

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



**“DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE PROTEINURIA COMO
MARCADOR DE BUENA RESPUESTA EN PACIENTES CON
NEFRITIS LÚPICA ASOCIADO AL USO DE
INMUNOMODULADORES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ”**

**Tesis para obtener el Diploma de la
Especialidad en Medicina Interna**

Presenta el alumno:

Rafael Gallegos López

Director de Tesis:

**Dr. Éufrates Hernández Núñez
Dr. Manuel Alfonso Baños González**

Villahermosa, Tabasco.

Febrero, 2024



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



2024
Felipe Carrillo
PUERTO

Of. No.0156/DIRECCIÓN/DACS
25 de enero de 2024

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Rafael Gallegos López
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "Disminución en los niveles de Proteinuria como marcador de buena respuesta en pacientes con Nefritis Lúpica asociado al uso de Inmunomoduladores en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez", con índice de similitud 4% y registro del proyecto de investigación No. JI-PG-391; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los Dr. Francisco Olán, Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen, Dr. Erick Morales Montesinos, Dr. Belisario Luis Velázquez y el Dr. Pedro Raymundo May Hernández. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Especialidad en Medicina Interna**, donde fungen como Directores de tesis los Dr. Éufrates Hernández Núñez y el Dr. Manuel Alfonso Baños González.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la oportunidad para saludarle.

Atentamente


Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Núñez – Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Manuel Alfonso Baños González – Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Francisco Olán - Sinodal
C.c.p.- Dr. Jahzal Samir Rojas Guillen – Sinodal
C.c.p.- Dr. Erick Morales Montesinos – Sinodal
C.c.p.- Dr. Beusario Luis Velázquez – Sinodal
C.c.p.- Dr. Pedro Raymundo May Hernández – Sinodal

C.c.p.- Archivo
DRA.HSP/Wag*

Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD PARA LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6300, e-mail: direccion.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

 DIFUSION DACS

 DIFUSION DACS OFICIAL

 @DACSDIFUSION



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISION ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



2024
Felipe Carrillo
PUERTO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa, Tabasco, siendo las 20:30 horas del día 22 del mes de enero de 2024 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE PROTEINURIA COMO MARCADOR DE BUENA RESPUESTA EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA ASOCIADO AL USO DE UNMUNOMODULADORES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ"

Presentada por el alumno (a):

Gallegos López Rafael
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

2 0 1 E 5 6 0 0 6

Aspirante al Grado de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Eufrates Hernández Núñez
Dr. Manuel Alfonso Baños González
Directores de Tesis

Dr. Francisco Oláh

Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen

Dr. Manuel Alfonso Baños González

Dr. Belisario Luis Velázquez

Dr. Pedro Raymundo May Hernández

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulte de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 16 del mes de enero del año 2024, el que suscribe, Rafael Gallegos López, alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 201E56006 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE PROTEINURIA COMO MARCADOR DE BUENA RESPUESTA EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA ASOCIADO AL USO DE INMUNOMODULADORES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ”**, bajo la Dirección del Dr. Éufrates Hernández Núñez y el Dr. Manuel Alfonso Baños González, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a través de las direcciones electrónicas siguientes: rafagl_09@hotmail.com y manuel_banos@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Rafael Gallegos López

Nombre y Firma



Sello

DEDICATORIA

A mis padres, pues han sido los pilares que sostienen este sueño, a mis hermanos y las personas que han formado parte de mi círculo social.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

Al creador; quien me ha permitido estar en este punto de mi vida, así como a mi padre quien físicamente no está conmigo, pero vive en mi corazón, mi madre, la cual me impulsa a seguir con mis deseos de superación. Agradezco a todo el personal del hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez; Especialmente a mis maestros, pues me han enseñado el arte de la medicina, y que este nos permite crecer todos los días como residentes, y como personas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



INDICE

Dedicatoria.....	I
Agradecimientos.....	II
Índice.....	III
Glosario de términos.....	V
Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	2
2.1 Nefritis Lúpica.....	2
2.2 Epidemiología.....	2
2.3 Fisiopatología.....	3
2.4 Cuadro clínico.....	4
2.5 Diagnóstico.....	6
2.5.1 Criterios de clasificación.....	6
2.6 Biomarcadores urinarios.....	7
3. Planteamiento del problema.....	8
4. Justificación.....	9
5. Hipótesis.....	10
5.1 Hipótesis nula.....	10
5.2 Hipótesis alterna.....	10
6. Objetivos.....	11
6.1 Objetivo general.....	11
6.2 Objetivos específicos.....	11
7. Diseño metodológico (material y métodos).....	12
7.1 Tipo de diseño de estudio.....	12
7.2 Universo.....	12
7.3 Muestra.....	12
7.4 Variables.....	12
8. Métodos, técnicas y procedimiento de recolección de datos.....	14
8.1 Criterios de inclusión.....	14



8.2 Criterios de no inclusión.....	14
8.3 Criterios de eliminación.....	14
8.4 Metodología.....	14
8.5 Análisis estadístico.....	15
9. Consideraciones Éticas.....	16
10. Resultados.....	17
11. Discusión.....	21
12. Limitaciones del estudio.....	24
13. Conclusiones.....	25
14. Referencias.....	26

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Riñón	Órgano situado en el retroperitoneo, par, envuelto en fascia de Gerota, encargado principalmente de eliminar productos de desecho, producir orina y regular funciones endocrinas.
Citocinas	Proteína que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias con efecto sobre el sistema inmune para diferenciación celular o migración dirigida, ejerciendo efectos a través de su unión a un receptor.
Esquema de inducción	Tratamiento inicial con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores; que tiene como finalidad provocar disminución de la actividad autoinmune que causa afección a nivel renal, reflejado en disminución de la proteinuria y disminución de marcadores bioquímicos de lesión renal.
Esquema de mantenimiento	Esquema de tratamiento que se establece después de obtener las metas de reducción de marcadores serológicos o bioquímicos de actividad renal en LES. Los fármacos, dosis y tiempo dependen del % de respuesta obtenida en esquema de inducción.
ECA	Receptor celular para la enzima convertidora de angiotensina, que es parte de un sistema que regula funciones sobre el sistema cardiovascular y balance de electrolitos corporales.
Proteinuria	Presencia de proteínas en orina, en muestra aislada o con determinado horario, habitualmente con impacto en la valoración cuando el rango supera lo permitido en punto de corte para la patología que se asocia.
Nefritis Lupica	Afección documentada por biopsia renal en paciente con diagnóstico de LES, asociado a proteinuria y daño histológico.
Interferón	Familia de proteínas sintetizada por varios tipos celulares del sistema inmune como respuesta a una infección patógena, su nombre es recibido por la capacidad de interferir con la replicación viral en células hospedadoras.



Mortalidad	Índice de defunciones producidas en un territorio en un periodo determinado
Glomérulo	Cada uno de los diminutos ovillos de capilares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina.
Micofenolato de mofetilo	Agente inmunosupresor éster del ácido micofenólico, potente inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa.
Ciclofosfamida	La ciclofosfamida es un medicamento de la familia de agentes alquilantes usada como antineoplásico e inmunodepresor.
NIH	National Institutes of Health
Azatioprina	Agente inmunodepresor, derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, que altera el metabolismo de las purinas e inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas; también disminuye el metabolismo celular e inhibe la mitosis.
Falla Ovárica	Pérdida de las funciones ováricas antes del tiempo estimado para que suceda de forma fisiológica.
Rituximab	Anticuerpo monoclonal, con actividad anti CD20, capaz de depletar linfocitos B.
Fármaco antiproteinúrico	con capacidad para disminuir la excreción de proteínas en orina.



RESUMEN

La nefritis lúpica (NL) es una manifestación grave común del lupus eritematoso sistémico. A pesar de los recientes avances en la terapéutica y la comprensión de su patogénesis, todavía existen importantes necesidades no cubiertas.

El origen étnico no caucásico sigue siendo un riesgo importante y un factor de mal pronóstico en la NL. Se ha descubierto que la inflamación túbulo intersticial (ITI) y la fibrosis se asocian con un peor resultado renal, pero las pautas y ensayos de tratamiento de NL actuales se basan en el grado de inflamación glomerular. En combinación con micofenolato de mofetilo (MMF), una terapia dirigida a las células B y un inhibidor de la calcineurina han demostrado eficacia en ensayos recientes de NL.

Sin embargo, las tasas de respuesta han sido modestas. Mientras que la glomerulonefritis lúpica resulta del depósito de complejos inmunes derivados de autoanticuerpos sistémicos, la ITI surge de procesos complejos asociados con redes celulares in situ. Una mejor comprensión de la patogénesis de ITI identificará nuevos objetivos terapéuticos que se prevé mejorarán los resultados en nuestros pacientes con NL.

La NL es una de las manifestaciones graves más comunes del lupus eritematoso sistémico (LES) y ocurre hasta en el 50% de los pacientes con LES durante el curso de la enfermedad (5,33). La NL ocurre en minorías raciales y étnicas con mayor frecuencia en los Estados Unidos (5,3,34), y esta tendencia también se ha encontrado en la población pediátrica (35). A pesar de la gran mejora de la supervivencia renal en la NL en los años 1970 y 1980, esto no ha cambiado mucho desde entonces (36,38). Aun así, hasta el 50% de los casos de NL progresan a enfermedad renal crónica (ERC) (37,39), y la NL, especialmente cuando produce ERC, es uno de los predictores más importantes de mortalidad en el LES (3,40,41). Existe una necesidad urgente de comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.



Además de la raza o la etnia no caucásica, la edad más temprana en el momento del diagnóstico de LES es otro factor de riesgo para el desarrollo de NL (2,34), junto con el sexo masculino (33,42), aunque es posible que no se observe esta diferencia entre sexos en todos los grupos étnicos (43). La mayoría de los casos de NL ocurren durante los primeros 5 años del diagnóstico de LES, y el tiempo hasta el desarrollo de NL también es más corto en pacientes no caucásicos (2,3,44).

Los pacientes con NL de etnias no caucásicas, especialmente aquellos con ascendencia africana, tienen un peor pronóstico renal (39,45,46), y estos hallazgos pueden deberse a factores tanto biológicos como socioeconómicos (45,47).

Serológicamente, los anticuerpos anti-SSA positivos (39), los complementos bajos (45) y la creatinina sérica alta (37,39) se correlacionan con un mal resultado renal.

Abstract

Lupus nephritis (LN) is a common severe manifestation of systemic lupus erythematosus. Despite recent advances in therapeutics and understanding of its pathogenesis, there are still important unmet needs.

Non-Caucasian ethnicity remains a major risk and poor prognostic factor in LN. Tubulointerstitial inflammation (TII) and fibrosis have been found to be associated with worse renal outcome, but current LN treatment guidelines and trials are based on the degree of glomerular inflammation. In combination with mycophenolate mofetil (MMF), a B cell-directed therapy and a calcineurin inhibitor have demonstrated efficacy in recent NL trials.



However, response rates have been modest. While lupus glomerulonephritis results from the deposition of immune complexes derived from systemic autoantibodies, TII arises from complex processes associated with in situ cellular networks. A better understanding of the pathogenesis of TII will identify new therapeutic targets that are anticipated to improve outcomes in our patients with LN.

LN is one of the most common severe manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and occurs in up to 50% of SLE patients during the course of the disease (5,33). LN occurs in racial and ethnic minorities most frequently in the United States (5,3,34), and this trend has also been found in the pediatric population (35). Despite the great improvement in renal survival in LN in the 1970s and 1980s, this has not changed much since then (36,38). Still, up to 50% of LN cases progress to chronic kidney disease (CKD) (37,39), and LN, especially when it causes CKD, is one of the most important predictors of mortality in SLE (3,40,41). There is an urgent need to better understand the pathogenesis of the disease and develop new therapeutic approaches.

In addition to non-Caucasian race/ethnicity, younger age at SLE diagnosis is another risk factor for the development of LN (2,34), along with male sex (33,42), although it is This difference between the sexes may not be observed. in all ethnic groups (43). Most cases of LN occur during the first 5 years of SLE diagnosis, and the time to development of LN is also shorter in non-Caucasian patients (2,3,44).

LN patients of non-Caucasian ethnicities, especially those of African ancestry, have a worse renal prognosis (39,45,46), and these findings may be due to both biological and socioeconomic factors (45,47).

Serologically, positive anti-SSA antibodies (39), low complements (45), and high serum creatinine (37,39) correlate with poor renal outcome.



1 INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja, multisistémica, crónica, con manifestaciones muy variables, que se caracteriza por actividad aberrante del sistema inmune (1). Su origen se considera multifactorial, el cual involucra factores genéticos, epigenéticos y ambientales. La patogenia del LES involucra variantes genéticas que dificultan la eliminación de células moribundas y la persistencia de antígenos nucleares en compartimentos extracelulares, donde desencadenan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Otras predisposiciones genéticas afectan la magnitud de estas respuestas inmunitarias y los puntos de control de la tolerancia inmunitaria que promueven la preparación y expansión de los linfocitos T y B autorreactivos (6). Como resultado, los autoanticuerpos antinucleares y de otro tipo circulan y forman complejos inmunitarios, que impulsan aún más la inflamación sistémica y el daño orgánico. En el LES, la inflamación sistémica causa síntomas generales como fiebre, fatiga y mialgia, pero los depósitos de inmunocomplejos en la microvasculatura periférica pueden desencadenar inflamación y mal funcionamiento en múltiples órganos. Los criterios de clasificación publicados por el American College of Rheumatology y la European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) en 2019 muestran una sensibilidad y una especificidad general mucho mejores que las versiones anteriores (7).

El LES es una enfermedad autoinmune con diversas manifestaciones clínicas, dañando muchos sistemas y órganos. La pérdida de tolerancia inmunológica al material nuclear endógeno conduce a los síntomas clínicos. La progresión de la enfermedad renal es la fuente predictiva de morbilidad y mortalidad comúnmente utilizada en pacientes con LES. La nefritis lúpica NL es una de las manifestaciones orgánicas más graves y presenta lesiones renales extensas, que se manifiesta principalmente por la expansión del mesangio glomerular y la acumulación de matriz extracelular secretada por los MC (8).



2 MARCO TEÓRICO

2.1 NEFRITIS LÚPICA

La afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES), se denomina nefritis lúpica (NL), es una complicación común y grave, con una tasa de prevalencia de 1.4-2.9% e incidencia de 7.4-159.4 casos por cada 100,000 personas (9).

En algunos casos, la afectación renal es la manifestación inicial del LES o se produce en los primeros 5-10 años tras el diagnóstico de LES. Se estima que el 60% desarrolla nefritis lúpica y más del 25% de ellos tendrá enfermedad renal terminal en los 10 años posteriores a presentar síntomas renales (11,9).

La característica principal de la nefritis lúpica es el análisis de orina con presencia de proteinuria y hematuria macroscópica, con menos frecuencia se puede observar con hematuria microscópica, tasa de filtración glomerular disminuida e hipertensión arterial (12,13).

La confirmación y la clasificación de la enfermedad se realizan mediante análisis histopatológico de tejido obtenido por biopsia, por lo que actualmente es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico (13).

El diagnóstico precoz para el establecimiento y la respuesta rápida de la terapia son de gran importancia pronóstica. El objetivo de la terapia es lograr la remisión completa y evitar las fases activas de la enfermedad. Debido a una patogenia compleja heterogénea, existen diferentes dianas terapéuticas (9).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la incidencia y la prevalencia informadas de LES difieren significativamente según la geografía, con América del Norte informando la mayor incidencia y prevalencia, África informando la incidencia más baja y Australia informando la prevalencia más baja. La edad, el sexo y el origen étnico desempeñan



un papel importante en la determinación del resultado clínico y el tratamiento de la enfermedad. El LES es más prevalente en la población femenina, pero su curso es más crítico y expedito en los hombres, lo que culmina en un mal pronóstico. Esta disparidad se puede atribuir al entorno ambiental y las diferencias genómicas.

La tasa de incidencia actual es de 6,73 casos por 100.000 por año en la población caucásica y 31,4 casos por 100 .

El LES se observa principalmente en mujeres en edad fértil entre los 15 y los 44 años, con un predominio femenino de 9:1, lo que convierte al LES en una de las enfermedades autoinmunes más diferenciadas por género. El LES, un diagnóstico común durante la edad reproductiva, sugiere una influencia hormonal en su patogenia, que también presenta una serie de desafíos médicos y psicosociales que afectan la planificación familiar y el embarazo. Las tendencias raciales en el LES indican que esta enfermedad afecta principalmente a personas no caucásicas. En los Estados Unidos, el LES es más frecuente entre las poblaciones afroamericana, hispana y asiática en comparación con la población caucásica. Su ocurrencia es de tres a cuatro veces mayor entre las mujeres afroamericanas (10).

2.3 FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del LES está dada por la interacción entre el exposoma (influencia ambiental) y el genoma para producir una alteración en la expresión de genes específicos que contribuyen y resultan en el desarrollo de la enfermedad (13,11,12,14).

Los factores ambientales (UVB, infecciones, toxinas, etc), desencadenan una pérdida de tolerancia inmunológica en individuos susceptibles, lo que desencadena una actividad aberrante de este mismo (25,26,4,15).

La exposición de los autoantígenos a las células inmunitarias, posiblemente debido a un aumento de la carga de células apoptóticas, inicia un bucle de retroalimentación entre la inmunidad innata y la adaptativa. La consiguiente producción de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, células T y células B



autorreactivas, la activación del complemento y la liberación de citoquinas dan como resultado un daño tisular generalizado, que se manifiesta como el cuadro clínico de LES. Las células plasmáticas autorreactivas de larga vida y las células T memorizan su inmunización contra los núcleos, estas no pueden ser eliminadas, por lo que los tratamientos no eliminan la enfermedad, solo suprimen la actividad de la misma (21,4).

Dentro de los defectos inmunorreguladores comprometidos se encuentran los mecanismos que aseguran la permanencia de niveles bajos de cromatina extracelular; la opsonización de las células muertas por complemento o por fagocitosis; por su parte, los neutrófilos sufren NETosis y a su vez liberan nucleosomas al espacio extracelular (19,17,16,13,18,20).

A lo largo de los años se han empleado diversas estrategias para la identificación de los genes que intervienen en el LES, donde las principales son estudios de ligamiento, asociación y expresión. Actualmente la caracterización genética de esta enfermedad se ha enfocado a la identificación de las variaciones genéticas asociadas de mayor prevalencia, principalmente de SNP, el cual sirve de marcador idóneo para el mapeo de los genes (27,28,26).

2.4 CUADRO CLÍNICO

El LES es una enfermedad compleja que comprende un amplio espectro de signos y síntomas, los cuales pueden ser leves hasta llegar a condiciones graves que comprometen la vida, además presenta una fluctuación de los mismos (22,23,24).

Existen factores que influyen en la presentación clínica como la edad, la raza, el sexo, la predisposición genética y el nivel socioeconómico. Se han encontrado alteraciones genéticas asociadas a alteraciones clínicas observadas en el LES (**Tabla1**) (29).



TABLA 1. Defectos de un solo gen asociados con el lupus eritematoso sistémico.

Mutación	Mecanismo	Manifestaciones clínicas
Deficiencias del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4)	Infecciones crónicas	Deficiencias del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4)
Deficiencia de PKC δ	Proliferación excesiva de células B (apoptosis)	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Infección por EBV o CMV
Deficiencia de prolidasa	Alteración en C1q	Infecciones recurrentes IgE elevada Manifestaciones cutáneas (telangiectasias) Dismorfia facial
Interferonopatía (TREX1, IFIH1, ADAR)	Aumento de IFN α	Lupus pernio Calcificación del ganglio basal
RASopatía (vía RAS/MAPK)	Proliferación de leucocitos Apoptosis defectuosa	Mayor tasa de pericarditis Poca afectación de la piel Esplenomegalia, linfadenopatía Asociación con el síndrome de Noonan Riesgo de transformación maligna
Mutación en DNASE1L3	Alteración en la eliminación de ADN	Urticaria, vasculitis cutánea, dolor abdominal recurrente, uveítis, epiescleritis, glomerulonefritis con anticuerpos anti-C1q

Tomado de Rivas-Larrauri y Yamazaki-Nakashimada, 2016.



2.5 DIAGNÓSTICO

Debido a la heterogeneidad clínica y serológica, el diagnóstico certero se convierte en un gran desafío. La perspicacia del médico es un papel fundamental en el diagnóstico.

2.5.1 Criterios de clasificación

Con el objetivo de consensar una forma de agrupar a los individuos para su estudio clínico se han formulado criterios de clasificación para el LES. Estos proporcionan un panorama para el enfoque del diagnóstico individualizado de cada paciente. Los tres criterios de clasificación más aceptados para el LES son (7):

1. ACR de 1997 (Colegio Americano de Reumatología),
2. SLICC de 2012 (Centros Colaboradores Internacionales de Lupus Sistémico)
3. EULAR/ACR de 2019 (Liga Europea Contra el Reumatismo). /Colegio Americano de Reumatología)

La limitación del ACR de 1997 como criterio diagnóstico fue una baja sensibilidad (83%), por lo que, uno de cada seis pacientes con LES no se clasificaría de forma correcta, y, por consecuencia, la sensibilidad desciende a 66 % al principio de la enfermedad, porque los elementos de estos criterios pueden necesitar tiempo para que los datos clínicos se sumen con forme evoluciona la enfermedad. Para rectificar esto, se introdujo el SLICC 2012 con una sensibilidad del 97 % y aumento de la sensibilidad del 84 % al comienzo de la enfermedad, la especificidad disminuyó al 84%, mientras que la especificidad de los criterios ACR fue del 93%.

Los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 se diseñaron para mantener la especificidad de los criterios ACR y la sensibilidad de los criterios SLICC altos, para tener mayor seguridad del diagnóstico. Las cohortes que analizaron estos criterios sugirieron que se alcanzó una especificidad de 93% y una sensibilidad de 96%.

Los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 incluyen una prueba ANA positiva más criterios ponderados aditivos que se agrupan en siete clínicos (constitucional, hematológico, musculoesquelético, mucocutáneo, seroso, renal, neuropsiquiátrico) y tres inmunológicos (anticuerpos específicos para LES, anti -anticuerpos de



fosfolípidos, proteínas del complemento,) dominios; ponderado de 2 a 10. Los pacientes con ≥ 10 puntos se clasifican como LES (7,30).

2.6 BIOMARCADORES URINARIOS

La proteína en la orina de veinticuatro horas y la relación proteína/creatinina son biomarcadores urinarios convencionales para la NL. Diversos biomarcadores de proteínas en la orina, incluidas las quimiocinas (proteína 1 quimioatrayente de monocitos, proteína 10 inducible por interferón- γ e interleucina 8), citocinas (inductor débil de la apoptosis similar al factor de necrosis tumoral urinaria, interleucina 17, interleucina-6, beta, adiponectina y osteoprotegerina), moléculas de adhesión y factores de crecimiento han sido evaluados como biomarcadores potenciales de LES, particularmente para NL. Sin embargo, ninguno tiene aprobación para uso comercial en la práctica clínica. Sólo unos pocos han sido validados de forma independiente.

A pesar del desempeño de los criterios EULAR/ACR, algunos pacientes con LES aún pueden ser mal diagnosticados. Esta brecha se puede atribuir a la falta de biomarcadores confiables con una sensibilidad y especificidad ideales para el LES, el alto nivel de habilidad y experiencia del médico requerido para llegar a un diagnóstico preciso y el hecho de que pocos pacientes con LES muestran síntomas clínicos en las primeras etapas de la enfermedad.



3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El número de paciente con diagnóstico de LES, específicamente paciente con Nefritis Lúpica, es incierto, en especial en la población que se atiende en el sur del país, así como los extremos en la frontera del mismo, la afección y comportamiento de la enfermedad es dinámica, pues como se ha comentado en las citas, de acuerdo al grupo de expertos mundial ACR y EULAR. La Etnia, edad, género y factores genéticos, determinan de forma subjetiva la evolución y el impacto de la misma, algunas cuestiones que se mencionan en el control y seguimiento de pacientes con este tipo de afección es el índice de cronicidad y el índice de daño acumulado.

La valoración inicial clínica acompañada de disponibilidad a estudios paraclínicos útiles y accesibles, podrían predecir el pronóstico de un paciente desde las primeras horas de atención hospitalaria, si bien es cierto que el diagnóstico se sustenta en relación a los últimos criterios de clasificación, se puede sospechar en el grupo predispuesto y el comportamiento de llamarada en órgano renal.

La cuantificación de proteínas es una de las múltiples herramientas con las que se cuenta como marcador de actividad (bioquímico), así como daño renal activo o inactivo en relación a sus cifras, siendo esta la única presente de forma rutinaria en nuestro centro de atención. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿En pacientes con NL, los inmunomoduladores reducen la proteinuria en por lo menos 50% a los 6 o 12 meses?



4 JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples formas de valorar la gravedad y la relación que guarda el LES con una de sus tantas manifestaciones a órgano blanco como Nefritis Lúpica, sin embargo, el poder justificar la actividad con marcadores específicos en sangre de tipo inmunológicos, puede retrasar el tiempo de atención, y con ello, propiciar las complicaciones agudas y crónicas en nuestros pacientes. Por ello; la medición de proteínas en orina de 24 horas, para la valoración de actividad de la enfermedad en expresión renal, es pieza clave para medir de forma indirecta los beneficios esperados en tratamiento de los pacientes con NL. Recordando que, aunque se mide daño renal, el tratamiento tiene un comportamiento sistémico.

El presente estudio permitirá conocer si la medición de la cantidad de las proteínas en orina de 24 horas al inicio del tratamiento, así como el seguimiento del mismo para NL es un marcador de buena respuesta en relación al tratamiento de uso de fármacos para esquema de inducción y mantenimiento con Nefritis Lúpica.



5 HIPOTESIS

5.1 HIPOTESIS NULA

Los niveles de proteínas en orina de 24 horas tomados al inicio del tratamiento, no se asocian con el tratamiento con inmunomoduladores ni son marcador de buena respuesta en pacientes con Nefritis Lúpica en el hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”

5.2 HIPOTESIS ALTERNA

Los niveles de proteínas en orina de 24 horas son predictor de buena respuesta en los pacientes con Nefropatía Lúpica asociado al uso de inmunomoduladores en el tratamiento en el hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”



6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles de proteínas en orina en pacientes con nefritis lúpica tratados con inmunomoduladores en el hospital “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características clínicas de los pacientes con NL tratados con inmunomoduladores en nuestro nosocomio.
2. Determinar los niveles de proteínas en orina al ingreso previo al inicio de tratamiento inmunomodulador en pacientes con NL en el hospital.
3. Evaluar los niveles de proteínas en orina en el seguimiento ambulatorio de los pacientes atendidos por NL y su control a los 6 y 12 meses de tratamiento.



7 DISEÑO METODOLÓGICO (MATERIAL Y MÉTODOS)

7.1 TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de Cohorte retrospectiva.

7.2 UNIVERSO

Pacientes adultos mayores de 18 años que fueron hospitalizados o valorados en consulta externa de Reumatología con el diagnóstico de LES, en relación a los criterios de clasificación y actividad sistémica en el hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, que hayan cumplido criterios de remisión parcial o completa desde el inicio de tratamiento en el servicio descrito.

7.3 MUESTRA

No se realizó cálculo de tamaño de muestra.

7.4 VARIABLES (OPERALIZACIÓN)

Variables dependientes: Inmunomoduladores

Variables Independiente: Proteinuria

Variables de intervención: Edad, Sexo, Comorbilidades, Fármaco de inicio, % de reducción de proteínas en orina a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.



Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medida
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión del estudio.	Misma	Cuantitativa continua
Sexo	Diferencia física y de características sexuales constitutivas que distinguen al hombre de la mujer y permiten denominar al individuo como masculino o femenino.	Misma	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Presencia de enfermedades adicionales a la NL en los pacientes.	Misma	Cualitativa nominal
Porcentaje de proteínas en orina al inicio del estudio	Miligramos de proteínas medidos al azar en muestra única o recolección con horario en la orina de los pacientes.	Misma	Cuantitativa nominal
Fármaco de uso al inicio del esquema de inducción	Medicamentos descritos como inmunomoduladores en tratamiento de la NL	Misma.	Cuantitativa continua
Mortalidad	Fallecimiento del paciente a consecuencia de las complicaciones de NL y/o agregados por uso de inmunomoduladores.	Misma	Cualitativa nominal
Tiempo de mejor respuesta	Periodo de tiempo con mejor respuesta de la enfermedad ante fármacos inmunomoduladores.	Misma	Cuantitativa nominal



8-MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente de sexo femenino mayores de 18 años, captados en consulta externa u hospitalizados por presentar NL en el hospital “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, con debut por afección renal o expresión aislada después de contar con diagnóstico según criterios de clasificación (ver 2.5.1).
- Pacientes con determinación de proteínas al azar o con recolección de orina su ingreso o en las primeras 24 horas de su diagnóstico de LES.

8.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que son derechohabientes de otra institución de salud pero que por preferencia personal son atendidos en el Hospital “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.
- Expedientes con información incompleta.

8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes fallecidos en el ingreso hospitalario o en el seguimiento.
- Pacientes con glomerulopatía no relacionada con NL documentada por histología + Afección a otros sistemas por LES.

8.4 METODOLOGÍA

En todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se revisaron los expedientes clínicos para recolectar variables y su evolución hospitalaria. Se registró la gravedad de ingreso y el motivo de alta y el seguimiento por la consulta externa de Reumatología. Se utilizó hoja de recolección de datos y se capturaron en base de datos de Excel. Se realizó la captura de datos mediante programa “paquete estadístico para las ciencias sociales” (SPSS) por sus siglas en inglés, en



versión para Macintosh; y presentación de los datos en formato Word de la paquetería de Office.

8.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medias y su desviación estándar y valores absolutos con porcentajes. Se compararon grupos con prueba T de Student o de U de Mann Whitney en caso de variables cuantitativas, según su distribución. Las variables categóricas fueron comparadas con prueba chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para frecuencias menores a 5 en alguna casilla. Se compararon los grupos de tratamiento con prueba de ANOVA de dos vías por rangos de Friedman para muestras relacionadas. Un valor de p menor de 0.5 fue considerado significativo.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación encabezada por el Licenciado en Medicina; Rafael Gallegos López, con la asesoría del Médico Especialista en Medicina Interna Éufrates Hernández Núñez y Francisco Olán; todos ellos, profesionales en el campo de la salud que ostentan títulos legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, cumpliendo lo estipulado en la Ley General de Salud, según sus últimas reformas (DOF-30-12-2009), en el Título Cuarto “Recursos Humanos para los Servicios de Salud”, Capítulo I “Profesionales, Técnicos y Auxiliares”, Artículo 79; y del Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100.

De acuerdo con la Ley General de Salud (últimas reformas DOF-30-06-2011), Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100, que establece las bases para la investigación en seres humanos, en concordancia con lo estipulado en el Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki, la información recopilada no atenta contra su integridad física o moral, ya que parte de esta fue registrada de manera anónima, para garantizar la preservación de la identidad de los participantes para los procedimientos, tales como escritura, captura de datos, cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico. Considerada de bajo riesgo porque para su análisis de procedimientos comunes dentro de la práctica médica como toma de estudios de laboratorio o examen físico.

Se utilizarán los programas incluidos en la suite de productividad de Microsoft Office 360, Word y Excel, software Macintosh© versión 16.67 y un programa estadístico informático usado en las ciencias sociales y aplicadas, SPSS© versión 22.0, los tres con licencia de uso particular. La información recolectada fue sistematizada y analizada de forma no nominal, para garantizar la preservación del anonimato de los participantes. El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de intereses económicos, personales ni institucionales.



10 RESULTADOS

Un total de 38 pacientes cumplieron los criterios de inclusión e ingresaron al estudio. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al tratamiento inmunomodulador que recibieron como parte del tratamiento de la nefritis lúpica. Fueron 20 pacientes en el grupo tratado con MMF y 18 pacientes tratados con ciclofosfamida, con una edad media de 42 años \pm 13.0, en la **tabla 2** están los datos clínicos de los pacientes, que reflejan por grupos el predominio de proteinuria, siendo más alto el rango en los que fueron tratados con Ciclofosfamida vs los tratados con MMF (valor de p 0.022). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, fibromialgia y radiculopatías en el 10% de los pacientes.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



TABLA 2. DATOS BASALES DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y NEFRITIS.

Variable	Todos N= 38	Pacientes tratados con MMF N= 20	Pacientes tratados con Ciclofosfamida N= 18	Valor de p
Edad	42 ±13.0	42 ±10.7	41 ±15.6	0.11
Comorbilidades				
- DM	1(2.6%)	1 (5%)	0	0.52
- AR	1 (5.3%)	1 (5%)	1 (5.6%)	0.73
- Osteoporosis	1 (2.6%)	0	1 (5.6%)	0.47
- HAS	4 (10.5%)	1(5%)	3 (16.7%)	0.26
- Dislipidemia	2 (5.3%)	2 (10%)	0	0.27
- Fibromialgia	4 (10.5%)	4 (20%)	0	0.06
- Radiculopatía	4 (10.5%)	2 (10%)	2 (11.1%)	0.65
- IVP	1 (2.6%)	1 (5%)	0	0.52
- EMTC	2 (5.3%)	0	2 (11.1%)	0.21
- EPI	1 (2.6%)	1 (5%)	0	0.52
- IRC	1 (2.6%)	0	1 (5.6%)	0.47
- VIH	1 (2.6%)	1 (5%)	0	0.52
Valores de proteínas antes de iniciar tratamiento, mediana con valor mínimo y máximo	2658 (873-4379)	2487 (873-3496)	3063 (1391-4379)	0.02

MMF = Micofenolato de Mofetilo; DM = diabetes mellitus; HAS = Hipertensión arterial sistémica; IRC = Insuficiencia renal crónica; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial; VIH; Infección por virus de inmunodeficiencia humana; IVP = Insuficiencia venosa periférica; EMTC = Enfermedad mixta del tejido conectivo; AR = Artritis reumatoide.

Los variables numéricas son expresadas en medias o medianas según su distribución y su dispersión. Se compararon grupos con prueba T de student o U de Mann Whitney según la distribución de la variable. Se utilizó chi cuadrada para comparar variables categóricas entre grupos, y la prueba exacta de Fisher para frecuencias menores a 5. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado significativo.



Se observó que la mediana de proteinuria (expresada en miligramos) de los pacientes en el grupo tratados con MMF, en espera de respuesta parcial medido con el nivel de proteínas en orina a los 6 meses del esquema de inducción fue de 1324 (525-2701), y la respuesta al año del tratamiento fue de 262 (75-655).

Por otro lado, los pacientes tratados con ciclofosfamida tuvieron disminución de los niveles de proteínas con una mediana de 1827 (530-3288) a los seis meses y 276 (83-1075), a los 12 meses. En ambos esquemas de tratamiento, la reducción en los niveles de proteínas fue estadísticamente significativa (valor de p menor de 0.5).

Tabla 3. Niveles de proteinuria en miligramos en relación a tratamiento inmunomodulador y su relación con el tiempo de tratamiento.

Tratamiento	Rango de proteínas antes de iniciar tratamiento	de Respuesta a los 6 meses de tratamiento	Respuesta de al año de tratamiento	Valor de p
MMF	2487 (873-3496)	1324 (525-2701)	262 (75-655)	0.0001
Ciclofosfamida	3063 (1391-4379)	1827 (530-3288)	276 (83-1075)	0.0001

MMF= Micofenolato de mofetilo.

Los valores son expresados en medianas con valores mínimo y máximo, se compararon los grupos de tratamiento con prueba de análisis de varianza de dos vías por rangos de Friedman para muestras relacionadas. Un valor de p menor de 0.5 fue considerado significativo.

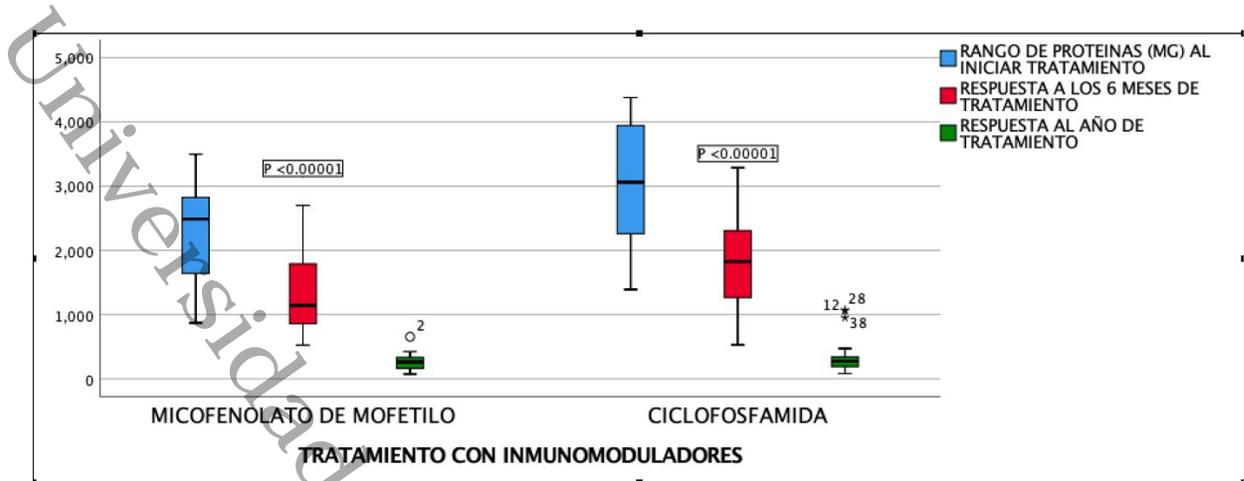


Figura 1. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los valores de proteinuria en miligramos, de acuerdo al tipo de tratamiento inmunomodulador y el tiempo de respuesta al tratamiento. Se compararon los grupos de tratamiento con prueba de ANOVA de dos vías por rangos de Friedman para muestras relacionadas.

En la figura 1, se observan las medianas de niveles de proteínas en orina de pacientes con LES y NF, de acuerdo al tipo de terapia inmunomoduladora y las mediciones posteriores en el seguimiento clínico. No se realizó análisis comparativo entre los 2 fármacos ya que las pacientes en el grupo de ciclofosfamida tenían niveles basales más altos que el grupo de pacientes con MMF.



11 DISCUSIÓN

En el presente estudio se confirma que los niveles de proteinuria en orina expresados en miligramos, se asocian a uso de inmunomoduladores para el esquema de tratamiento de inducción y mantenimiento, esto como expresión de enfermedad renal (Nefritis Lúpica), aun sin contar con reporte de biopsia, y no saber la clase funcional, siendo la más común la tipo IV, que se expresa con la eliminación de proteínas, el inicio de tratamiento se dirige a frenar la patología renal que de no tratarse culminará en enfermedad renal crónica, a través de nefropatía rápidamente progresiva. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al tratamiento inmunomodulador que recibieron como parte del tratamiento de la NL. Fueron 20 pacientes en el grupo tratado con MMF y 18 pacientes tratados con Ciclofosfamida, con una edad media de 42 años \pm 13.0, en la **tabla 2** están los datos clínicos de los pacientes, que reflejan por grupos el predominio de proteinuria, siendo más alto el rango en los que fueron tratados con Ciclofosfamida vs los tratados con MMF (valor de p 0.022). Con lo anterior, confirmamos que los niveles de proteinuria en orina de 24 horas, funcionan como marcador de buena respuesta al tratamiento de NL y de LES, pues la expresión que se observa es renal, pero el conjunto de afección es sistémica. Es de vital importancia mencionar que el tratamiento utilizado no frena ni modifica la expresión de enfermedades como hipertensión arterial (HAS) ni diabetes mellitus (DM), pues la fisiopatología de la NF es por depósitos de inmunocomplejos en el riñón, además de que los miligramos de proteínas en orina de las enfermedades como HAS y DM, son por mucho; menores a los expresados en nuestros grupos de pacientes, y no se presentan de forma abrupta. Danting Zhang y col. Comentan acerca de cuatro tipos de pacientes con NL en relación a la respuesta expresada en el estudio que realizaron. En donde se incluyeron dos cohortes de NL que se sometieron a biopsias renales en el Hospital Renji. Los pacientes recibieron atención estándar en un entorno del mundo real y se recopilaron datos de 24 horas a lo largo del tiempo.



La cohorte de derivación estuvo compuesta por 194 pacientes con NL con 1479 visitas de estudio y una mediana de seguimiento de 17,5 (12,2-21,7) meses. Se identificaron cuatro trayectorias de depuración de proteínas en orina de 24 horas, es decir, respondedores rápidos, buenos respondedores, respondedores subóptimos y no respondedores, con tasas de remisión renal completa KDIGO (tiempo para completar la remisión, meses) de 84,2% (4,19), 79,6% (7,94), 40,4% (no aplica) y 9,8% (no aplica), respectivamente ($p < 0,001$). Los 'Respondedores Rápidos' se distinguen de otras trayectorias y un nomograma, compuesto por edad, duración del lupus eritematoso sistémico, albúmina y de depuración de proteínas en orina de 24 horas arrojó índices $C > 0,85$. Otro nomograma para predecir "buenos respondedores" arrojó índices C de 0,73~0,78, que se componen de género, NL de nueva aparición, glomeruloesclerosis y remisión parcial en 6 meses. Cuando se aplicaron a la cohorte de validación con 117 pacientes y 500 visitas de estudio, los nomogramas clasificaron efectivamente a los "respondedores rápidos" y los "buenos respondedores". (48)

En el caso de nuestra población, es importante recordar que los pacientes son portadores de polifarmacia por ser enfermos crónicos, lo cual modifica la expresión de la afección cardiovascular como la trombosis venosa o arterial, dicho sea de paso, cuentan con factores farmacológicos protectores como uso de anticoagulación por expresión de la enfermedad (NF), además del uso de estatinas en todos los casos por la enfermedad de LES, así como por el síndrome nefrótico que se presentó como debut de la enfermedad, la vigilancia del mismo factor cardiovascular sería interesante en estudios futuros para determinar si otros fármacos dirigidos contra factores inflamatorios son de evidencia de peso como el caso de Colchicina a dosis de 0.5 mg, o 1mg según la característica de cada paciente, así como el agregar ácido acetilsalicílico si está indicado. En este momento no es posible mantener una comparación pues las condiciones de los pacientes son por si solas considerablemente proinflamatorias y las dosis de los



fármacos descritos no son iguales, además de que existe actividad endotelial sobre expresada.

En cuanto a la respuesta de la disminución de proteinuria en orina de 24 horas en pacientes tratados con los fármacos descritos en el presente trabajo; se observó que la mediana de proteinuria en el grupo tratados con MMF, en espera de respuesta parcial medido con el nivel de proteínas en orina a los 6 meses del esquema de inducción fue de 1324 (525-2701), y la respuesta al año del tratamiento fue de 262 (75-655) (expresados en miligramos).

Los pacientes tratados con ciclofosfamida tuvieron disminución de los niveles de proteínas con una mediana de 1827 (530-3288) a los seis meses y 276 (83-1075), a los 12 meses. En ambos esquemas de tratamiento, la reducción en los niveles de proteínas fue estadísticamente significativa (valor de p menor de 0.5).

Se confirma que la elevación de parámetros como la proteinuria en pacientes con NL son mayores que en pacientes con otras patologías que presente proteinuria en el curso natural de su expresión. El parámetro estudiado en este trabajo (proteinuria) ofrece ventajas al ser fácil de realizar, con costo accesible para hospitales de segundo o tercer nivel de atención, y permitir el inicio de tratamiento ante presencia de expresión clínica de LES, tan solo con los criterios de clasificaciones mencionados en este trabajo (ver apartado 2.5.1).



12 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del presente trabajo se centra en la N de pacientes, debido a que no somos un centro de referencia de enfermedades Reumatológicas. La migración de expediente físico a electrónico donde muchos datos de importancia se ven interferidos en seguimiento y por la cantidad de exámenes que se realizan por medio privado y no se registran en la base de datos, además de la falta de seguimiento al 100% en las consultas de control. Frenar estas limitaciones permitiría

mejorar la forma de estudio de los pacientes y dar pautas a más brazos del estudio presentado.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



13 CONCLUSIONES

Confirmamos que tener niveles elevados de proteínas en orina de 24 horas al inicio de tratamiento asociado a la expresión clínica o diagnóstico de LES como enfermedad de base, pueden predecir un peor desenlace clínico y la mortalidad de manera significativa en relación al retardo del tratamiento con el uso de inmunomoduladores

Se recomienda tomar niveles de proteínas de orina en recolección de 24 horas (idealmente) o al azar (obteniendo más de 300 mg/dl) en las primeras horas de estancia hospitalaria, pues es esperado encontrarlos elevados en este grupo de pacientes y serán útiles para la adecuada toma de decisiones que concluyan en un mejor tratamiento al paciente.

Es importante reconocer las comorbilidades que pueden desencadenar en mal pronóstico antes del ingreso hospitalario y que la necesidad de contar con fármacos inmunomoduladores como parte del cuadro básico de tratamiento; mejora el progreso en cuanto a la disminución de porcentaje de pacientes que pueden progresar a enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios; pues como se observa en las tablas agregadas, la respuesta es favorable con los esquemas descritos. (45)

Hacen falta más estudios y seguimiento de nuestros pacientes con diagnóstico de LES y NL, en expresión que no se relaciones con proteinuria en rangos nefróticos en espera de la disminución de los niveles de proteínas en orina, con el fin de evitar los efectos adversos como se cita en nuevos artículos, con el uso agregado de ISGLT2 (Dapagliflozina) en dosis de 10 mg al día por vía oral. (49)



14 REFERENCIAS

- 1- Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020.
- 2- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr., Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Lupus eritematoso sistémico en tres grupos étnicos. XII. Factores de riesgo de nefritis lúpica después del diagnóstico. Lupus. 2002;11(3):152–60.
- 3- Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Diferencias raciales y étnicas en la prevalencia y el tiempo hasta la aparición de las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico: Proyecto de vigilancia del lupus de California . Res. para el cuidado de la artritis (Hoboken).2020;72(5):622–9.
- 4- Tsokos GC. Lupus eritematoso sistémico . N Engl J Med . 2011; 365 (22):2110–17. doi: 10.1056/NEJMra1100359.
- 5- Mok CC, Wong RW, Lau CS. "Nefritis lúpica en pacientes del sur de China: hallazgos clínico-patológicos y resultados a largo plazo ". Soy J Kidney Dis . 1999; 34 (2): 315–23.
- 6- Marlene Plüß, Silvia Piantoni, Björn Tampe, Alfred H. J. Kim & Peter Korsten (2022) Belimumab for systemic lupus erythematosus – Focus on lupus nephritis, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 18:5, DOI: 10.1080/21645515.2022.2072143
- 7- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D,



Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BE, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.

8- Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.

9- Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab in lupus nephritis: A non-systematic review. *Reumatol Clin.* 2016 Jul-Aug;12(4):210-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2016.01.001.

10- Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in patients with autoimmune diseases: a nationwide study. *Korean J Intern Med.* 2022 Jul;37(4):864-876. doi: 10.3904/kjim.2020.098.



11- de

Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:849684. doi: 10.1155/2012/849684.

12- Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1357-66. doi: 10.1681/ASN.2013010026.

13- Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):240. doi: 10.1186/ar3378

14- Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Sep;26(5):502-9. doi: 10.1097/BOR.000000000000089.

15- Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med.* 2012 Jun 6;18(6):871-82. doi: 10.1038/nm.2752.

16- Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, Meller S, Chamilos G, Sebasigari R, Ricciari V, Bassett R, Amuro H, Fukuhara S, Ito T, Liu YJ, Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011 Mar 9;3(73):73ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3001180.

17- Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, Punaro M, Baisch J, Guiducci C, Coffman RL, Barrat FJ, Banchereau J, Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011 Mar 9;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.



18-

Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, Rubin CJ, Zhao W, Olsen SH, Klinker M, Shealy D, Denny MF, Plumas J, Chaperot L, Kretzler M, Bruce AT, Kaplan MJ. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011 Jul 1;187(1):538-52. doi: 10.4049/jimmunol.1100450.

19- Hakim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107.

20- Migliorini A, Anders HJ. A novel pathogenetic concept-antiviral immunity in lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Jan 17;8(3):183-9. doi: 10.1038/nrneph.2011.197.

21- Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007 Jul 13;130(1):25-35. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.033.

22- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico: mitos, certezas y dudas [Treatment of systemic lupus erythematosus: myths, certainties and doubts]. *Med Clin (Barc)*. 2013 Dec 21;141(12):533-42. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.02.014.

23- Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2014 Sep-Oct;10(5):309-20. doi: 10.1016/j.reuma.2014.01.012.



24-

Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. What is new in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2015 Jan-Feb;11(1):27-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2014.09.004.

25- Freemer MM, King TE Jr, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):581-4. doi: 10.1136/ard.2005.039438.

26- James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Sep;18(5):462-7. doi: 10.1097/01.bor.0000240355.37927.94.

27- Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res*. 1998 Dec;8(12):1229-31. doi: 10.1101/gr.8.12.1229. Erratum in: *Genome Res* 1999 Feb;9(2):210.

28- Ronaghi M, Langae T. Single nucleotide polymorphisms: discovery, detection and analysis. *Per Med*. 2005 May;2(2):111-125. doi: 10.1517/17410541.2.2.111.

29- Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatol Clin*. 2016 Sep-Oct;12(5):274-81. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2016.01.005. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26922326.

30- Serra-García L, Barba PJ, Morgado-Carrasco D. RF-2019 Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Mar;113(3):310-312. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.04.021. Epub 2021 Oct 6. PMID: 35526925.



31- Narváez J. Systemic lupus erythematosus 2020. Med Clin (Barc). 2020 Dec 11;155(11):494-501. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.009.

32- Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, Zeb S, Tariq MA, Patlolla SR, Ali J, Hashim SN, Hashim S. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus. 2022 Oct 15;14(10):e30330. doi: 10.7759/cureus.30330.

33- Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Díaz J, Gordon C, et al. "La frecuencia y el resultado de la nefritis lúpica: resultados de un estudio de cohorte internacional de inicio" . Reumatología (Oxford) . 2016; 55 (2): 252–62.

34- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Diferencias demográficas en el desarrollo de la nefritis lúpica: un análisis retrospectivo . Soy J Med . 2002; 112 (9): 726–9.

35- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Diferencias étnicas en el lupus eritematoso sistémico pediátrico . J Reumatol . 2009; 36 (11): 2539–46.

36- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con nefritis lúpica, 1971-2015: una revisión sistemática y un metanálisis bayesiano . Arthritis Reumatol . 2016; 68 (6): 1432–41.

37- Faurshou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Mortalidad a largo plazo y resultado renal en una cohorte de 100 pacientes con nefritis lúpica . Res. Para el cuidado de la artritis (Hoboken) . 2010; 62 (6): 873–80.



- 38- Barrio MM. "Cambios en la incidencia de enfermedad renal terminal debida a nefritis lúpica en los Estados Unidos, 1996-2004" . J Reumatol . 2009; 36 (1): 63–7.
- 39- Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ, Estudio colaborativo G. Nefritis lúpica grave: diferencias raciales en la presentación y el resultado . J. Am Soc Nephrol . 2007; 18 (1): 244–54.
- 40- Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Efecto de la enfermedad renal sobre la tasa de mortalidad estandarizada y la esperanza de vida de pacientes con lupus eritematoso sistémico . Arthritis Reumatica . 2013; 65 (8): 2154–60.
- 41- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortalidad en el lupus eritematoso sistémico . Arthritis Reumatica . 2006; 54 (8): 2550–7.
- 42- Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Diferencias entre lupus eritematoso sistémico masculino y femenino en una población multiétnica . J Reumatol . 2012; 39 (4): 759–69.
- 43- Murphy G, Isenberg D. Efecto del género en la presentación clínica del lupus eritematoso sistémico . Reumatología (Oxford) . 2013; 52 (12): 2108–15.
- 44- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. "Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica y enfermedad renal terminal: una revisión pragmática que mapea la gravedad y la progresión de la enfermedad" . Lupus . 2020; 29 (9): 1011–20.



45-

Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. Una evaluación de la insuficiencia renal en una cohorte de LES con especial referencia al origen étnico, durante un período de 25 años . Reumatología (Oxford) . 2006; 45 (9): 1144–7.

46- Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. "Resultados en afroamericanos e hispanos con nefritis lúpica ". Int. Riñón . 2006; 69 (10): 1846–51.

47- Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zúñiga R, D'Agati V, Salmon J, et al. "Pronóstico de la nefritis lúpica proliferativa: el papel del estatus socioeconómico y la raza/etnia ". Trasplante de Nephrol Dial . 2003; 18 (10): 2039–46.

48 - Zhang D, Sun F, Chen J, Ding H, Wang X, Shen N, Li T, Ye S. Four trajectories of 24-hour urine protein levels in real-world lupus nephritis cohorts. RMD Open. 2023 May;9(2):e002930. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002930. PMID: 37208030; PMCID: PMC10201270

49- Jorge et al. Inhibidores de SGLT-2 en Nefropatía Lúpica. Podría considerarse una intervención de Nefroprotección. Rev. parag. reumatol. [online]. 2022, vol.8, n.2 [citado 2023-11-13], pp.94-100. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-43412022000200094&lng=es&nrm=iso>. ISSN 2413-4341. <https://doi.org/10.18004/rpr/2022.08.02.94>.