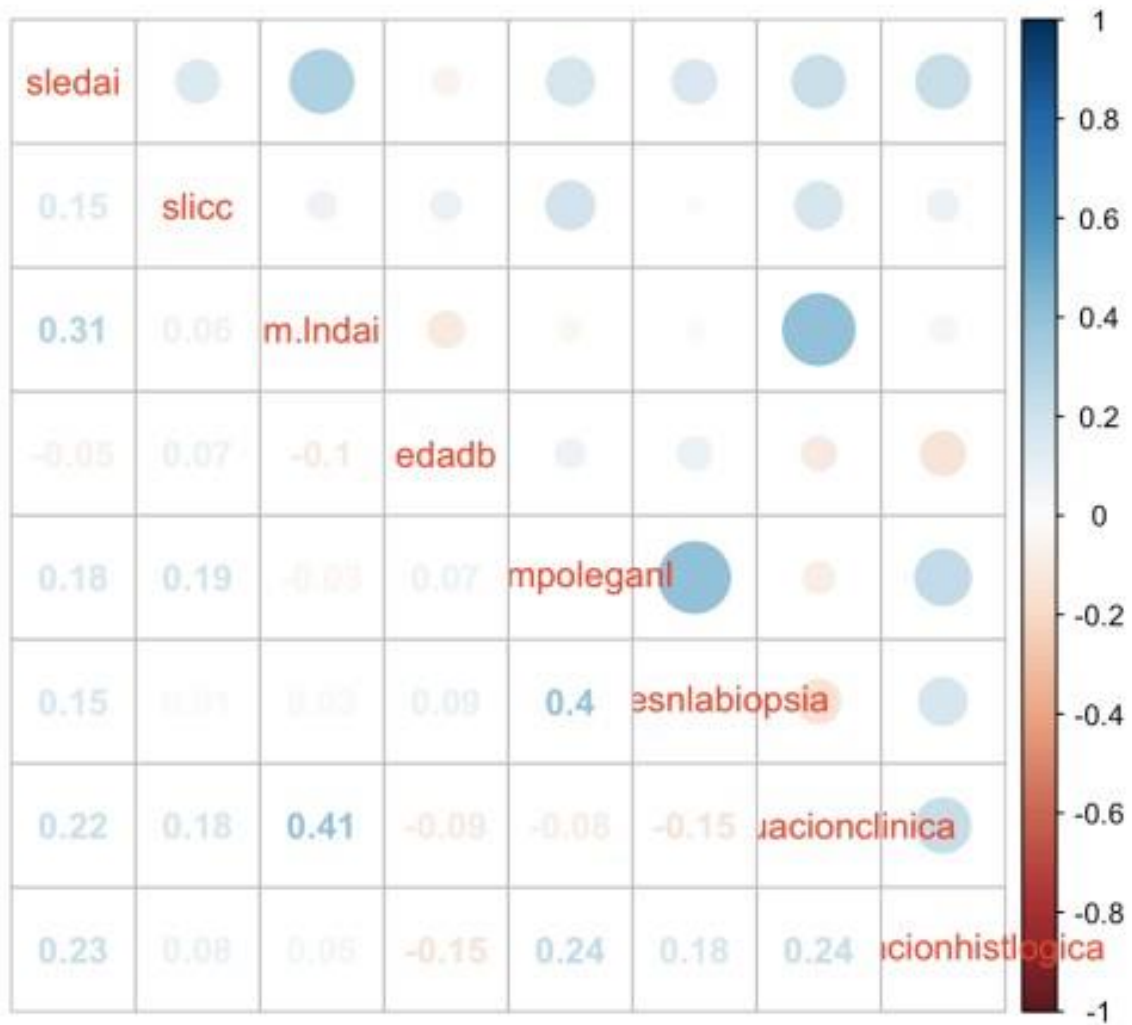


Figura 5. Correlación de variables continuas

Tabla 8. Valores de distribución de los predictores de falla a tratamiento evaluados en los pacientes con nefritis lúpica

Puntuación	1	2	3
Creatinina basal	<1	1-1.5	>1.5
Proteinuria	<1	1-3	>3
IA	<4	4-8	>8
IC	0	1-3	>3
% de proliferación extracapilar	<25	25-50	>50%

IA: Índice de actividad; IC:Índice de cronicidad

Tabla 9. Estratificación de riesgo de factores de riesgo evaluados en pacientes con nefritis lúpica

Puntuación	<5	5-10	>10
Respuesta completa	0	9	3
Respuesta parcial	0	9	6
No respuesta	0	14	9

DISCUSIÓN.

El lupus eritematoso generalizado, enfermedad autoinmune multisistémica, en la que el riñón es el órgano afectado más vulnerable, con aumento la morbilidad y mortalidad en caso de nefritis. Todavía hay muchos aspectos poco claros en las características clínicas, patológicas y de pronóstico sobre nefritis lúpica. SLEDAI y BILAG son 2 sistemas de puntuación utilizados para evaluar la actividad de el LEG en estudios clínicos, sin embargo estos no contienen cambios histológicos renales y solo se utilizan en estudios de investigación. Las lesiones histológicas renales son cruciales para el tratamiento de la nefritis lúpica y la predicción del pronóstico.

46

En nuestro estudio el 20% de los pacientes eran hombres, edad media de 32.4 años, el promedio de meses desde el diagnóstico de lupus a nefritis lúpica fue de 3.5 meses. El 24% obtuvo respuesta completa al tratamiento de induccion, 30% respuest parcial y 46% no respuesta, de los cuales el 39% desarrolló enfermedad renal crónica terminal. La población en remisión fue mucho menor que lo reportado en otros estudios en la literatura, al igual que fue mayor el porcentaje que desarrolló enfermedad renal crónica terminal. 31 La clase histológica más prevalente fue la tipo IV (52%), al igual que lo informado en la literatura internacional.47

Varios estudios de cohortes proporcionan información útil sobre el pronóstico a largo plazo de la nefritis lúpica. Se ha informado que las características clínico-patológicas, la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo difieren notablemente en los pacientes con nefritis lúpica según los subtipos clinicos e histologicos. La hipertensión, el nivel de creatinina sérica, la hipocomplementemia, lesion renal proliferativa, puntuación SLEDAI, edad, género masculino, proteinuria se identificaron como factores de riesgo independientes para mal pronostico en pacientes con NL en diferentes estudios. 48,49,50

La evaluación de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal sigue sin estar claro en pacientes con nefritis lúpica. Se requieren métodos más confiables y menos invasivos para predecir los resultados para la toma de decisiones terapéuticas en la nefritis lúpica. Con tales herramientas, la terapia de inducción puede adaptarse más adecuadamente a la gravedad de la enfermedad para prevenir el daño renal o la toxicidad innecesaria de los medicamentos.

Teniendo en cuenta que las lesiones patológicas renales son cruciales para el tratamiento de nefritis lúpica y para la predicción del pronóstico, es razonable desarrollar una regla de predicción que contenga diferentes cambios patológicos para estimar el riesgo de ERCT en pacientes con LEG.

El propósito de este estudio fue desarrollar un modelo de predicción para estimar el riesgo de enfermedad renal crónica terminal en nefritis lúpica utilizando datos clínicos y patológicos. Este estudio demuestra la viabilidad de utilizar modelos de evaluaciones de biomarcadores para predecir resultados en la nefritis lúpica. La heterogeneidad de la nefritis lúpica se refleja en el hallazgo de que múltiples biomarcadores proporcionan un poder de diagnóstico superior en comparación con biomarcadores individuales.

En este estudio evaluamos 5 variables por el número limitado de pacientes con los que se contaban en la unidad (índice de actividad, índice de cronicidad, proliferación extracapilar, creatinina sérica y proteinuria) para predecir la falla a tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica. De las variables evaluadas, los pacientes con mayor índice de actividad, cronicidad y proliferación extracapilar en las biopsias renales, fueron los factores de más mal pronóstico asociados a falla al tratamiento, mientras que la evaluación variables clínicas creatinina sérica y proteinuria basales no difirió entre los dos grupos.

Además desarrollamos una nueva escala de predicción en pacientes con nefritis lúpica para identificar el subgrupo de pacientes mexicanos con LEG con alto

riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal. Suponemos que este novedoso sistema de puntuación de riesgo probablemente sea de ayuda para la toma de decisiones en el entorno clínico. Esta escala pronostica basado en el tratamiento recibido (habitual/no habitual), si se cuenta con seguridad social, puntuación de una escala clínica (edad, género, etnia, hipertensión arterial, creatinina sérica, sedimento urinario, relación proteinuria/creatinina, anticuerpo antiDNAs, complemento sérico) y una escala histológica (índice de actividad, índice de cronicidad, proliferación extracapilar, microangiopatía trombótica y podocitopatía) para clasificar a los pacientes en riesgo bajo, medio o alto de presentar a falla a tratamiento de inducción al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica.

De las variables evaluadas, los pacientes con mayor índice de actividad, cronicidad y proliferación extracapilar en las biopsias renales fueron factores de mal pronostico asociados a falla al tratamiento, mientras que las variables clínicas creatinina sérica y proteinuria basales no difirió entre los dos grupos. Las lesiones histológicas crónicas y las lesiones histológicas activas como proliferación extracapilar e índice de actividad se correlacionaron con mal pronostico renal consistente con estudios previos. Teniendo en cuenta que estos cambios histológicos sugieren pérdida de nefronas funcionales, se puede entender sus correlaciones con mal pronóstico. Por lo tanto, especulamos es necesario obtener las puntuaciones de índice de actividad, índice de cronicidad y porcentaje de proliferación extracapilar además de solo la clase histológica para la toma de decisiones terapéuticas y predecir el resultado renal en nefritis lúpica.

De las escalas clínicas e histológicas propuestas, la escala clínica no obtuvo diferencias entre respondedores y no respondedores, sin embargo la escala histológica si tuvo puntuaciones mas altas los pacientes con falla a tratamiento con significancia estadística. Por lo tanto, según nuestros hallazgos, especulamos que la puntuación detallada de las lesiones histológicas es mejor que los subtipos patológicos para predecir el resultado renal en la nefritis lúpica.

Se encontró además de la creatinina sérica y la proteinuria a los 6 y 12 meses fueron factores de riesgo identificados para falla a tratamiento en pacientes con nefritis lúpica, siendo este un predictor significativo de supervivencia renal a largo plazo y punto final clínicamente relevante. La respuesta temprana con disminución de proteinuria protegieron la aparición de daño renal, se recomienda el control de la hipertensión arterial, respuesta temprana a la proteinuria para minimizar el daño renal.

Algunos estudios han encontrado que la creatinina sérica y proteinuria basal eran factores de riesgo independientes de mal pronóstico renal en la nefritis lúpica, sin embargo en nuestro estudio no indico esta correlación. Encontramos que los cambios patológicos específicos (índice de actividad, índice de cronicidad, proliferación extracapilar) se correlacionaron con mal pronóstico renal.

La proteinuria fue un factor de riesgo bien reconocido de mal pronóstico renal en diversas enfermedades glomerulares, sin embargo esto no se reprodujo en nuestro estudio, la persistencia de proteinuria a los 6 y 12 meses si se asocio a peores resultados, esto se explica al daño en glomérulos y túbulos que condicen a fibrosis renal. Estudios anteriores encontraron que el aumento en el nivel de creatinina sérica estaba relacionado con mal pronóstico en nefritis lúpica. Este estudio no encontró esa asociación en la creatinina sérica basal, pero si en la creatinina sérica a los 6 y 12 meses. Además, muchos estudios ya han demostrado que el efecto del tratamiento a los 5 meses ha demostrado un efecto en el pronóstico renal en pacientes con nefritis lúpica. 51,52

Aunque nuestros hallazgos contribuyen la comprensión de los predictores de resultado renal en la nefritis lúpica, creemos que las asociaciones descritas en este estudio no son lo suficientemente fuertes como para impactar directamente la toma de decisiones terapéuticas en pacientes individuales en la clínica. Se necesitan mejores biomarcadores para lograr este importante objetivo. Por último,

en futuros ensayos controlados de nefritis lúpica, el estudio de factores identificados en nuestro análisis actual de una manera pre-especificada podría servir para dilucidar aún más su asociación con la respuesta renal al tratamiento.

La evaluación de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal sigue sin estar claro en pacientes con NL. Herramientas de apoyo a decisiones terapéuticas podrían ayudar a definir la respuesta al inicio de la terapia de inducción y tener potencial de mejorar resultados en los pacientes con nefritis lúpica, en este estudio encontramos que la evaluación de características histológicas como mayor índice de actividad, índice de cronicidad y porcentaje de proliferación extracapilar se correlacionan con falla a tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica.



Figura 6. Predictores de respuesta a tratamiento de inducción en Nefritis lúpica



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Nuestro estudio es un análisis retrospectivo, basado en una base de datos de un solo centro, por lo tanto, las limitaciones son inevitables. Se necesita validación con datos prospectivos multicéntricos.

Se requiere un mayor número de pacientes para poder realizar un modelo de predicción en el cual las escalas de evaluación se calculen las puntuaciones mediante coeficientes de regresión, además de una cohorte de predicción y otra de validación.

Nuestros hallazgos pueden no ser generalizables a otras poblaciones, nuestra cohorte es predominantemente mestiza. Existe la necesidad de desarrollar cohortes más grandes para definir biomarcadores confiables.



CONCLUSIONES.

De las variables evaluadas, los pacientes con mayor índice de actividad, cronicidad y proliferación extracapilar en las biopsias renales fueron factores de mal pronóstico asociados a falla al tratamiento, mientras que las variables clínicas creatinina sérica y proteinuria basal no difirió entre los dos grupos. Se encontró además de la creatinina sérica y la proteinuria a los 6 y 12 meses fueron factores de riesgo identificados para falla a tratamiento, siendo este un predictor significativo de supervivencia renal a largo plazo y punto final clínicamente relevante.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Yip J, Aghdassi E, Su J, Lou W, Reich H, Bargman J, et al. Serum albumin as a marker for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:1667–72.
2. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (suppl 1): i67–77.
3. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)- Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1549–57.
4. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110–21.
5. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019 DOI 10.1002/art.40930
6. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 296–312.
7. Aggarwal R, Sestak AL, D'Souza A, et al. Complete complement deficiency in a large cohort of familial systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 52–57.
8. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 497–505.
9. Rovin B, Ayoub I. The clinical evaluation of kidney disease in systemic lupus erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2016. Chapter 40 (Elsevier).

10. Wallace, DJ.; Hahn, BH.; Klippel, JH. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace, DJ.; Hahn, B.; Dubois, EL., editors. Dubois' lupus erythematosus. 6th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1077-1078.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I et al. 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;71:177182
12. Sule SD, Moodalbal DG, Burnham J, Fivush B, Furth SL. Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus. *Lupus* 2015;24:862–8.
13. Pons-Estel BA; Catoggio LJ; Cardiel MH; Soriano ER; Gentiletti S; Villa AR; Abadi I; Caeiro F; Alvarellos A; Alarcón-Segovia D; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL); *Medicine*, Jan2004; 83(1): 1-17. 13
14. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus *Lancet* 2019; 393: 2344–58
15. Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48: 462-6
16. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93: 789–96.
17. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. 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;71:177182

18. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
19. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93: 789–96.
20. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797–808.
21. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I et al. 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;71:177182
22. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61–4.
23. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103–12.
24. Ayoub, J Nelson, BH Rovin. Induction Therapy for Lupus Nephritis: the Highlights. *Current Rheumatology Reports* (2018) 20: 60
25. Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18–26. This is the first RCT looking at multi-target therapy in an Asian population
26. Ayoub, J Nelson, BH Rovin. Induction Therapy for Lupus Nephritis: the Highlights. *Current Rheumatology Reports* (2018) 20: 60
27. Ayoub, J Nelson, BH Rovin. Induction Therapy for Lupus Nephritis: the Highlights. *Current Rheumatology Reports* (2018) 20: 60

28. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:873–80.
29. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305-13.
30. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:1586–91
31. Zhang, L. et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 89, 1337–1345 (2016).
32. Tamirou F, C`Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar; 75(3): 526–531.
33. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305-13.
34. Yi Tang, MD, Wei Qin, MD*, Wei Peng, MD, Ye Tao, Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *MD. Medicine* (2017) 96:37(e8024)
35. Davidson JE, Fu Q, Ji B, et al. Renal remission status and longterm renal survival in patients with lupus nephritis: a retrospective cohort analysis. *J Rheumatol* 2018; 45: 671–77. 61
36. Tektonidou MG , Sotsiou F , Nakopoulou L ,et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569–79.

37. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. 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;71:177182.
38. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 483–95.
39. Zhang W, Yuan M, Hong L, et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus* 2016;25: 1532–41.
40. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: e1–45
41. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:797–808.
42. Wolf BJ, Spainhour JC, Arthur JM, Jacech MG, Petri M, Oates JC. Development of Biomarker Models to Predict Outcomes in Lupus Nephritis *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(8): 1955–63
43. Kelley VR, Wuthrich RP. Cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*. 1999; 19:57–66.
44. Wolf BJ, Spainhour JC, Arthur JM, Jacech MG, Petri M, Oates JC. Development of Biomarker Models to Predict Outcomes in Lupus Nephritis *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(8): 1955–63
45. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*, 2012; (64):797-808
46. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288–91.



47. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
48. Tang Y, Zhang X, Ji L, et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol* 2015;47: 513–20.
49. Vozmediano C, Rivera F, Lopez-Gomez JM, et al. Risk factors for renal failure in patients with lupus nephritis: data from the Spanish registry of glomerulonephritis. *Nephron Extra* 2012;2:269–77.
50. Yang J, Liang D, Zhang H, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus* 2015;24:1468–78.
51. Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome *Lupus Scienc. & Medicine* 2015;2: e000089
52. Davidson JE, Fu Q, Ji B, Rao S, Roth D, Lagder S, Petri M. Renal Remission Status and Longterm Renal Survival in Patients with Lupus Nephritis. *J Rheumatol* 2018; 45:671-677.

