



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
BIOMARCADORES, ASOCIADAS AL DESARROLLO DE NEFROPATÍA
LÚPICA EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL
HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO ENERO DE 2015 A
DICIEMBRE DE 2017.**

MD. SILVANA GABRIELA ROBLES ABARCA

**DIRECTOR HOSPITALARIO: DR. OSWALDO NEILL ALCOCER ARIAS
DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ÁLVARO DANIEL VILLACRES LOPEZ**

QUITO, 2019

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOMARCADORES, ASOCIADAS AL DESARROLLO DE NEFROPATÍA LÚPICA EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2017”, presentado por Silvana Gabriela Robles Abarca, egresada de la Facultad de Medicina, Postgrado de Medicina Interna considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometidos a evaluación del Tribunal de Grado, que el Honorable Consejo Directivo de la facultad designe, para su correspondiente estudio y calificación.

Quito, 01 de Abril de 2019



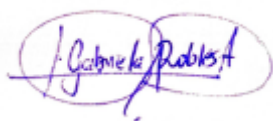
Dr. Oswaldo ALCOCER
NEFRÓLOGO
M. S. P. Libro 1 Folio 9 No 2º

Dr. Oswaldo Neill Alcocer Arias
TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de responsabilidad de la autora.

Quito, Febrero de 2019



Md. Silvana Gabriela Robles Abarca
C.C: 0603947953

DEDICATORIA

A mi hermosa familia, en especial a mis padres Sonia y Gilberto, por su apoyo incondicional durante el transcurso de mi vida y de cada etapa educativa.

A mi esposo Bladimir, por su esfuerzo y amor mantenido en el tiempo.

A mi hijo Henry Matías, para que vea en mí un ejemplo de constancia.

Gabriela Robles

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por bendecirme con la oportunidad de realizar la especialidad de medicina interna, a los tutores por dedicarme su tiempo y sus enseñanzas para culminar con éxito el trabajo de titulación, al hospital Eugenio Espejo por su apoyo institucional para la recolección de los datos y a la facultad de medicina de la universidad Pontificia Católica del Ecuador por su aporte y formación durante estos años.

.

Gabriela Robles

ÍNDICE

RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUCCIÓN.....	12
1. MARCO TEÓRICO	15
1.1. Lupus eritematoso sistémico.....	15
1.1.1. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico.....	15
1.1.2. Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico.....	17
1.1.2.1. Factores genéticos.....	18
1.1.2.2. Factores hormonales.....	19
1.1.2.3. Factores ambientales.....	20
1.1.3. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.....	22
1.1.4. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico.....	26
1.1.4.1. Generalidades del diagnóstico del lupus eritematoso de LES.....	26
1.1.4.2. Criterios de clasificación del lupus eritematosos sistémico.....	26
1.2. Nefropatía lúpica.....	29
1.2.1. Epidemiología	29
1.2.2. Patogénesis.....	32
1.2.3. Manifestaciones clínicas.....	33
1.2.4. Clasificación de la nefritis lúpica.....	35
1.2.5. Exámenes complementarios.....	37
1.2.5.1. Biomarcadores de la nefropatía lúpica.....	41
1.2.6. Tratamiento de la nefropatía lúpica.....	43
1.2.6.1. Generalidades del tratamiento de la nefropatía lúpica.....	43
1.2.6.2. Objetivos del tratamiento de la nefropatía lúpica.....	44
1.2.6.3. Tipos de respuesta al tratamiento.....	44
1.2.6.4. Fases del tratamiento de la nefropatía lúpica.....	45
1.2.6.5. Terapias actuales.....	47
1.2.7. Tratamiento general de la nefropatía lúpica.....	50
2. Materiales y Métodos.....	52
2.1. Justificación.....	52
2.2. Línea de investigación.....	52
2.3. Problema de investigación.....	52
2.4. Objetivos.....	53
2.4.1. Objetivo general.....	53
2.4.2. Objetivos específicos.....	54
2.5. Hipótesis.....	54
2.6. Metodología.....	54
2.6.1. Tipo de estudio.....	54
2.6.2. Muestra.....	54
2.6.3. Procesamiento de la información.....	55
2.6.4. Plan de análisis de datos.....	56
2.6.5. Operacionalización de variables.....	57
2.7. Aspectos bioéticos.....	60
2.8. Aspectos administrativos.....	60
2.8.1. Presupuesto.....	61
3. Resultados.....	63

3.1. Estadística descriptiva.....	63
3.1.1. Características sociodemográficas.....	63
3.1.2. Características clínicas.....	67
3.1.3. Características de laboratorio.....	68
3.2. Estadística de contrastes de hipótesis.....	71
3.2.1. Estadístico de contraste para la nefropatía lúpica.....	71
3.2.2. Estadístico de contraste para las variables sociodemográficas y la nefropatía lúpica.....	71
3.2.3. Estadístico de contraste para las variables clínicas y nefropatía lúpica...	74
3.2.4. Estadístico de contraste para las variables de laboratorio predictores de nefropatía lúpica.....	75
3.2.5. Estadístico de contraste para las variables inmunológicas predictoras de nefropatía lúpica.....	76
3.2.6. Estadístico de contraste para las variables de actividad por SLEDAI y nefropatía lúpica.....	77
3.2.7. Estadístico de contraste para las variables anti Ro y anti La y la nefropatía lúpica.....	78
4. Discusión.....	80
5. Conclusiones y recomendaciones.....	87
5.1. Conclusiones	87
5.2. Recomendaciones.....	89
Bibliografía.....	90
Anexos.....	96
Anexo 1.....	97
Anexo 2.....	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación de LES.....	28
Tabla 2. Correlación clínico patológica en la nefropatía lúpica.....	34
Tabla 3. Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Patología Renal (ISN/RPS) 2003 de nefritis lúpica.....	36
Tabla 4. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI).....	38
Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de biomarcadores para el diagnóstico de nefropatía lúpica.....	42
Tabla 6. Operacionalización de variables.....	57
Tabla 7. Presupuesto asignado al estudio.....	60
Tabla 8. Cronograma de trabajo.....	61
Tabla 9. Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes con LES y NL.....	63
Tabla 10. Estadísticos descriptivos de las característica clínicas en los pacientes con NL.....	68
Tabla 11. Estadísticos descriptivos de las características de laboratorio en los pacientes con NL.....	69
Tabla 12. Comparación de la variable edad de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, como predictor de nefropatía lúpica.....	72
Tabla 13. Comparación de las variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	73
Tabla 14. Comparación de las variables clínicas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	75

Tabla 15. Comparación de las variables de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	76
Tabla 16. Comparación de las variables inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	77
Tabla 17. Comparación del resultado de la escala SLEDAI de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	78
Tabla 18. Comparación de anti Ro y anti La de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.....	79

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Grafico 1. Distribución por edad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.....	64
Grafico 2. Ocupación laboral de pacientes con nefropatía lúpica.....	65
Grafico 3. Porcentajes de pacientes con nefropatía lúpica por etnias.....	65
Grafico 4. Pacientes con nefropatía lúpica según el grado de escolaridad.....	66
Grafico 5. Porcentajes de pacientes con nefropatía lúpica por provincias de procedencias.....	67
Grafico 6. Pacientes con nefropatía lúpica según SLEDAI severo.....	70
Gráfico 7. Porcentaje de pacientes según la clase de nefropatía lúpica.....	71

Resumen

Introducción: La nefropatía lúpica es una manifestación frecuente del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Diferentes características clínicas y exámenes complementarios han expuesto una relación con la aparición de la nefropatía lúpica (NL).

Objetivos: Determinar los factores clínicos y de laboratorio que se asocian con el desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes que tienen LES.

Metodología: Estudio observacional, de corte transversal, cuyo objeto es la descripción y el registro de la relación entre factores clínicos y de laboratorio, de los pacientes con LES y NL del Hospital Eugenio Espejo, en el periodo enero de 2015 a diciembre 2017.

Resultados: En una serie de 185 pacientes con LES, en la estadística descriptiva se encontró que el 49,73% (n=92) presentaron NL, la mayoría eran mujeres, 82 mujeres vs 10 hombres, con una edad media de 32 ± 9.06 años, y una presentación de manifestaciones renales a los 4 años de diagnóstico de LES, la etnia mestiza fue la más frecuente (82,6%), la clase histológica tipo IV prevaleció con el 36,95% y el fallo renal según el filtrado glomerular menor a 15 ml/min/m² se presentó en el 15,21 % de estos pacientes. En el análisis multivariado las únicas variables que mostraron significancia estadística con el desarrollo de nefropatía lúpica fueron; la presencia de alopecia no cicatricial 66% (n= 29), los anticuerpos anti fosfolípidos 36,62% (n= 26) y el puntaje de SLEDAI severo 69,44% (n=75).

Conclusiones: Existe asociación significativa entre las variables de alopecia no cicatricial, anticuerpos anti fosfolípidos y el puntaje de SLEDAI con la nefropatía lúpica. Las variables socio demográficas investigadas (sexo, edad, etnia, escolaridad, nivel de ocupación y procedencia) no son un factor que se relacione con la nefropatía lúpica.

Palabras clave: NEFROPATÍA LÚPICA, LES, CARACTERIZACIÓN, CLÍNICA Y LABORATORIO.

Abstract

Introduction: Lupus nephropathy is a common manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and is associated with high morbidity and mortality. Different clinical characteristics and complementary tests have shown a relationship with the appearance of lupus nephropathy (LN).

Objectives: To determine the clinical and laboratory factors that are associated with the development of lupus nephropathy in patients with SLE.

Methodology: An observational, cross-sectional study aimed at describing and recording the relationship between clinical and laboratory factors of patients with SLE and NL at Eugenio Espejo Hospital, from January 2015 to December 2017.

Results: In a series of 185 patients with SLE, descriptive statistics found that 49.73% (n = 92) had NL, the majority were women, 82 women vs 10 men, with a mean age of 32 ± 9.06 years, and a presentation of renal manifestations at 4 years of diagnosis of SLE, the mestizo ethnic group was the most frequent (82.6%), the histological class type IV prevailed with 36.95% and the renal failure according to the filtering Glomerular tumor at 15 ml / min / m² was present in 15.21% of these patients. In the multivariate analysis, the only variables that showed statistical significance with the development of lupus nephropathy were; the presence of non-scarring alopecia 66% (n = 29), anti-phospholipid antibodies 36.62% (n = 26) and severe SLEDAI score 69.44% (n = 75).

Conclusions: There is a significant association between the variables of non-scarring alopecia, anti-phospholipid antibodies and the SLEDAI score with lupus nephropathy. The socio-demographic variables investigated (sex, age, ethnicity, schooling, level of occupation and origin) are not a factor that is related to lupus nephropathy.

Keywords: LUPIC NEPHROPATHY, LES, CHARACTERIZATION, CLINIC AND LABORATORY.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes son trastornos que reaccionan en contra de los tejidos de uno o varios órganos de la economía humana, su distribución mundial se ubica en el 20 por ciento de la población general y dentro de las enfermedades que la integran resalta el Lupus Eritematoso sistémico (LES) no solo por su frecuencia sino por la característica de su presentación ya que es capaz de afectar a cualquier órgano o sistema (Cervera, 2001). Algunos autores consideran que el lupus eritematosos sistémico es un síndrome por su carácter de afectación general a nivel de órganos, aparatos y sistemas y por su diversidad de manifestaciones clínicas (Duró, 2010). Pero también existen variaciones epidemiológicas ya que tanto la incidencia como la prevalencia de esta enfermedad dependen de factores como la edad, el sexo, el área geográfica, la raza o el grupo étnico (Alonso, 2017).

Una manifestación común en los pacientes con LES es la afectación renal y tiene un realce en su importancia porque está asociada a una elevada morbilidad y mortalidad (Galindo, Molina y Álvarez, 2017). La nefropatía lúpica (NL) se caracteriza por la presencia de proteínas en la orina, sedimento urinario activo y en el estudio histopatológico por la presencia de una clase de NL (Petri, 2005). Los pacientes con LES que presentan NL tienen una frecuencia que puede ir desde 25 a 75% y esto depende de las características de la población; sociales, económicos, demográficos, geográficos y de los métodos diagnósticos estudiados (González, Molina y Vásquez, 2009). Según el grupo poblacional los más afectados son la población asiática, seguida por los africanos e hispanos con frecuencias de 55, 51 y 43 por ciento, respectivamente (Ortega, Schultz, Lenz, Pardo y Contreras, 2010). Es más común en la mujer alrededor de los 30 años, sin embargo se observa que el pronóstico es desfavorable en el hombre (Silvariño, Ottati y Noboa, 2015).

En la literatura se encuentra información amplia sobre factores que influyen en la afectación renal del LES, varios estudios han comprobado esta asociación con características sociodemográficas, económicas, clínicas, de laboratorio, inmunológicas, estilos de vida e incluso genéticas (Bastian, et al., 2002). De acuerdo con esos estudios las asociaciones significativas son; la mayor frecuencia de síntomas sistémicos, afectación cutánea, pleuritis o pericarditis y afectación de otros órganos principalmente del sistema nervioso (Galindo, et al., 2016). De la misma forma los diagnósticos de laboratorio como anemia e hipocomplementemia, anticuerpos ANA, anti ADN dc, anti Sm, anti RNP también han resultado predictores de afectación renal en LES (Bastian, et al., 2002). A nivel de nuestra población existe poca información sobre la evolución de la nefropatía lúpica y factores asociados con su desarrollo.

Por lo expuesto se elaboró el presente estudio de tipo observacional, descriptivo y de corte transversal con el fin de determinar las características clínicas y biomarcadores asociados con el desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes con LES del hospital Eugenio Espejo en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017, con el objetivo principal de caracterizar a la población ecuatoriana con LES que presenta NL lo cual permitirá identificar factores de riesgo y establecer un diagnóstico temprano.

Para cumplir con los objetivos se estudió a todos los pacientes con diagnóstico de NL, con una edad igual o mayor a 18 años y todos los grupos étnicos, los datos se tomaron de la historia clínica individual. Se evaluaron 185 pacientes con diagnóstico de LES, de los cuales 92 pacientes también presentaron NL, se incluyó a los pacientes que presentaban una biopsia diagnóstica según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Patología Renal (ISN/RPS) 2003, en caso de que no se haya realizado el estudio histopatológico se tomó pruebas clínicas y serológicas compatibles con el compromiso renal según criterios de

SLICC 2012 y el total de pacientes se categorizaron según las variables incluidas en el estudio.

El presente trabajo tuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Eugenio Espejo y la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Se obtuvieron los resultados después del análisis estadístico realizado en el programa SPSS V23, con estos datos se realizó una evaluación descriptiva que nos permitió obtener frecuencias, porcentajes en el caso del análisis de las variables cualitativas y en el caso de las variables cuantitativas obtuvimos la mediana, media, modo, rango y desviación estándar, del mismo modo para determinar si existe asociación entre las variables estudiadas con la nefropatía lúpica se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.

Finalmente a partir de este estudio de investigación se obtuvieron conclusiones y recomendaciones, mismas que representan una base útil para futuras investigaciones.

1. Marco teórico

1.1. Lupus eritematoso sistémico

“El lupus eritematoso sistémico más que una enfermedad es un síndrome, dada la gran variedad de patrones de expresión que presenta y porque no hay órgano, aparato o sistema que pueda considerarse libre de esta enfermedad” (Duró, 2010, p.163).

1.1.1. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico

Existen elementos que participan en la tasa de incidencia y prevalencia del LES, entre ellos destacan; la edad, el sexo, el área geográfica, la raza o grupo étnico (Alonso, 2017). Sobre la epidemiología del LES, la mayor información proviene de Europa y Norte América en comparación con la menor información que se encuentra en África, América del Sur, Asia y Australia (Kaul, et al., 2016).

La incidencia global se halla entre 1 a 5 casos por 100 000 habitantes año (Rivera, Romera, Anaya, González y Vozmediano, 2017), la misma que puede especificarse según el lugar de acuerdo a diferentes estudios; en Europa la incidencia anual se encuentra entre 1 a 4,9 por 100 000 habitantes con una tasa similar en Estados Unidos en donde es de 2 a 7.6 por 100 000 habitantes, de la misma fuente la prevalencia en Europa y Estados Unidos es de 28 a 97 y de 19 a 159 por 100 000 habitantes respectivamente, la variación significativa corresponde con los métodos utilizados para inclusión de casos como etnia, edad y definiciones. En la etnia como ejemplificación de lo citado tenemos que las tasas de incidencia y prevalencia en la comunidad de linaje asiático y africano son más altas y de forma categórica en las personas procedentes de europeos y norteamericanos (Kaul, et al., 2016).

En Estados Unidos la mayoría de datos sobre etnia y LES provienen de estudios que han abarcado a pacientes de América latina que no representan en sentido explícito a su origen

étnico, más bien incluye a pacientes “hispanos” adjuntos así por su idioma, además los pacientes seleccionados difieren en el tiempo de duración de su enfermedad, debido a estas limitaciones el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) efectuó un estudio de cohorte prospectiva con la inclusión de 9 países latinos, llegando a conformar una base de 1214 pacientes con LES con un seguimiento de 20 meses que permitió definir estadística étnica segura a nivel de Latinoamérica con resultados de 44 por ciento mestizos, 42 por ciento blancos y 52 por ciento afro latinoamericanos, siendo los individuos con menor presencia los amerindios y orientales (Pons – Estel, et al., 2004).

También existen implicaciones geográficas, es así como las personas de nacionalidad africana que migraron a Europa y América del norte poseen mayor incidencia y prevalencia de LES y al mismo tiempo presentan una evolución pésima de su enfermedad por daño de órgano renal en edades precoces (Kaul, et al., 2016).

En lo que respecta al Ecuador y LES, el primer caso reportado en la literatura nacional fue en el año de 1950 durante el primer congreso de la Asociación Centroamericano Caribe y Andino de Reumatología (ACCA) realizado en la Gaceta médica de Guayaquil, en el que además se notificó 112 pacientes con diagnóstico de LES durante el periodo comprendido entre 1984 y 1993, de siete hospitales de la capital (Cervantes, 2008). Es importante mencionar que a nuestro saber, en la actualidad no existe información sobre la incidencia y prevalencia del LES en nuestro país.

En lo relacionado con el sexo, en el lupus existe una diferencia amplia en la afectación preferencial a las mujeres en comparación con los hombres y se muestra de forma particular entre la pubertad y la menopausia con una relación de 9 a 1 pero que puede llegar hasta 15 a 1 en algunos estudios (Kaul, et al., 2016). Esta diferencia se atribuye a la relación fisiopatológica entre el desarrollo de LES y el sistema inmune con las hormonas femeninas

(Lisnevskaja, Murphy y Isenberg, 2014), por lo que se han desarrollado estudios particulares en hombres para determinar sus propias manifestaciones de las que se pueden mencionar destacan menor sensibilidad a la luz, edad tardía de presentación y una elevada mortalidad (Galindo, et al., 2017).

La edad de presentación es un distintivo en el lupus eritematoso sistémico ya que en la mayoría de casos se presenta entre los 15 y 40 años de edad, si bien puede presentarse en cualquier momento de la vida su porcentaje oscila entre 10 y 15 por ciento fuera del rango de edad descrito (Gaviria, Maidana y Aroca, 2018). El pronóstico es más adverso en las personas menores de 15 años y es habitual la afectación renal y neurológica lo que le proporciona su sello de gravedad, situación inversa ocurre en los enfermos de LES entre los 50 y 55 años de edad ya que poseen menores signos de afectación sistémica, es así que en general no cursan con manifestaciones cutáneas, renales ni neurológicas no obstante presentan con mayor frecuencia problemas pulmonares y articulares (Galindo, et al., 2017).

El lupus es una patología que representa una condición latente de gravedad y mortalidad, desde su inicio se caracterizó por un pronóstico sombrío que en las últimas décadas se ha modificado ya que posee mejor sobrevida como lo demuestran datos de la cohorte GLADEL en donde expone una supervivencia de 95 por ciento a los 4 años y disminución de la mortalidad, en el mismo estudio se menciona las causas que justifican esta mejoría como son; facilidad para la atención médica, disponibilidad de recibir tratamiento y acceso a la educación sobre todo en países de tercer mundo (Pons – Estel, et al., 2004).

1.1.2 Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico

En la actualidad no se conoce la etiología del lupus eritematoso sistémico de una manera exacta (Galindo, et al., 2017), aunque se tienen teorías propuestas, la mayor evidencia respalda una alteración en el sistema inmune tanto innato como adaptativo, en la que están

implicados agentes patogénicos y etiológicos que conllevan a la elaboración de anticuerpos en contra de los ácidos nucleicos celulares (anticuerpos antinucleares (ANA)). Estos anticuerpos se encuentran en la mayoría de pacientes diagnosticados de LES sin embargo no se les confiere exclusividad diagnóstica, ya que se los puede encontrar en una parte importante de la población sin que desarrollen la enfermedad (Kaul, et al., 2016), lo cual indica más factores responsables de su aparecimiento como son genéticos, hormonales, ambientales y de inmunidad (Duró, 2010).

1.1.2.1 Factores genéticos.

Los polimorfismos genéticos favorecen la aparición de enfermedades autoinmunes coexistentes, los cambios epigenéticos producen respuestas inmunes que cuando perduran en el tiempo, son muy enérgicas, defectuosas o todas en conjunto, conllevan al aparecimiento de la patología autoinmune (Harrison, 2017).

Varios estudios efectuados en gemelos homocigóticos con LES afirman un factor genético predisponente, ya que existe una concordancia 10 veces mayor a lo esperado entre gemelos heterocigotos (Galindo, et al., 2017). Además existe una frecuencia del 60 por ciento en comparación con los gemelos heterocigotos en quienes el riesgo es similar a la de otros familiares (Duró, 2010). Las alteraciones genéticas contienen deficiencias homocigóticas de los componentes tempranos del complemento; C1q, r, s; C2, C4 y una mutación en el cromosoma X (TRESX1) (Cruz, Khamashta, Hughes, 2007).

Existe una proporción hasta del 7 por ciento de pacientes con LES que tienen familiares con el mismo padecimiento (Duró, 2010), o con otra enfermedad autoinmune y este riesgo aumenta según el grado de consanguinidad (Mok y Lau, 2003).

Diferentes estudios en miles de pacientes con LES han encontrado afirmación de susceptibilidad genética, por ejemplo; en el norte de Europa en personas de raza blanca se hallaron 30 a 40 genes predisponentes, con un riesgo relativo (HR) de 1.5 hasta 3 para LES, los más encontrados son (Harrison, 2017):

- Moléculas presentadoras de antígeno leucocitario humano (HLA) que son; HLA DRB1 301 y 1501, y múltiples genes en la región del gen 120.
- Las personas de raza blanca poseen polimorfismos en la vía de inmunidad innata y en las vías de señalización de linfocitos que son STAT4, IRF5, IRAK1, TNFAIP3, PTPN22 y PTPN22, PDCD-1, Ox40L, BANK-1, LYN, BLK respectivamente.
- También están relacionadas con genes responsables de la eliminación de células apoptóticas o complejos inmunitarios (C1q, FCRGIIA y IIIA, CRP, ITGAM), con genes responsables de la adherencia de neutrófilos y de la función de las células endoteliales (TREX-1)

1.1.2.2 Factores hormonales.

La prevalencia del lupus eritematoso sistémico en las mujeres está sujeta a cambios hormonales a lo largo de su vida, es así que es más frecuente que la enfermedad o sus agudizaciones se manifiesten en el puerperio o con el uso de anticonceptivos orales siendo mucho menor antes de la menarquia y después de la menopausia (Galindo, et al., 2017). Además en el síndrome de Klinefelter (genotipo 47 XXY) hay una prevalencia de LES hasta de 14 veces más en relación a la población general por lo que se concluye que la enfermedad está ligada al cromosoma X (Kaul, et al., 2016).

En el lupus, los estrógenos son las hormonas responsables de la respuesta del sistema inmune ya que consiguen alterar la activación de los linfocitos, el estradiol se acopla con receptores de los linfocitos B y T y esto conlleva a la prolongación de su activación y su

supervivencia, ayudando de esta forma a mantener en el tiempo las respuestas inmunitarias (Kaul, et al., 2016). Así también los eventos genómicos y la hipometilación a nivel de las células somáticas y germinales de los ovarios podrían generar complejos estimulantes que tienen ácido nucleico, los que a su vez entrarían a vías tipo receptores Toll-like (TLR), TLR-dependiente o TLR- independiente, dando como resultado la activación inmune (Mok y Lau, 2003).

Los compuestos de estrógenos utilizados con el fin de anticoncepción o para sustitución hormonal, se asocian con 1.2 a 2 veces más riesgo de tener LES (Harrison, 2017).

Existen estudios epidemiológicos que comprueban esta asociación, como una cohorte en donde se demostró que la utilización de anticonceptivos y el tiempo de exposición se asociaban con el desarrollo de LES, se enlistan afirmaciones que demuestran la susceptibilidad al desarrollo de LES, por influencia hormonal: (Mok y Lau, 2003).

- Las concentraciones bajas de estrógenos endógenos representan un factor protector para padecer LES.
- Es un factor de riesgo en los hombres los niveles reducidos de andrógenos.
- El tratamiento con estrógenos exógenos eleva el riesgo de LES en las mujeres.
- Los valores bajos de andrógenos en las mujeres se relacionan con mayor actividad de la enfermedad.
- Otra hormona relacionada con la actividad de la enfermedad es la prolactina.

1.1.2.3 Factores ambientales.

Rayos ultravioleta (UV). La fotosensibilidad es común en los pacientes con LES, 30 por ciento de ellos poseen anticuerpos en contra del ADN irradiado con rayos UV de tipo A2 y

B. En estos pacientes aun el bronceado cosmético empeora las lesiones de la piel, estos acontecimientos pueden deberse a que los rayos B inducen apoptosis, en donde el tiempo de exposición (intermedia y alta) es proporcional con la liberación de autoantígeno y la producción de citoquinas (Lisnevskaja, et al., 2014).

Virus. Cerca de un tercio de lúpicos tienen anticuerpos reactivos para proteínas de retrovirus por lo que se cree que esta familia de virus favorece la respuesta autoinmune (Galindo, et al., 2017). La respuesta inmunitaria a infecciones virales podría darse de forma habitual hasta que algunos linfocitos T y B produzcan una respuesta alterada en contra de sus propios antígenos y posteriormente se produzcan autoanticuerpos (Harrison, 2017). El virus que con mayor frecuencia se encuentra asociado al desarrollo de LES es el virus de Epstein Barr (VEB), ya que en personas susceptibles se ha encontrado que puede causar lupus, y se enfatiza susceptibles ya que no toda la población con infección por VEB (90 por ciento de la población adulta) desarrolla esta patología (Cruz, et al., 2007).

Tabaco. El antecedente de tabaquismo tiene relación de causa con el desarrollo de patologías autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad de Graves y LES, ya que el tabaco favorece la producción de autoanticuerpos, esta asociación se encuentra fundamentada en un metaanálisis que incluyó 7 estudios de casos y controles más 2 estudios de cohortes en donde analizaron el tabaquismo como un predisponente para el desarrollo de LES y comprobaron estadísticamente que existe relación entre los fumadores actuales frente a los no fumadores de 1,5 veces OR (razón de probabilidades) más riesgo (Cameron y Costenbader, 2018). Asimismo la probabilidad de LES disminuye luego de 5 años de abandono del hábito tabáquico (Croca, Rodrigues y Isenberg, 2011).

Exposición laboral. Varias sustancias como pesticidas, sílice y mercurio se han asociado con el desarrollo de LES, como se encuentra en un estudio de casos y controles que encontró

que el 19 por ciento de los pacientes con historia de exposición ocupacional a un nivel medio o alto de sílice tenían mayor probabilidad de desarrollar LES frente al 8 por ciento de los controles (Cruz, et al., 2007).

Fármacos. Algunos fármacos se relacionan con el apareamiento de LES, sobre todo aquellos que impiden la metilación del ADN, induciendo la producción de anticuerpos, estos fármacos son; hidralacina, procainamida, isoniacida, metildopa, clorpromacina, minociclina (Galindo, et al., 2017).

La patogenia del LES se debe a múltiples factores, ya sean genéticos o del medio ambiente, que coexisten para crear respuestas inmunitarias inadecuadas como la formación de anticuerpos en contra del propio organismo, la producción de complejos inmunitarios que se depositan en los tejidos, la activación del sistema del complemento y en última instancia la producción de inflamación que lleva a daño de órganos de forma permanente (Harrison, 2017).

1.1.3 Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

En el total de los pacientes existe alternancia entre exacerbaciones y remisión de la enfermedad, la mayor parte de tiempo los síntomas son fatiga, mialgias y artralgias conocidas en conjunto como síntomas sistémicos, no obstante cuando se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso, anemia u otras manifestaciones de afectación orgánica puntual se trata de una enfermedad diseminada y grave que requiere tratamiento (Harrison, 2017).

-Síntomas constitucionales. Se refiere así a los síntomas como debilidad, fiebre, disminución de peso y de apetito que en conjunto connotan una afección constitucional y son habituales en la presentación inicial de la enfermedad con un porcentaje de 60 a 80 por ciento en todos los pacientes (Galindo, et al., 2017). La fiebre es un síntoma relevante ya

que su porcentaje de presentación supera el 80 por ciento de todos los casos y su presencia indica reactivación de la enfermedad, debiendo siempre indagar ante la posibilidad de un proceso infeccioso (Duró, 2010).

-Manifestaciones musculo esqueléticas. Los pacientes con LES tienen inflamación de las articulaciones de forma intermitente y puede ser una molestia mínima o llevar a la incapacidad funcional (Harrison, 2017). Este tipo de manifestaciones se encuentran en el 90 por ciento de todos los pacientes y con frecuencia son de difícil respuesta al tratamiento (Duró, 2010).

-Manifestaciones cutáneas. Estas manifestaciones son importantes porque pertenecen a los criterios para clasificar el lupus, se presentan en el 80 por ciento de estos pacientes. En las formas diseminadas pueden coexistir además de lesiones específicas de LES otras no lúpicas de origen vascular, se diferencian 3 formas que son; lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico (Lazaro, Richez y Seneschal, 2015).

-Manifestaciones pleurales y pulmonares. Hasta el 50 por ciento de pacientes lúpicos presentan patología pulmonar, pero su expresión no es habitual cuando recién se manifiesta la enfermedad (Duró, 2010).

La pleuritis se presenta en el 45 a 60 por ciento de los pacientes con LES y puede cursar con derrame pleural (Lazaro, et al., 2015). En cambio la afectación del parénquima pulmonar es raro y sucede en un 10 por ciento de los pacientes, las manifestaciones incluyen; el “pulmón encogido” que se caracteriza por la disminución del volumen del pulmón y se manifiesta en la espirometría con un patrón de restricción sin que sea evidente una alteración del parénquima, generalmente es asintomática y se debe a una alteración muscular del diafragma. La neumonitis lúpica no tiene una patogenia conocida, se presenta al principio de la enfermedad y se asocia con afectación renal, las manifestaciones clínicas incluyen

disnea, tos, hemoptisis y fiebre. La hemorragia pulmonar es aún menos frecuente y en general sucede en los lúpicos con niveles altos de anti-ADN. El síndrome de hipoxemia aguda reversible se manifiesta con insuficiencia respiratoria y un estudio de imagen normal, es común en personas con manifestaciones severas del LES. La hipertensión pulmonar se presenta en el 1 por ciento de los individuos con LES y su clínica se presenta con disnea de incremento paulatino, tos no productiva y radiografía de tórax normal, en la bioquímica los anticuerpos anti-RNP son positivos. Por último la fibrosis pulmonar que se presenta con tos sin expectoración, disnea y un estudio radiológico con patrón intersticial a nivel de las bases pulmonares (Galindo, et al., 2017).

-Manifestaciones del sistema nervioso central. Dentro de estas manifestaciones es regular encontrar una alteración cognitiva que es más evidente en la alteración de la memoria y el razonamiento, también es frecuente los episodios de cefalea lúpica que puede llegar a ser un dolor severo y en muchas ocasiones representa actividad de la enfermedad. Los episodios convulsivos y la psicosis no dejan de ser importantes en estos pacientes (Harrison, 2017).

-Manifestaciones hematológicas. Las alteraciones hematológicas se presentan de forma frecuente y se correlacionan con la actividad de la enfermedad, la cual afecta a todas las series así como al sistema de coagulación y fibrinolítico (Galindo, et al., 2017). Las más representativas se describen a continuación:

Citopenias. La anemia en el lupus corresponde a diversos mecanismos; la anemia de enfermedades crónicas se produce por mecanismos inflamatorios, la anemia hemolítica tiene un origen autoinmune y están implicados los anticuerpos tipo IgG, también puede ser secundario a anemia por enfermedad renal crónica, carencial y tóxica (Lazaro, et al., 2015). La leucopenia es común en estos pacientes y su presencia guarda relación con la actividad del LES, lo más llamativo es la linfopenia. La trombocitopenia puede ser moderada o grave

en el 50 y 10 por ciento de los pacientes respectivamente y su fisiopatología incluye destrucción en sangre periférica (autoinmune), producción deficiente y por secuestro a nivel del bazo (Galindo, et al., 2017).

-Adenopatías y esplenomegalia. Las adenopatías suelen ser pequeñas y asintomáticas con un porcentaje de presentación del 50 por ciento, la biopsia de estos ganglios ayuda en caso de duda diagnóstica ya que se caracterizan por hiperplasia folicular y necrosis. El crecimiento del bazo es común durante exacerbaciones del LES y su frecuencia oscila entre el 10 y 46 por ciento de los pacientes (Lazaro, et al., 2015).

-Manifestaciones cardíacas. Lo más común es la afectación del pericardio por mecanismos inflamatorios, también se presenta alteración en el endocardio que evoluciona a insuficiencia mitral u aórtica y se pueden generar episodios de embolia. La patología más peligrosa es la miocarditis y la endocarditis fibrinosa de Libman – Sacks (Duró, 2010).

-Manifestaciones digestivas y hepáticas. A nivel digestivo se pueden presentar síntomas como dolor en el abdomen, alteraciones del tránsito intestinal y úlceras que se relacionan con los fármacos utilizados como tratamiento del LES, este tipo de manifestaciones se encuentra en el 25 al 40 por ciento de los individuos que padecen esta enfermedad. En lo que respecta al hígado se puede encontrar hepatomegalia en el 10 al 30 por ciento de pacientes y las alteraciones en las pruebas hepáticas tienen una frecuencia tan alta como del 60 por ciento. Se reporta en menos del 2 por ciento de los casos; hepatitis de origen autoinmune y hepatitis lupoide (Lazaro, et al., 2015).

-Manifestaciones oftálmicas. Se encuentran alteraciones a nivel de la retina como exudados algodonosos sin embargo no son definitorios de LES y se deben a inflamación de la arteria de la retina o por trombosis de la misma, su porcentaje de presentación es de 8 por ciento.

Los pacientes lúpicos que también sufren de síndrome de Sjogren tienen alteraciones en la córnea y la conjuntiva (Galindo, et al., 2017).

-Manifestaciones renales. La nefritis es la manifestación más grave de nefropatía lúpica, en ocasiones cursa sin síntomas por lo que se recomienda la evaluación periódica con un examen de orina en aquellos pacientes en los que se sospeche este trastorno, la nefritis se clasifica según su patrón histológico y de su resultado depende el plan de tratamiento y su pronóstico (Harrison, 2017).

1.1.4 Diagnóstico de LES

1.1.4.1 Generalidades del diagnóstico de LES.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología heterogénea que presenta síntomas y signos variables por lo cual no existe una prueba definitiva de LES (Harrison, 2017). Aún con los avances sobre esta enfermedad el diagnóstico en cada paciente sigue dependiendo de la experiencia del galeno quien se basa en la clínica y exámenes complementarios incluidos la valoración de anticuerpos, existen criterios de clasificación que se han utilizado como herramienta diagnóstica aunque esta no haya sido la intención de su creación, debido a que no se ha logrado establecer puntos diagnósticos como tal y debemos resaltar que aunque la presencia de los criterios de clasificación es igual al LES, su ausencia no descarta la patología (Petri, 2005).

1.1.4.2 Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico

En el año de 1971 se dieron a conocer por primera vez los criterios de clasificación para LES, esta emisión estuvo a cargo de la American Rheumatism Association (ARA) hoy en día conocida como American College of Rheumatology (ACR), para adoptar la categoría de la enfermedad los pacientes debían cumplir con 4 de los 14 criterios establecidos, 8 de los

cuales tuvieron aceptación amplia sin librarse de detractores (Petri, 2005). Su sensibilidad fue baja sin embargo su especificidad fue muy aceptada (Smith y Shmerling, 1999).

En el año de 1982 se realizó una revisión de los criterios de clasificación de LES como consecuencia del avance en exámenes serológicos y en el campo de la estadística, en esa revisión continuaron con la aceptación de 4 criterios para ser clasificados como portadores de esta patología y la misma ofreció mayor especificidad y sensibilidad. Hubo una nueva modificación en el año de 1997, realizado por la ACR, en el cual se modificó el punto 10 de los criterios (Hochberg, et al., 1997).

En la actualidad, la última revisión de estos criterios se hicieron por el grupo internacional dedicado al estudio del LES, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) en el 2012 (Yu, et al., 2014).

Los criterios SLICC para clasificación de LES, están conformados por 17 puntos, en donde 11 de ellos corresponden a manifestaciones clínicas y 6 son exámenes complementarios, para ser catalogados como enfermos deben cumplir con 4 criterios en donde uno de ellos debe ser inmunológico y otro clínico, o a su vez la presencia de nefritis lúpica, clasificado por biopsia (Según la clasificación de Nefritis Lúpica de la Internacional Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003) como único criterio clínico, junto con ANA o anticuerpos anti-ADNdc positivos. Al comparar los criterios actuales con los emitidos por la ACR en 1997 existe una elevación en la sensibilidad que llega al 97 por ciento en comparación con el 83 por ciento de los criterios ACR, lo cual permite la asignación de más pacientes lúpicos sin embargo su especificidad es de 84 por ciento en relación al 96 por ciento de los criterios anteriores a SLICC (Alonso, 2017). Tabla 1.

Tabla 1.

Criterios de Clasificación de LES del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012

Criterios Clínicos	Definición
Lupus cutáneo agudo (incluyendo rash malar; no contar si discoide malar)	Lupus bulloso Variante de necrólisis epidérmica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible O lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o anulares policíclicas)
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis lúpica (profundus) Lupus mucoso Lupus tumidus Overlap lupus discoide/ liquen plano
Úlcera orales	Bucal, lengua O úlceras nasales (En ausencia de otras causas)
Alopecia no cicatricial	(En ausencia de otras causas)
Sinovitis	Dos o más articulaciones Tumefacción o derrame o dolor Rigidez matutina ≥ 30 minutos
Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural) Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, roce pericárdico, alteraciones ECG sugestivas de pericarditis)
Renal	Proteinuria de 500 mg/24 h (por cociente proteínas/creatinina en orina o proteinuria 24 h) O cilindros de hematíes
Neurológico	Crisis Psicosis

	Mononeuritis múltiple (ausencia de otra causa como vasculitis)
	Mielitis
	Neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes)
	Estado confusional (ausencia de otras causas)
Anemia hemolítica	
Leucopenia	< 4000/ mm ³ en al menos una ocasión
Linfopenia	< 1000/ mm ³ en al menos una ocasión
Trombocitopenia	< 100 000 / mm ³ en al menos una ocasión
Criterios inmunológicos	Definición
ANA	Por encima del rango del laboratorio
Anti- ADNdc	Por encima del rango del laboratorio (excepto ELISA: dos veces por encima del rango del laboratorio)
Anti-Sm	
Anticuerpos anti-fosfolípido (cualquiera de los siguientes)	Anticoagulante lúpico RPR falsamente positivo Anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG o IgM) Anti-B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
Complemento Bajo	C3 C4 CH50
Test Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Fuente: (Petri, et al., 2012)

1.2. Nefropatía Lúpica

Es común que el lupus eritematoso sistémico se presente con afectación renal, en ocasiones sus manifestaciones dificultan su reconocimiento e incluso el paciente no presenta síntomas hasta que se instaura un síndrome nefrótico, lo cual traduce en un riesgo adicional de mal pronóstico y el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal (Ortega, et al., 2010).

La nefritis lúpica (NL) se caracteriza por la medición de proteinuria mayor a 500 mg/24 horas o por la presencia de 3 cruces de proteínas en un examen elemental de orina o también por sedimento que contenga cilindros hemáticos, granulados, tubulares o mixtos. Estos criterios pertenecen a la ACR y las recomendaciones de la European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) (Pinto, 2014).

En los criterios actualizados por SLICC en el 2012, el punto renal se cumple cuando existe proteinuria persistente mayor a 0,5 g/dl, o la presencia de 3 cruces de proteínas en un examen de orina, o proteinuria creatinina (UPCR) ≥ 50 mg/mmol, o por cilindros eritrocitarios o también por un resultado histopatológico con una clase de nefritis lúpica, misma que se considera suficiente para incluirlo dentro de esta categoría (Petri, 2012).

1.2.1 Epidemiología

La nefropatía lúpica es un trastorno serio y frecuente en los pacientes con LES, es común que se presente en los primeros 5 años de transcurso de la enfermedad (González, et al., 2009). Se presenta en un 40 a 50 por ciento de los pacientes y el rango va desde 25 a 75 por ciento a razón de las características de la población, diferencias como género, raza, edad, ubicación geográfica y criterios diagnósticos, son motivo de cambio en su frecuencia. No obstante en los estudios histopatológicos hasta el 90 por ciento de los pacientes con LES presentan lesiones compatibles con NL (Rivera, et al., 2017).

En cuanto al pronóstico de la NL, la presencia de afectación renal conlleva un mayor riesgo de morbilidad renal y cardiovascular así como la muerte (EULAR/ETA. (s.f), 2012). El cual se encuentra sujeto a varios aspectos entre ellos la edad de presentación ya que resulta oneroso en los niños quienes padecen nefritis severa mientras que en el anciano es infrecuente (Ortega, et al., 2010).

Según la etnia, la incidencia de NL es menor en la población blanca (14 por ciento) en comparación con otros grupos étnicos; hispanos (43 por ciento), africanos (51 por ciento) y la mayor incidencia se observa en la población asiática (55 por ciento) (Ortega, et al., 2010).

La prevalencia de NL en Estados Unidos se encuentra en 30.9 por 100 000 habitantes, esta cifra fue el resultado de un estudio sobre aspectos sociales, demográficos y epidemiológicos en pacientes con LES y NL, que incluyó 34 339 pacientes con lupus, en donde observaron que el 25 por ciento del total de pacientes tuvieron NL (Feldman, et al., 2013).

En España la NL ocupa el tercer lugar de las enfermedades glomerulares diagnosticadas por biopsia lo cual representa una prevalencia de 10 por ciento y además ocupa el primer diagnóstico entre las enfermedades glomerulares sistémicas, esta información consta en el registro Español de Enfermedades Glomerulares (Rivera, et al., 2017).

En el estudio de cohorte EUROLUPUS realizado en 1000 pacientes, la mayoría caucásicos (97 por ciento), se encontró que el 16 por ciento presentó NL en el momento del diagnóstico de LES y 36 por ciento durante su evolución, es decir 52 por ciento de pacientes presentaron NL, resultados similares fueron reportados por el estudio de cohorte GLADEL realizada en pacientes latinoamericanos, la NL se presentó en el 51.7 por ciento de los pacientes, con una mayor preferencia por los mestizos y afro-latinoamericanos; 58 por ciento frente a 43,6 por ciento en los blancos latinoamericanos (Pinto, 2014).

La glomerulonefritis lúpica tiene una presentación de 32 a 42 por ciento en Uruguay según consta en el Registro de Glomerulopatías de ese país (Silvariño, et al., 2015). En Colombia 50 al 55 por ciento de las personas adultas con LES presentan NL durante el transcurso de la enfermedad (Pinto, 2014).

En el Ecuador no hay estudios prospectivos que determinen el porcentaje de pacientes con LES que desarrollan NL, en un estudio analítico y retrospectivo realizado en la ciudad de Quito en el Hospital Andrade Marín, que incluyó 245 pacientes que fueron sometidos a una biopsia renal en el periodo 2010-2015, encontraron que el lupus eritematoso sistémico fue la comorbilidad más frecuente con 28.6 por ciento (Parreño, 2016).

La mujer está en la cumbre de incidencia de NL, entorno a la edad de 30 años, estudios de tipo retrospectivo refieren una prevalencia 4 veces más elevada en el sexo femenino vs masculino (Silvariño, et al., 2015), la clínica es semejante en ambos sexos aunque existe contraste en la gravedad de presentación según etnia y origen geográfico (Arroyo, García, Aroca, Cadena y Acosta, 2014).

El curso de la nefropatía lúpica depende de varios factores como; la primera evaluación de la clase histológica, el tratamiento utilizado y la respuesta al mismo así como brotes o recidivas de actividad, estos factores condicionan un amplio margen en el pronóstico renal con el desarrollo de insuficiencia renal progresiva que varía entre el 5 hasta el 60 % de los pacientes (Brenner, 2017).

1.2.2 Patogénesis

La nefritis lúpica es evidente para el clínico cuando a nivel renal se ha superado un límite de lesión de tipo inflamatorio (Parikh & Rovin, 2016), el cual se presenta como resultado de la participación de complejos inmunes activados los mismos que se originan en el propio órgano o son depositados a través del torrente sanguíneo, causando una glomerulonefritis. (Rivera, et al., 2017). Lo expuesto testifica a favor del origen autoinmune de la enfermedad ya que sin autoanticuerpos en contra del ácido desoxirribonucleico (ADN) doble cadena (ac-DNAdc) y los antinucleosomas, no se produciría la manifestación renal del LES (Ortega, et al., 2010).

Los complejos conformados de ADN y anti-ADN se pegan a los elementos de la membrana basal glomerular (MBG) y mesangio para producir la enfermedad, asimismo estos complejos inmunes pueden estar formados por Sm, La, Ro, C1q, laminina, ubiquitina y ribosomas.

Los tipos de glomerulonefritis se producen según la ubicación y depósito de los complejos inmunes, cuando estos complejos se colocan en el mesangio y subendotelio se produce un contacto hacia el área vascular lo cual genera la activación del sistema del complemento y la atracción de sustancias químicas, neutrófilos, células mononucleares. Todas estas sustancias desencadenan un proceso continuo de inflamación, necrosis y fibrosis irreversible (Rivera, et al., 2017). En cambio la ubicación de los complejos inmunes en el espacio subepitelial no produce la activación de células inflamatorias, por tanto existe una lesión que se encuentra limitada a las células epiteliales glomerulares.

Las células que llegan al lugar de lesión que fueron conducidas como resultado del contacto vascular con los complejos inmunes, realizaran un proceso de fagocitosis de los complejos mencionados, con la consecuente producción de más mediadores inflamatorios como son; citocinas, factores que favorecen la coagulación y enzimas que realizan proteólisis, estableciéndose un círculo vicioso que mantiene la inflamación así como el deterioro podocitario y endotelial. Estos mecanismos conducen a la elaboración de matriz extracelular junto con hiper celularidad glomerular, modificación del endotelio y por último se observara proteinuria, hematuria y disminución del filtrado glomerular (Rivera, et al., 2017).

El daño renal producido por el lupus eritematoso sistémico además de depender del lugar donde se localizan los complejos inmunes, también obedece a las características de los autoanticuerpos, el tiempo de evolución y la severidad de la NL, así también las clases de lesiones dependen del lugar de ubicación de los depósitos inmunes, si se producen en el mesangio se manifiesta con NL clase I y II, en el subendotelio se manifiesta con NL clase

III y IV y en el subepitelio se manifiesta con NL clase V, sin embargo existen formas combinadas como III/IV y IV/V (Pinto, 2014).

1.2.3 Manifestaciones clínicas

En la mayoría de casos la nefritis lúpica ocurre en pacientes con diagnóstico previo de LES, aunque no es raro que la afectación renal corresponda con el inicio de la patología, el rango de manifestaciones clínicas es heterogénea y puede presentarse con un debut de síndrome nefrótico o falla renal así como una enfermedad leve y silenciosa con cambios en el sedimento urinario (Silvariño, et al., 2015).

Existe una apreciable relación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos en la biopsia renal (Rivera, et al., 2017). De esta manera en caso de que la enfermedad afecte al mensagio y subendotelio, su manifestación corresponde con sedimento urinario activo, proteinuria y modificación aguda de la función renal, en caso de que la enfermedad afecte al espacio subepitelial la manifestación es proteinuria en rango nefrótico, tabla 2.

Tabla 2.

Correlación clínico patológica en la nefropatía lúpica.

Nefropatía lúpica		Datos clínicos	Datos analíticos
Clase I.	NL	Sin evidencia de enfermedad clínica.	Ninguno
mesangial mínima			
Clase II.	NL	Hallazgos mínimos Hipertensión: Raro	Anti DNA y complemento pueden estar activos. Sedimento urinario inactivo Proteinuria: Negativa o < 1gr Creatinina y TFG: Normales
proliferativa mesangial			
Clase III.	NL	Hipertensión: Común Síndrome nefrótico: en 1/3 de los pacientes.	Anti DNA y complemento activos Sedimento urinario activo
Proliferativa focal			

				Proteinuria > 1 gr/día
				Creatinina puede estar elevada
Clase IV. NL proliferativa difusa	Hipertensión arterial: Frecuente		Anti DNA y complemento activos	
	Síndrome nefrótico: 50%		Sedimento urinario activo (eritrocitos, cilindros)	
			Todos tienen proteinuria	
			FG alterado	
Clase V. NL membranosa	Hipertensión arterial		Anti DNA y complemento activos (60%)	
	Síndrome nefrótico, edema		Proteinuria	
	Complicaciones trombóticas			
Clase VI. NL con esclerosis	Hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular en todos los pacientes.		Anti DNA y complemento normales	
			Microhematuria y proteinuria: pocos	

Elaborado por: Gabriela Robles

Fuente: (Brenner, 2017)

En los pacientes con LES y manifestaciones de afectación renal, la investigación de un posible diagnóstico de NL se vuelve imperiosa y se confirma con el estudio histopatológico el cual establece la clase de nefritis y representa una pauta para el tratamiento.

1.2.4 Clasificación de la Nefritis lúpica

En el año 1950 con la presentación de la biopsia renal y el avance en métodos de inmunofluorescencia y microscopía electrónica que se dieron 10 años más tarde, se logró realizar una clasificación firme de los tipos de lesión renal que se producen en el lupus, al mismo tiempo se produjo un avance en la comprensión del daño glomerular mediado por el sistema inmune (Weening, et al., 2004).

La clasificación inicial se realizó por la Organización Mundial de la Salud (OMS), expuesta en 1974 en la ciudad de Nueva York, posteriormente reformada en 1982 y 1995 (Weening,

et al., 2004). La vigente fue elaborada en el 2003 por consenso de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), a partir de su circulación (en Kidney International y en la Revista de la Sociedad Americana de Nefrología en febrero de 2004) la clasificación ISN/RPS se ha utilizado con éxito en estudios clínico patológicos porque consiguió mejorar la reproducibilidad interobservador (Markowitz & Agati, 2007).

Sin embargo todavía existe una indiscutible confusión en el valor de los depósitos subendoteliales en el diagnóstico de la clase III y IV, y la inseguridad en relación con la fracción exacta de lesiones activas versus crónicas que se requiere para las denominaciones de “A” frente a “C” (Zampeli, Klinman, Gershwin & Moutsopoulos, 2017).

Tabla 3.

Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Patología Renal (ISN/RPS) 2003 de nefritis lúpica.

Clase de NL	Descripción
Clase I	Nefritis lúpica mínima mesangial Glomérulos normales al microscopio óptico pero con depósitos inmunes mesangiales vistos por inmunofluorescencia.
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiper celularidad mesangial o cualquier grado de expansión de la matriz mesangial al microscopio óptico, con depósitos inmunes en mesangio con inmunofluorescencia. Puede haber depósitos escasos subepiteliales o subendoteliales vistos con inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no en microscopio óptico.
Clase III	Nefritis lúpica focal Lesiones activas o inactivas focales, con proliferación endo o extracapilar segmentaria o global que afecta a menos del 50 % de los glomérulos de la muestra, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A)	Nefritis lúpica focal proliferativa: Con lesiones activas
Clase III (A/C)	Nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante: Con lesiones activas y crónicas.

Clase III (C)	Nefritis lúpica focal esclerosante: Con lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares.
Clase IV	Nefritis lúpica difusa Proliferación endo o extracapilar, activa o inactiva, segmentario o global, que afecta al 50 % o más de todos los glomérulos. Son frecuentes los depósitos inmunes subendoteliales difusos. Puede o no haber afectación mesangial. Nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa: El 50% o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria, con lesiones activas.
Clase IV – S (A)	Nefritis lúpica proliferativa global difusa. El 50% o más de los glomérulos tienen afectación global, con lesiones activas.
Clase IV – G (A)	Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria con lesiones activas y crónicas.
Clase IV – S (A/C)	Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa: El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación global con lesiones activas y crónicas.
Clase IV – G (A/C)	Nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria con lesiones crónicas inactivas.
Clase IV – S (C)	Nefritis lúpica esclerosante global difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación global, con lesiones crónicas inactivas.
Clase IV – G (C)	
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales de distribución global o segmentaria o visualización de sus secuelas morfológicas con microscopio óptico e inmunofluorescencia o microscopio electrónico. Puede aparecer con lesiones asociadas de clase III o IV, en cuyo caso deberá reseñarse.
Clase VI	Nefritis lúpica con avanzada esclerosis El 90 % o más de los glomérulos presentan esclerosis global, sin datos de actividad.

Fuente: (Rivera, et al., 2017)

1.2.5 Exámenes complementarios

Como primer paso se debe realizar una evaluación de la actividad de la enfermedad, aplicando los índices validados con este objetivo, por ejemplo el índice Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), de forma concomitante se solicitará exámenes generales y específicos para NL que se detallan posteriormente (Silvariño, et al., 2015). SLEDAI es considerado un índice global que mide la afectación que produce el lupus a nivel general, esta herramienta fue introducida por primera vez en el año de 1985 y posteriormente en el 2000 realizaron una actualización que se validó en el 2002, la cual es ampliamente utilizada y es comparable con nuevos índices que valoran la actividad de la enfermedad (Wallace & Hannahs, 2019).

Tabla 4.

Índice de Actividad Del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI).

Clase de NL	Descripción
Clase I	Nefritis lúpica mínima mesangial Glomérulos normales al microscopio óptico pero con depósitos inmunes mesangiales vistos por inmunofluorescencia.
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hipercelularidad mesangial o cualquier grado de expansión de la matriz mesangial al microscopio óptico, con depósitos inmunes en mesangio con inmunofluorescencia. Puede haber depósitos escasos subepiteliales o subendoteliales vistos con inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no en microscopio óptico.
Clase III	Nefritis lúpica focal Lesiones activas o inactivas focales, con proliferación endo o extracapilar segmentaria o global que afecta a menos del 50 % de los glomérulos de la muestra, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A)	Nefritis lúpica focal proliferativa: Con lesiones activas
Clase III (A/C)	Nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante: Con lesiones activas y crónicas.

Clase III (C)	Nefritis lúpica focal esclerosante: Con lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares.
Clase IV	Nefritis lúpica difusa Proliferación endo o extracapilar, activa o inactiva, segmentario o global, que afecta al 50 % o más de todos los glomérulos. Son frecuentes los depósitos inmunes subendoteliales difusos. Puede o no haber afectación mesangial. Nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa: El 50% o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria, con lesiones activas.
Clase IV – S (A)	Nefritis lúpica proliferativa global difusa. El 50% o más de los glomérulos tienen afectación global, con lesiones activas.
Clase IV – G (A)	Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria con lesiones activas y crónicas.
Clase IV – S (A/C)	Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa: El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación global con lesiones activas y crónicas.
Clase IV – G (A/C)	Nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación segmentaria con lesiones crónicas inactivas.
Clase IV – S (C)	Nefritis lúpica esclerosante global difusa. El 50 % o más de los glomérulos tienen afectación global, con lesiones crónicas inactivas.
Clase IV – G (C)	
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales de distribución global o segmentaria o visualización de sus secuelas morfológicas con microscopio óptico e inmunofluorescencia o microscopio electrónico. Puede aparecer con lesiones asociadas de clase III o IV, en cuyo caso deberá reseñarse.
Clase VI	Nefritis lúpica con avanzada esclerosis El 90 % o más de los glomérulos presentan esclerosis global, sin datos de actividad.

Fuente: (Touma, Urowitz & Gladman, 2010)

Proteinuria. Se ha considerado a la recolección de orina durante 24 horas como el examen estereotipo para medir la proteinuria en la afectación renal del LES y en otras afecciones glomerulares, existe la desventaja de que no siempre la muestra es recolectada de forma adecuada sin embargo ante dudas o cambio en el estado clínico del paciente, la confirmación del valor y los posibles cambios en la terapéutica se realizara en base a un análisis de proteinuria de 24 horas. Aun así la proporción de proteína/creatinina en la orina de la primera muestra de la mañana resulta adecuada para la valoración de la proteinuria (Wallace & Hannahs, 2019).

Sedimento de orina. La evaluación del sedimento en la orina es considerado un elemento valioso en el manejo de los pacientes con NL ya que se considera una guía para conocer la actividad de la patología, los periodos de actividad se caracterizan por sangrado glomerular e inflamación renal. En la primera el sangrado se pondera con la evidencia de glóbulos rojos dismórficos y la segunda con la presencia de cilindros de glóbulos blancos sin que exista infección de la vía urinaria (Wallace & Hannahs, 2019).

Tasa de filtración glomerular. Es un índice que valora el funcionamiento del riñón es decir nos permite conocer la cantidad aproximada de nefronas que funcionan, el valor normal es de 120 a 130 ml/min/1,73m², este valor se encuentra sujeto a modificaciones temporales como edad, género y dieta. La tasa de filtración glomerular se estima mediante ecuaciones como la de Schwartz, MDRD y la CKD-EPI, mismas que no deben ser utilizadas en torno a una lesión renal aguda, cada una tiene sus características pero en todas se utiliza la medición de creatinina en el suero y ninguna de ellas ha sido validada en una población lúpica. Debemos tomar en consideración que en estos pacientes los cambios en el valor de creatinina en sangre pueden modificarse con el uso de corticoides los cuales alteran el metabolismo muscular o en presencia de hipoalbuminemia (Wallace & Hannahs, 2019).

1.2.5.1 Biomarcadores de la nefropatía lúpica

Anticuerpos anti ADN. Fueron los primeros autoanticuerpos estudiados y asociados a LES, además de su presencia en los enfermos con esta patología también se observó que participaban en su patogenia al producir daño directo sobre varios órganos, esa afirmación ocurre con los anticuerpos anti ADNbc (bicatenario) dado que el anti ADNss (monocatenario) no sirve para el diagnóstico ni el tratamiento del LES. Los anticuerpos anti ADNbc son más específicos y menos sensibles para el diagnóstico de LES y los IgG son los que se relacionan más con lesión del riñón, la cuantificación de su valor se relaciona de forma proporcional con la actividad de la enfermedad (Brenner, 2017).

Anticuerpos antinucleares (ANA). Estos anticuerpos que reaccionan en contra de los antígenos del núcleo y representa una examen de diagnóstico de LES que goza de gran sensibilidad (90%) aunque su especificidad es baja. No se ha encontrado una relación clara entre el valor o título de ANA y la magnitud de daño renal (Brenner, 2017).

Anticuerpos anti-Sm. Son anticuerpos que reaccionan en contra de antígenos ribonucleares, su presencia es altamente específica de LES por lo cual se considera una prueba diagnóstica comparativa con los anticuerpos anti ADNdc y antifosfolípidos, no obstante su sensibilidad es casi nula y su valoración secuencial no está recomendado ya que no existe ningún beneficio adicional. En relación a anti –Sm y afectación a nivel orgánico en una cohorte prospectiva se encontró que el 25% de los pacientes que tenían este anticuerpo positivo presentaban manifestaciones renales, neurológicas y vasculitis. (Wallace & Hannahs, 2019).

Anticuerpos anti Ro. Son anticuerpos que reaccionan en contra del complejo proteico de ARN del citoplasma, su presencia puede anteceder a anti ADN y otros ANA, tiene una sensibilidad baja para LES pero su presencia se asocia con afectación cutánea de esta

enfermedad de forma apreciable (Wallace & Hannahs, 2019). Se presenta entre el 25 y 30 % de las personas diagnosticadas de LES (Brenner, 2017).

Anticuerpos anti La. Son anticuerpos que reaccionan en contra de un antígeno RNP del núcleo, tiene poca sensibilidad para LES y se lo encuentra en el síndrome de Sjogren. Ni los anticuerpos anti Ro ni los anti La están indicados para la evaluación del compromiso específico de órganos (Wallace & Hannahs, 2019), se presenta en el 5 al 15 % de las personas diagnosticadas de LES.

Niveles del complemento. Los niveles bajos del complemento hemolítico total (CH50) así como C3 y C4 tienen relación con la NL y LES activos, la disminución de sus valores pueden predecir un brote por lo que se considera en el seguimiento de NL junto con anti ADNdc (Brenner, 2017).

-Biopsia Renal en la nefropatía lúpica

El estudio histopatológico del riñón se considera un examen indispensable para el diagnóstico de alteración renal causada por el LES, ya que representa una herramienta para determinar la clase de NL. Este análisis debe abarcar una técnica para identificar los depósitos inmunes renales y microscopía óptica (Wallace & Hannahs, 2019).

Tabla 5.

Sensibilidad y Especificidad de biomarcadores para el diagnóstico de nefropatía lúpica

Examen	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Anti ADNdc	50 - 70	>80
C3 bajo	75 - 80	50 - 70
C4 bajo	50 - 70	60 - 70

Fuente: (Wallace & Hannahs, 2019, p.729)

1.2.6 Tratamiento de la Nefropatía lúpica

1.2.6.1 Generalidades del tratamiento de la nefropatía lúpica

Debido a que no se conoce una etiología exclusiva para el desarrollo de LES, no ha sido posible definir un tratamiento curativo (Rivera, et al., 2017). A pesar de ese limitante existe un progreso en lo que respecta a esquemas de tratamiento que tienen como objetivo proteger a los órganos de daños producidos por la respuesta inmune alterada y en lo que respecta a la nefritis lúpica las guías de tratamiento buscan inducir y mantener remisión de la enfermedad (Zampeli, et al., 2017).

Existen varios protocolos para el tratamiento de NL por lo que su elección debe ser guiada en las características particulares de cada paciente como la edad, las enfermedades acompañantes, las manifestaciones extrarrenales, la clase histológica y la adherencia al tratamiento, entre otros elementos (Silvariño, et al., 2015). Entre los protocolos de tratamiento existen ciertas similitudes para el abordaje de NL y una de ellas es la intervención de varias especialidades que trabajen por el bienestar de cada paciente (Rivera, et al., 2017).

Un punto importante en la evolución del tratamiento del LES y NL se efectuó en 1950, con la utilización de corticoides con el cual la supervivencia de los pacientes mejoró de forma significativa ya que previo al uso de estos fármacos la sobrevida se mantenía en el 17 por ciento a los 5 años de diagnóstico, si bien a largo plazo la progresión a insuficiencia renal y muerte se conservaron. Con el paso de los años y mediante la aplicación de varios estudios se definió que los medicamentos citotóxicos disminuyen la progresión del daño renal, por lo que se utilizó ciclofosfamida para el tratamiento de NL y se observó una elevación de la supervivencia al 80 por ciento en 5 años pero con una progresión de daño renal hasta en 30

por ciento de los individuos por lo cual las investigaciones actuales indagan en nuevos tratamientos (Parikh & Rovin, 2016).

1.2.6.2 Objetivos del tratamiento de la nefropatía lúpica

El tratamiento de la NL tiene los propósitos de mantener la función renal, advertir recaídas, prevenir desventajas, conservar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (Bertsias, et al., 2012). Para cumplir con estos objetivos se debe identificar el tipo de respuesta que presenta el paciente con el tratamiento instaurado, existen 2 opciones de respuesta; la respuesta renal completa, la respuesta renal parcial y aquí se deben incluir las recidivas (Barber, Geldenhuys & Hanly, 2006).

1.2.6.3 Tipos de respuesta al tratamiento

Respuesta renal completa. Es aquella en la que luego del tratamiento se obtiene una proteinuria menor a 0,5 g/24 horas y una tasa de filtración glomerular normal o casi normal (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

La respuesta renal parcial. Es aquella en la que existe una disminución mayor o igual al 50 por ciento de la proteinuria (niveles no nefróticos) y una tasa de filtración glomerular normal o casi normal dentro de los primeros 6 meses después de iniciado el tratamiento y no posterior a 1 año (EULAR/ETA. (s.f). 2012). El tiempo de espera para lograr remisión parcial se evaluó en un estudio retrospectivo con 80 pacientes con NL clase III o IV, que determinó que la falta de remisión parcial a las 12 semanas, anuncia una probabilidad mínima de remisión completa luego de 3 años, es así que solo 4 pacientes que no alcanzaron remisión parcial a los 3 meses lo conseguirían a los 6 meses y concluye que la observación por este tiempo no es conveniente (Hanaoka, et al., 2017).

Concepto de recidiva de la nefropatía lúpica. Las erupciones o recidivas nefríticas se produce cuando el valor de creatinina es mayor o igual al 30 por ciento, o a su vez si la TFG ha caído en un porcentaje mayor o igual al 10 % y existe un sedimento activo en la orina (hematuria glomerular mayor o igual a 10 glóbulos rojos por campo) (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

1.2.6.4 Fases del tratamiento de la nefropatía lúpica

El tratamiento de la nefritis lúpica se realiza en 2 fases, la primera es la fase de inducción y la segunda es la fase de mantenimiento en la cual se usan los fármacos esteroides junto con otros medicamentos inmunosupresores (Dall'Era, 2017).

Tratamiento de inducción. En la fase inicial se realiza un manejo enérgico con el uso de corticoides combinados con un fármaco inmunosupresor (Dall'Era, 2017). La indicación es empezar con 3 pulsos intravenosos de 6-metil-prednisolona, en una dosis comprendida entre 500 – 1000 mg por 3 días sucesivos, continuados de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) durante 4 semanas (Rivera, et al., 2017). Para posteriormente reducirla hasta conseguir una dosis diaria igual o menor a 10 mg durante 4 a 6 meses (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

Según la guía EULAR/ERA-EDTA para el tratamiento de la nefritis lúpica, se tiene las siguientes recomendaciones en el uso de inmunosupresores:

“En los pacientes que presentan NL clase IIIA o III (A/C) ($\pm$ V) y clase IV A o IV (A/C), se usa micofenolato mofetilo (MMF) 3gr/día. (Dosis total 3 gr durante 3 meses), es de elección inicial por la mejor relación eficacia/ toxicidad” (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

Si el paciente presenta características de mal pronóstico se podría iniciar con el mismo tratamiento aunque también se puede utilizar ciclofosfamida (CF) con una dosis mensual de

750 mg – 1000 mg/m² por el tiempo de 6 meses (EULAR/ETA. (s.f). 2012). El esquema EUROLUPUS indica una dosis de 750 mg cada 15 días por 6 meses, mientras que las guías EULAR/ERA-EDTA solo indican el primer esquema de tratamiento (Pinto, 2014).

El estudio Aspreva Lupus Management Study (ALMS) incluyó al MMF como elección para el tratamiento inicial de NL, en ese estudio incluyeron 370 pacientes asignados al azar para tratamiento con MMF y CF intravenosa, los dos junto con el uso de corticoides. Los resultados tanto de respuesta renal y remisión completa de NL fueron equivalentes durante 6 meses en cada grupo, en el mismo estudio, en una evaluación posterior los grupos raciales hispano y negro respondieron mejor a MMF (Dall'Era, 2017).

En el tratamiento inicial de la nefritis clase V con proteinuria de rango nefrótico, se debe emplear MMF 3/gr día durante 6 meses junto con prednisona oral (0,5 mg/kg/día). La ciclofosfamida y los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) o rituximab pueden ser utilizados como alternativa o en aquellos pacientes que no han logrado una respuesta adecuada (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

En algunos pacientes en los que no se encuentre características de mal pronóstico renal o cuando existen factores que impidan el uso de MMF o CF, o en el caso de presentar efectos adversos o estos fármacos no se encuentran disponibles; se puede utilizar azatioprina (AZA) a dosis de 2 mg/kg/día (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

Tratamiento subsiguiente o de mantenimiento. Con la fase de mantenimiento se busca continuar con el tratamiento inmunosupresor, sin que esto incremente los efectos tóxicos (Dall'Era, 2017). Si existe una respuesta adecuada luego del esquema inicial entonces se continúa con el tratamiento de mantenimiento, la cual indica el uso de MMF a dosis más bajas (dosis inicial de 2g/día) o AZA (2 mg/kg/día) durante al menos 3 años y continuar con

dosis de prednisona 5 – 7,5 mg/día, posteriormente según la respuesta se pueden quitar de forma pausada los fármacos iniciando por los corticoides (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

Dooley et al., (2011) evaluó al MMF versus AZA como terapia de mantenimiento, cada grupo continuó con dosis de corticoides (máximo 10 mg/día), participaron 277 pacientes asignados aleatoriamente y tuvieron un seguimiento de 36 semanas. La evaluación primaria fue el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, observándose que el 16,4% de los pacientes que usaron MMF y el 32,4% de los asignados al grupo AZA presentaron fracaso terapéutico. Además los efectos adversos fueron mayores con AZA al compararlo con MMF, 33,3% vs 23,5%, el estudio concluye que AZA es inferior a MMF en mantener la respuesta al tratamiento así como en la prevención de recidivas.

Si los pacientes reaccionaron de forma adecuada con el esquema inicial de MMF, está indicado su continuación, la excepción a esta regla sería la planificación de concepción y se cambiaría MMF por AZA, al menos 3 meses antes de concebir. En la nefritis clase V también se puede considerar el uso de inhibidores de la calcineurina (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

Tratamiento de la enfermedad refractaria. “Para los pacientes que no reciben tratamiento con MMF o CF debido a la falta de efecto o por eventos adversos, recomendamos que el tratamiento cambie de MMF a CF, o CF a MMF o Rituximab” (EULAR/ETA. (s.f). 2012).

1.2.6.5 Terapias actuales

El tratamiento convencional de la nefropatía lúpica no ha logrado detener la progresión a enfermedad renal crónica y es común las reactivaciones de la enfermedad luego de alcanzar remisión. Esto ha llevado a considerar el uso de nuevas terapias guiadas en los avances de la patogenia de la NL, como son; el uso de biológicos, los inhibidores de calcineurina y el tratamiento multidisciplinario.

-De los grupos mencionados, el uso de rituximab que es un anticuerpo monoclonal quimérico que reduce por varios mecanismos a las células B CD20, aunque se encuentra aprobado por la EULAR y ACR, los estudios clínicos no han demostrado mayor eficacia y no se considera en la primera línea de tratamiento. De los estudios que se han realizado con este medicamento se puede citar; un ensayo controlado y aleatorizado que incluyó a 144 pacientes con NL proliferativa, se les asignó rituximab mas MMF y corticoides, vs placebo más MMF y corticoides. En la semana 52 evaluaron la respuesta al tratamiento de ambos grupos sin que se demuestre una tasa de respuesta superior con rituximab (Rovin, et al, 2012).

Posteriormente se efectuó una cohorte prospectiva que evaluó la respuesta al tratamiento con el uso de rituximab mas MMF, sin utilizar esteroides orales, incluyeron 50 pacientes que usaron como tratamiento de inducción 1 gr de rituximab y 500 mg de metilprednisolona, manteniéndose con MMF, con lo cual encontraron que el 72% logró respuesta completa y el 18% una respuesta parcial en un promedio de 37 semanas, 11 pacientes tuvieron un episodio de bengala a las 65 semanas después de lograr remisión y solo dos pacientes necesitaron esteroides orales. El estudio concluye que se necesita confirmar los resultados ya que estos resultados podría cambiar los esquemas de tratamiento (Condon, et al., 2013).

Existen estudios vigentes como CALIBRE (rituximab más CF, seguido de Belimumab para el tratamiento de la NL) y ANILLO (Rituximab para lograr remisión) se están realizando para aclarar la efectividad de este medicamento (Dall'Era, 2017).

Se han investigado otros anticuerpos monoclonales como el ocrelizumab que también es un anticuerpo monoclonal anti CD20 pero a diferencia del rituximab, este es completamente humanizado lo que en teoría evita las reacciones a la primera dosis, no obstante un ensayo fue suspendido por la presencia temprana de eventos adversos (Brenner, 2017).

-El tacrolimus y la ciclosporina que son inhibidores de la calcineurina han probado ser eficaces en el tratamiento de inducción de la NL, sobresale el tacrolimus que ha sido utilizado en una terapia multidiana en un estudio prospectivo aleatorizado realizado en población China, con 368 pacientes con diagnóstico de NL III, IV y/o V y un seguimiento de 24 semanas. Todos usaron corticoides y asignaron al azar MMF 0,5 g/12 h más tacrolimus 2 mg/12 h (luego según niveles) vs CF intravenosa 0,75 g/m² (posteriormente cada mes una dosis de 0,5 a 1 g/m²). Encontraron a las 24 semanas que el 45,9% de pacientes alcanzaron remisión completa con la terapia multitarget vs el 25,6% de la terapia con CF, los efectos adversos resultaron equivalentes en ambos grupos (Liu, et al., 2016). Con los mismos pacientes los autores realizaron un seguimiento de la terapia de mantenimiento en aquellos pacientes que lograron remisión a las 24 semanas con el esquema multitarget y con CF. La terapia múltiple se continuó mientras que el mantenimiento de CF se hizo con AZA, los 2 grupos tuvieron tasas de recaída similares 5,47 vs 7,62% respectivamente, sin embargo AZA presentó más eventos adversos. El estudio considera que la terapia multidiana es segura y eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la NL (Zhang, et al., 2017).

También se ha comparado tacrolimus (TAC) con MMF en la terapia de inducción para NL, fue una investigación aleatorizada con un periodo de estudio aproximado de 5 años, con un total de 150 pacientes que recibieron corticoides, asignaron 76 para MMF y 74 para tacrolimus, con resultados a favor de TAC por mayor tasa de respuesta completa y menores complicaciones infecciosas, sin embargo aunque no significativo a los 60 meses los brotes renales fueron mayores. Concluyeron que TAC no es inferior a MMF al usarla junto con corticoides en la terapia de inducción (Mok, et al., 2016).

Nuevas alternativas terapéuticas se han abierto, como el uso de inmunoglobulina y la plasmaféresis para lo cual se han realizado ensayos clínicos controlados que han encontrado

que la inmunoglobulina humana no ha mostrado beneficio tanto para remisión como para progresión a insuficiencia renal y muerte ni aun con el uso de ciclofosfamida intravenosa, sin embargo su uso puede indicarse en pacientes con hemorragia pulmonar grave o presencia de trombosis con riesgo alto de hemorragia. En cambio el tratamiento con inmunoglobulina si ha mostrado beneficio tanto por disminución de la creatinina y proteinuria aunque su estudio se ha dado en ensayos controlados que han incluido una cantidad pequeña de pacientes (Brenner, 2017).

1.2.7 Tratamiento General

Antimaláricos

Está comprobado que la utilización de hidroxiclороquina previene la reactivación renal así como la evolución de la enfermedad renal y cardiovascular (EULAR/ETA. (s.f). 2012). En varios estudios retrospectivos en pacientes con nefritis lúpica se ha indicado su uso como en el estudio LUMINA en donde los pacientes que fueron tratados con hidroxiclороquina lograron disminuir la evolución de la enfermedad renal (Ruiz, et al., 2012). Es conveniente la vigilancia cada año por un oftalmólogo con el objetivo de evitar maculopatía (Trujillo, et al., 2016).

Bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona. Están indicados en pacientes con proteinuria o hipertensión (EULAR/ETA. (s.f). 2012). Al momento no hay disponibilidad amplia de evidencia específica en nefritis lúpica, sin embargo se puede mencionar el estudio LUMINA en el que se observó que los pacientes tratados con IECA retrasaban el desarrollo de nefritis con una probabilidad del 88,1 por ciento de conservarse libres de afectación renal a 10 años confrontado con el 75,4 por ciento de quienes no recibieron IECA (Trujillo, et al., 2016).

Hipolipemiantes y aspirina. En los pacientes con hipercolesterolemia con valores de LDL colesterol mayor o igual a 100 mg/dl está indicado el uso de estatinas. El tratamiento con aspirina puede considerarse como prevención primaria para evitar complicaciones cardiovasculares (Rivera, et al., 2017).

Materiales y métodos

2.1. Justificación

La nefropatía lúpica es una de las complicaciones más graves en los pacientes con LES por lo que se considera un problema de salud pública ya que afecta a pacientes jóvenes en edad productiva y el costo de su tratamiento es elevado. Por este motivo resulta imperioso la caracterización de los pacientes que con mayor frecuencia presentan esta afección lo cual nos permitirá identificarla de forma temprana y así lograr evitar su progresión.

Lo mencionado ha motivado la realización del presente estudio con el objetivo de generar datos epidemiológicos sobre las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de nuestros pacientes, además, ser una fuente para futuras investigaciones que puedan establecer predictores de la enfermedad en base a nuestros hallazgos.

2.2. Línea de investigación

Estudio observacional descriptivo de corte trasversal, sobre características clínicas y biomarcadores asociadas al desarrollo de nefropatía lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017, con el fin de establecer información que nos permita tomar decisiones oportunas durante la atención médica. Enfermedades crónicas no transmisibles.

2.3. Problema de investigación

La nefritis lúpica se produce de manera frecuente como una manifestación de afectación orgánica producida por el lupus eritematoso sistémico y puede progresar a enfermedad renal crónica en etapa terminal (Dall' Era, 2017). En su patogenia están inmersos diferentes mecanismos como el depósito de complejos inmunes, la activación del sistema del complemento, linfocitos T, B y varias citocinas, siendo una exigencia la presencia de autoanticuerpos (Silvariño, et al., 2015).

La frecuencia de la NL se ubica alrededor del 30 al 70 % de las personas con diagnóstico de LES, valores que dependen de las características de la población estudiada, la misma se produce en los primeros años del transcurso de la enfermedad y sobresalen las clases graves; III, IV y mixtas (Pinto, 2014). Suficientes estudios exponen la predilección de la NL por los grupos raciales afroamericanos, asiáticos e hispanos lo cual puede corresponder con el actuar de varios factores, genéticos, hormonales, ambientales y socio económicos, además, lo mismo influiría en las diferencias de presentación por sexo y raza (Feldman, et al., 2013). El lupus es más común en las mujeres sin embargo en varios estudios se ha encontrado que los hombres presentan mayor riesgo de desarrollar NL con tasas de supervivencia más bajas (Galindo, et al., 2016).

Asimismo distintivos clínicos y de laboratorio presentes durante el diagnóstico de la NL son elementos de riesgo, como: el tiempo de diagnóstico, la presencia de serositis y psicosis, trombocitopenia y algunos autoanticuerpos principalmente anti ADN y anti RNP (Silvariño, et al., 2015).

Por lo expuesto y al no disponer (a nuestro saber) en el Ecuador de estudios sobre la epidemiología, clínica y laboratorio de los pacientes con NL, se realizó este trabajo de investigación con el objetivo de instaurar estos conocimientos a nuestra práctica médica diaria.

2.4. Objetivos

2.4.1. Objetivo general

Determinar los factores clínicos y de laboratorio que se asocian con el desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

2.4.2. Objetivos específicos

1. Caracterizar la población con diagnóstico de nefropatía lúpica atendida en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo de enero 2015 a diciembre 2017.
2. Determinar el porcentaje de pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan nefropatía lúpica.
3. Determinar el porcentaje de pacientes con nefropatía lúpica que desarrollan insuficiencia renal.
4. Establecer la asociación de los anticuerpos implicados en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico con la aparición de nefropatía lúpica.

2.5. Hipótesis

Existen características clínicas y biomarcadores identificables asociados al desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo en el periodo Enero de 2015 a Diciembre de 2017.

2.6. Metodología

2.6.1. Tipo de estudio

Estudio observacional, de corte transversal, cuyo objeto es la descripción y el registro de la correlación entre factores clínicos y de laboratorio, de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica, en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2017.

2.6.2. Muestra

La muestra del estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica del Hospital Eugenio Espejo comprendidos en el periodo enero del 2015 a diciembre de 2017. Los cuales cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico Lupus Eritematoso Sistémico.

- 2) Pacientes con una biopsia renal compatible con nefropatía lúpica según la sociedad internacional de Nefrología/ Patología Renal (ISN/RPS) 2003.
- 3) Pacientes con criterios clínicos y serológicos de nefropatía lúpica según SLICC 2012.
- 4) Edad actual de 18 años o mas
- 5) Todos los grupos étnicos
- 6) Pacientes de ambos sexos

Criterios de Exclusión:

- 1) Pacientes con datos de la historia clínica incompletos

2.6.3. Procesamiento de la información

Para la recolección de datos se investigó los pacientes hospitalizados que presentaron como diagnóstico de alta, LES o NL, del mismo modo en las atenciones de consulta externa, con lo cual se logró la identificación de los pacientes. Las historias clínicas fueron solicitadas y revisadas en el archivo del hospital Eugenio Espejo, previa autorización de la Gerencia Hospitalaria y del departamento de investigación de ese establecimiento. En el programa Excel se colocaron las variables de estudio y la identificación de pacientes; edad al diagnóstico de LES y de nefropatía lúpica, sexo, etnia o raza, ocupación, escolaridad, provincia de procedencia, puntuación de SLEDAI. Además cada ítem de los criterios de clasificación de SLICC 2012 como son; lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo crónico, úlceras orales o nasales, alopecia no cicatrizante, sinovitis, serositis, compromiso neurológico, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, ANA, anti DNA, anti Sm, anti Fosfolípidos, C3 y C4, test Coombs directo positivo.

Aparte de las variables clínicas, de laboratorio y serológicas incluidas en SLICC 2012 se tomaron en cuenta otros anticuerpos como anti Ro y anti La debido a que existen estudios sobre su posible asociación con la nefropatía lúpica. Además debido a que la nefropatía

lúpica conlleva en un porcentaje considerable hacia la insuficiencia renal se tomó en cuenta los pacientes con un filtrado glomerular por CKD-EPI menor o igual a 15 ml/min/m², considerando que este valor según los conceptos de KDICO 2012 lo catalogan dentro de la categoría de insuficiencia renal según el FG. Por último la clase de nefropatía lúpica tiene un valor tanto para el tratamiento como para el pronóstico de la enfermedad, por lo que se quiso conocer cual clase es más común en nuestra población.

A continuación la información recolectada se pasó al programa estadístico SPSS versión 23 para su análisis.

2.6.4. Plan de análisis de datos:

El análisis de la estadística descriptiva de las variables cualitativas (categóricas) se determinó básicamente mediante la utilización de medidas de tendencia central; frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizó mediana, media, modo, rango y desviación estándar. El análisis de la estadística de contraste de hipótesis o bivariado se realizó mediante la aplicación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson para determinar la asociación entre las variables predictivas con la nefropatía lúpica, existiendo causalidad cuando la p fue menor a 0,05 y no significativos si fue mayor al valor descrito. Los datos fueron representados en tablas y gráficos.

2.6.5. Operacionalización de variables

Tabla 6.
Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION	INDICADORES	INDICADOR	ESCALA
Edad al diagnóstico de LES	Años cumplidos	Edad en años	Cuantitativa discreta	Media Mediana Moda Desviación estándar
Edad al diagnóstico de nefropatía lúpica	Años cumplidos	Edad en años	Cuantitativa discreta	Media Mediana Moda Desviación estándar
Género	Sexo biológico de pertenencia	Femenino Masculino	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Grupo étnico	Grupo de personas que tienen cultura, costumbres y hábitos similares	Mestizo Indígena Negro Blanco Otros	Cualitativa politómica	Porcentaje Frecuencia
Escolaridad	Ultimo año aprobado	Analfabeto Primaria completa, incompleta Secundaria completa, incompleta Superior completa, completa	Cualitativa politómica	Porcentaje Frecuencia
Índice de actividad de la enfermedad	SLEDAI: Escala que combina datos de la historia clínica, examen físico y pruebas funcionales de órganos específicos y estudios serológicos.	Actividad leve a moderada: > 3puntos Actividad moderada: > 12 puntos	Cualitativa politómica	Porcentaje Frecuencia
Lupus cutáneo Agudo	Manifestaciones como; lupus buloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica del LES, Rash maculopapular, Rash fotosensible, lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o anulares policíclicas)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia

Lupus cutáneo Crónico	Manifestaciones como; Rash discoide clásico, lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lúpica, lupus mucoso, lupus timidus, overlap lupus discoide/linquen plano.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Úlceras orales	Bucal, lengua, o úlceras nasales (en ausencia de otras causas)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Alopecia no cicatricial	En ausencia de otras causas.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Sinovitis	Dos o más articulaciones, tumefacción o derrame o dolor, rigidez matutina mayor o igual a 30 minutos.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural). Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, alteraciones ECG sugestivas de pericarditis)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Renal	Proteinuria de 500 mg/24 horas (por cociente proteínas/creatinina en orina o proteinuria de 24 horas) o cilindros hemáticos.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Neurológico	Crisis convulsivas, psicosis, mononeuritis múltiple (ausencia de otra causa como vasculitis), mielitis, neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes) estado confusional (ausencia de otras causas)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Leucopenia Linfopenia	< 4000/mm3 en al menos una ocasión < 1000/mm3 en al menos una ocasión	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Trombocitopenia	< 100 000 /mm3 en al menos una ocasión	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia Razón
Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Anti ADNdc	Por encima del rango del laboratorio.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Por encima del rango del laboratorio.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Anti Sm	Por encima del rango del laboratorio.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia

Anticuerpos anti-fosfolípidos (cualquiera de los siguientes)	Anticoagulante lúpico, RPR falsamente positivo, anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG, IgM), ANTI –b2 glicoproteína I (IgA, IgG, IgM)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Test Coombs directo positivo	En ausencia de Anemia hemolítica.	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Clasificación histopatológica de la nefropatía lúpica.	Clase I: Mesangial Mínima Clase II: Mesangial proliferativa Clase III: Focal(< 50% glomérulos) III A Lesiones activas III A/C Lesiones activas y crónicas III C lesiones crónicas Clase IV Difusa (≥ 50% glomérulos) Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) IV A, IV A/C y C Clase V Membranosa Clase VI Esclerosante avanzada (≥ 90% de glomérulos esclerosados globalmente sin actividad residual).	Si no Clase I Clase II Clase III Clase III A Clase III A/C Clase III C Clase IV Clase IV A Clase IV A/C Clase IV C Clase V Clase VI	Cualitativa Ordinal	Porcentaje Frecuencia
Fallo renal (ERC)	Categoría de fallo renal según filtrado glomerular menor o igual a 15 ml/min/m2 (CKD-EPI)	SI NO	Cualitativa dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Anti Ro	El suero que contiene autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos Ro / SSA	Positiva Negativa No realizada	Cualitativa politómica	Porcentaje Frecuencia
Anti La	Los autoanticuerpos dirigidos contra el autoantígeno La / SSB (La), que se desplaza entre el núcleo y el citoplasma, pero que se encuentra predominantemente en el núcleo	Positiva Negativa No realizada	Cualitativa politómica	Porcentaje Frecuencia

Elaborado por: Gabriela Robles.

Fuente: Marco teórico

2.7. Aspectos bioéticos

El propósito desde el punto de vista ético será cumplir con los principios básicos éticos de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía. Mismo que se realizara mediante la revisión y aprobación del comité de Bioética del Hospital Eugenio Espejo y la Pontificia Universidad Católica para verificar que este estudio cumpla con todos los requisitos éticos necesarios para su realización.

Los datos obtenidos serán tratados con confidencialidad además los mismos serán utilizados solo con los fines establecidos en el estudio. Cabe recalcar que no presento ningún conflicto de intereses.

Aspectos administrativos

Presupuesto

Recursos necesarios: Recursos Humanos y económicos

La fuente de financiamiento es propio (autofinanciado)

Tabla 7.

Presupuesto asignado al estudio

RECURSOS	CANTIDAD	VALOR \$
ECONÓMICOS		
Resma de hojas de papel bond	2	9
Anillados	4	20
Copias	200	10
Impresiones B/N	500	50
Impresiones a color	250	70
Internet	-	100
Esfero, borrador, lápiz	3	10
Transporte	20	100
HUMANOS		
Director de tesis	-	-
Tutor metodológico	-	-

TOTAL		381
--------------	--	-----

Elaborado por: Gabriela Robles.

Cronograma de trabajo

Tabla 8.

Cronograma de Trabajo

Cronograma de Actividades							
ACTIVIDAD	2018					2019	
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio-Dic.	Enero-Febrero	Marzo
Aprobación HEE Y PUCE	X						
Recolección de información		X	X	X			
Creación de la base de datos y análisis.					X		
Elaboración de informe final					X		
Revisión de Lectores y						X	
Disertación							X

Elaborado por: Gabriela Robles

3. Resultados

3.1 Estadística descriptiva

3.1.1 Características sociodemográficas

Los pacientes con nefropatía lúpica tienen un promedio de edad de 32 ± 10 años en donde el 89,13% (n=82) fueron mujeres y la mayoría de los pacientes eran mestizos 82,60% (n=76), ver tabla 9 y gráfico 3.

Tabla 9.
Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes con LES y NL.

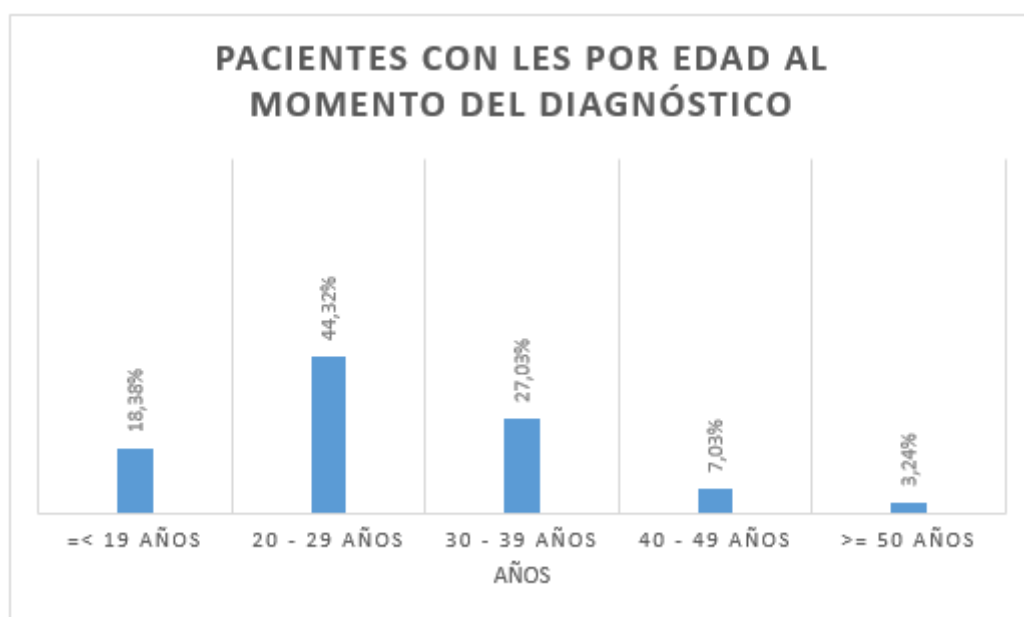
Edad	Diagnóstico de LES	Diagnóstico de NL
Media	27,91	32,39
Mediana	26,00	31,00
Desviación estándar	9,06	10,35
Rango	47	46
Mínimo	11	17
Máximo	58	63

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

Se elaboraron cinco intervalos para agrupar la variable edad y en la distribución de porcentajes se observa mayor presencia de pacientes con LES es entre 20 y 29 años, con una significación de 44,32% (n=82), seguido; en segundo lugar, por pacientes con edades comprendidas entre 30 y 39 años con prevalencia de 27,03% (n=50), ver gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución por edad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico

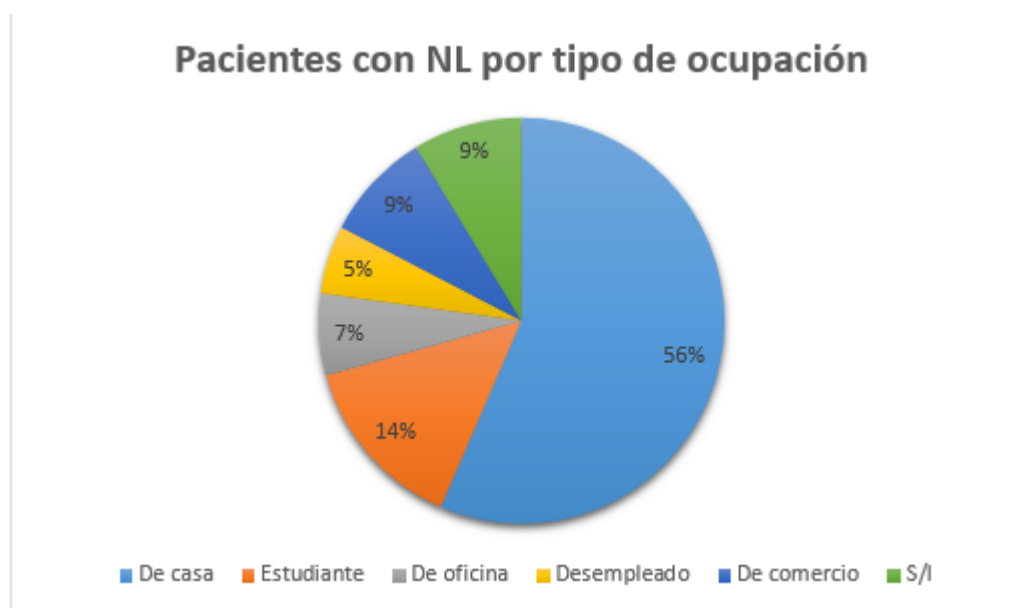


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

Los pacientes con LES y NL están concentrados en actividades en el hogar 56,52% (n=52) y estudiantil 14,13 (n=13) ya que juntos concentran el 70,65% del dinamismo laboral de los enfermos, ver gráfico 2.

Gráfico 2 Porcentajes de la ocupación laboral de pacientes con nefropatía lúpica.

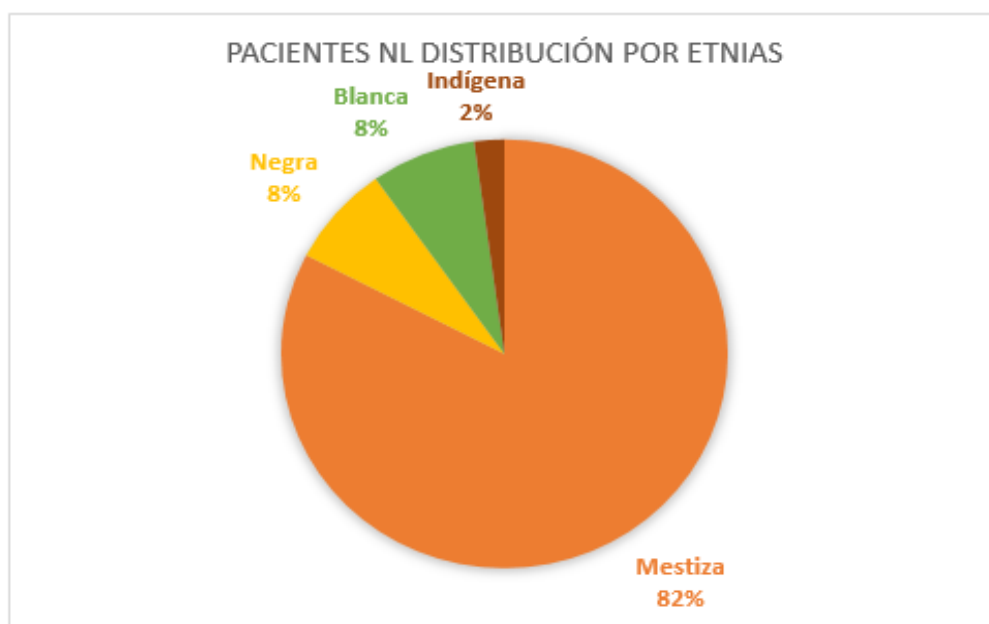


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

La etnia de Ecuador que tienen la mayor prevalencia en los pacientes con NL es la mestiza con una prevalencia 82,6% (n=76) y la etnia indígena es la que posee la menor prevalencia de la enfermedad con 2,17% (2), ver gráfico 3.

Gráfico 3 Porcentajes de pacientes con nefropatía lúpica por etnias.

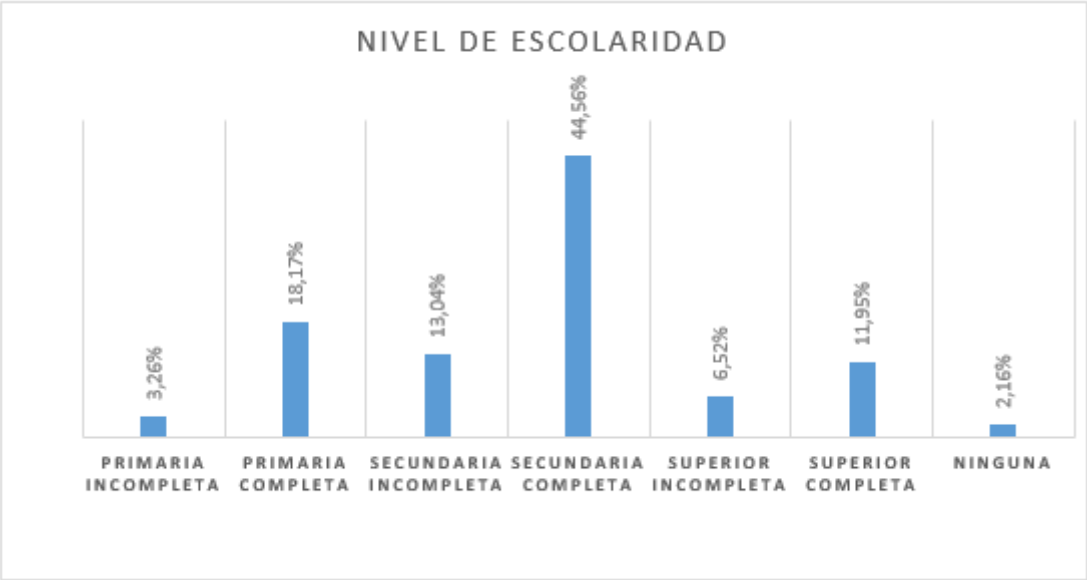


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles.

La secundaria en general, concentra el 62,73% (n=41) de la instrucción alcanzada por los pacientes, ver gráfico 4.

Gráfico 4 Pacientes con nefropatía lúpica según el grado de escolaridad

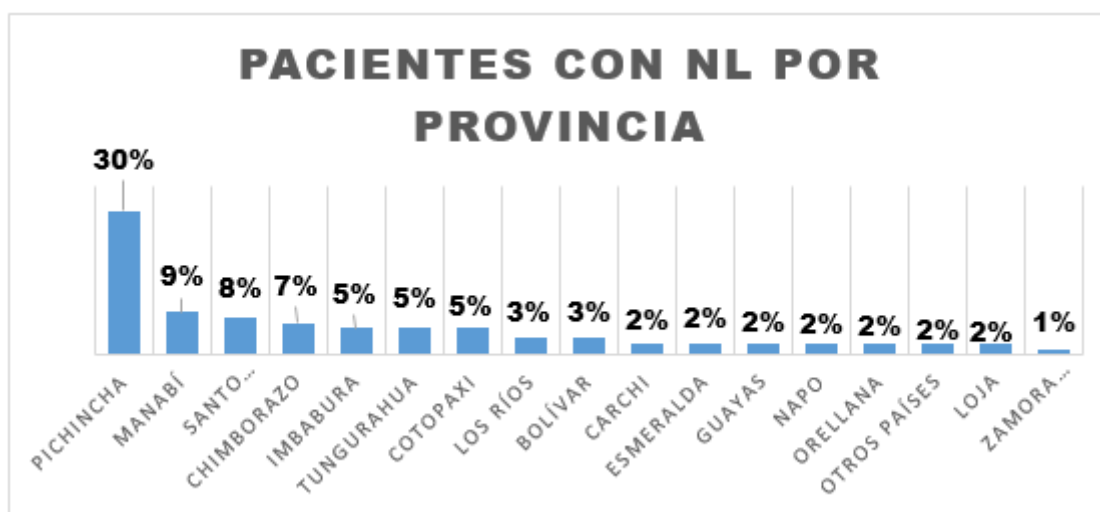


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

La provincia Pichincha, Cantón de Quito, con Quito capital de la república del Ecuador, concentra la mayor procedencia de pacientes con NL de significación 30,04% (n=35), seguida por la provincia de Manabí en orden de importancia, con una prevalencia de 8,69% (n=8), ver gráfico 5.

Gráfico 5 Porcentajes de pacientes con nefropatía lúpica por provincias de procedencia



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.1.2 Características clínicas

Las características clínicas estudiadas se observa que el lupus cutáneo agudo 29,34% (n=27), la alopecia 31,52 % (n=29) y la sinovitis 63,04 % (n=58) son las características clínicas que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con NL, ver tabla 10.

Tabla 10.***Estadísticos descriptivos de las características clínicas en los pacientes con NL.***

Variable clínica	Frecuencia	Porcentaje
Lupus cutáneo agudo	Si: 27	Si: 29,34%
	No: 65	No: 70,65%
Lupus cutáneo crónico	Si: 2	Si: 2,17 %
	No: 90	No: 97,82 %
Úlceras orales o nasales	Si: 15	Si: 16,30 %
	No: 77	No: 83,69 %
Alopecia no cicatrizante	Si: 29	Si: 31,52 %
	No: 63	No: 68,47 %
Sinovitis	Si: 58	Si: 63,04 %
	No: 34	No: 36,95 %
Serositis	Si: 11	Si: 11,95 %
	No: 81	No: 88,04 %
Manifestaciones neurológicas	Si: 14	Si: 15,21 %
	No: 78	No: 84,78 %

Fuente: Datos del estudio**Elaborado por:** Gabriela Robles

3.1.3 Características de laboratorio

Las características de laboratorio que se observan con mayor frecuencia en los pacientes con NL son la leucopenia 46,73% (n= 43), la hipocomplementemia 61,95% (n=57) y la presencia de anticuerpos antinucleares y anti DNA 86,95 % (n=80), ver tabla 11.

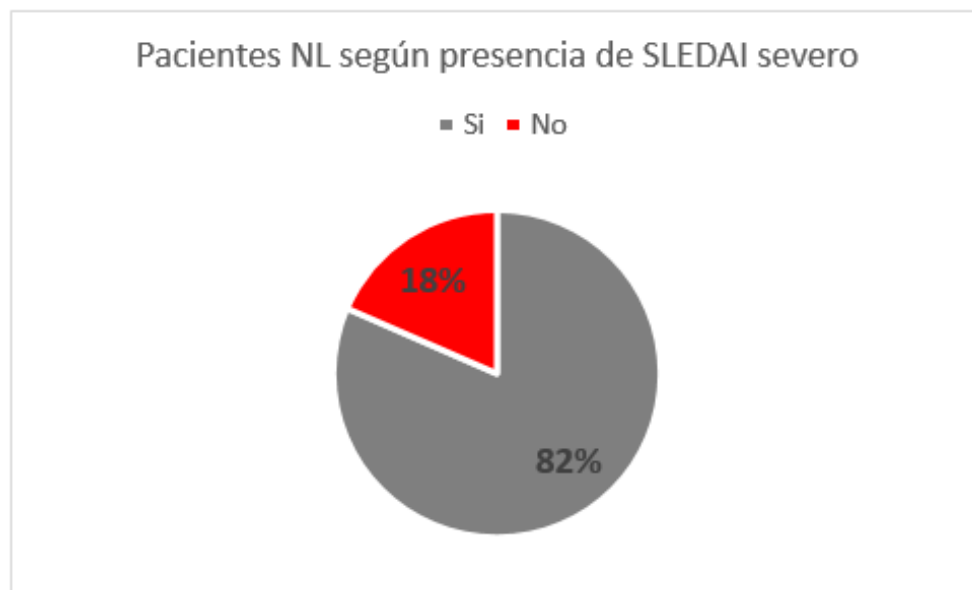
Tabla 11.***Estadísticos descriptivos de las características de laboratorio en los pacientes con NL.***

Variable de laboratorio	Frecuencia	Porcentaje
Anemia hemolítica	Si: 10 No: 82	Si: 10, 86 % No: 89, 13 %
Leucopenia	Si: 43 No: 49	Si: 46, 73 % No: 53, 26 %
Trombocitopenia	Si: 8 No: 84	Si: 8, 6 % No: 91, 3 %
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Si: 80 No: 10	Si: 86, 95 % No: 13, 04 %
Anticuerpos anti DNA	Si: 82 No: 10	Si: 86, 95 % No: 13, 04 %
Anticuerpos anti Sm	Si: 23 No: 69	Si: 25 % No: 75 %
Anticuerpos antifosfolípidos	Si: 26 No: 66	Si: 28, 26 % No: 71, 73 %
C3 y C4	Si: 57 No: 35	Si: 61, 95 % No: 38, 04 %
Coombs directo positivo	Si: 19 No: 73	Si: 20, 65 % No: 79, 34 %

Fuente: Datos del estudio**Elaborado por:** Gabriela Robles

Los pacientes con NL que tienen presencia de SLEDAI severo representan el 81,52%, mientras los que no tienen ese resultado en la escala tienen una significancia de 18,47% en general, ver el gráfico 6.

Gráfico 6 Pacientes con nefropatía lúpica según SLEDAI severo.

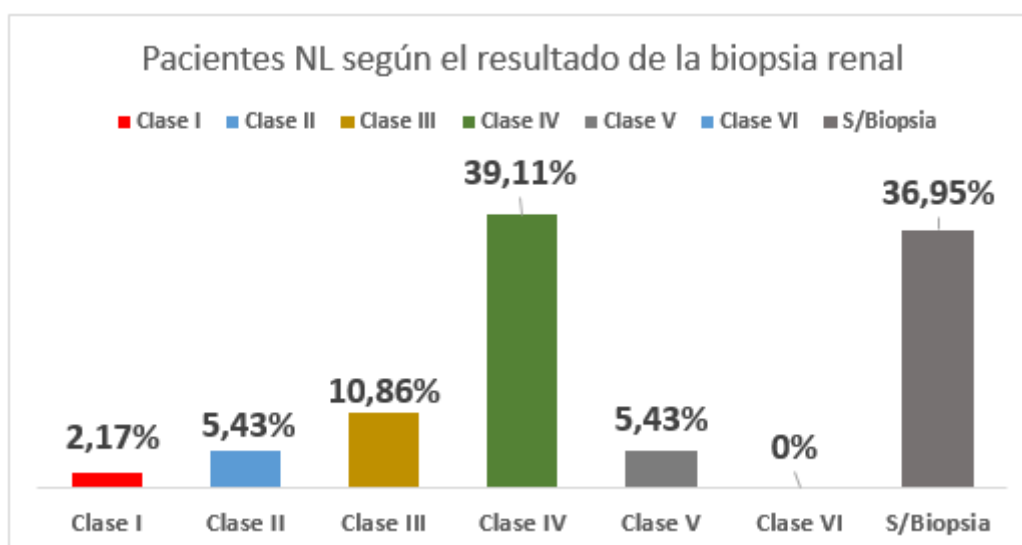


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

En la clase de NL según el resultado de la biopsia se puede observar que los pacientes tienen una mayor concentración en la clase IV con 39,11 % (n=36), seguido de la clase III con una prevalencia de 10,86% (n=10). El porcentaje de pacientes con NL sin biopsia es de 36,95% (n=34). Ver gráfico 7.

Gráfico 7 Porcentaje de pacientes según la clase de nefropatía lúpica.



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.--Estadística de contrastes de hipótesis

El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba Chi-cuadrado de Pearson, dónde las hipótesis a contrastar en la relación de las variables predictivas con respecto a la variable médica: la hipótesis nula (H_0): No existen relación estadística entre las variables del estudio (p - valor $> 0,05$), versus la hipótesis alternativa (H_a): Si existen entre ambas variables relaciones de causalidad (p -valor $<0,05$), con una probabilidad del 95% y un error asociado de 5%.

3.2.1 Estadístico de contraste para la Nefropatía Lúpica.

3.2.2 **Estadístico de contraste para las variables sociodemográficas y la Nefropatía lúpica.** En el diseño observacional, empleando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, se logra identificar cuáles de las variables sociodemográficas guardan relación de dependencia con la NL. Las variables sociodemográficas investigadas: edad, género, etnia, escolaridad, ocupación laboral y provincias de procedencias resultaron ser no significativas ya que los p -valores resultaron ser mayores que 0,05,

por lo tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que estas no son un factor que se relacione con la NL, ver tabla 12 y 13.

Tabla 12.

Comparación de la variable edad de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictora de nefropatía lúpica.

EDAD	NL	LES	p-valor
≤ 19	5 (38,46 %)	8 (61,54 %)	p= 0,663
20 – 29	38 (52,05%)	35 (47,95%)	
30 – 39	28 (47,46%)	31 (52,54%)	
40 – 49	15 (60%)	10 (40%)	
≥50	6 (40%)	9 (60%)	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

Tabla 13.

Comparación de las variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.

N = 185	NL	LES	p-valor
Género	Femenino: 49,4%	Femenino: 50,6%	p=0,789
	Masculino: 52,63%	Masculino: 47,37%	
Etnia	Mestiza: 47, 8 %	Mestiza: 52,2 %	p=0,368
	Negra: 53, 85 %	Negra: 46,15 %	
	Indígena: 50%	Indígena: 50%	
	Blanca: 77,78%	Blanca: 22,22 %	
Escolaridad	Ninguna: 50%	Ninguna: 53,85%	p=0,925
	Primaria I: 42,86%	Primaria I: 57,14 %	
	Primaria C: 49,4 %	Primaria C: 54,05 %	
	Secundaria I: 46,15 %	Secundaria I: 53,85 %	
	Secundaria C: 49,4 %	Secundaria C: 50,6 %	
	Superior I: 54,55 %	Superior I: 45,45%	
	Superior C: 61,11 %	Superior C: 38,89%	
Ocupación laboral	De casa: 48, 15 %	De casa: 51,85 %	p=0,510
	Estudiante: 39,39 %	Estudiante: 60,61 %	
	Oficina: 58,82 %	Oficina: 41, 18 %	
	Campo: 71,43 %	Campo: 28,57 %	
	Desempleo: 62,5 %	Desempleo: 37,5 %	

Procedencia	Bolívar: 60%	Bolívar: 40%	p=0,613
	Carchi: 28,57 %	Carchi: 71,43%	
	Cotopaxi: 80%	Cotopaxi: 20%	
	Chimborazo: 66,67 %	Chimborazo: 33,33 %	
	Esmeraldas: 28,57 %	Esmeraldas: 71,43 %	
	Guayas: 66,67 %	Guayas: 33,33%	
	Imbabura: 35,71 %	Imbabura: 64,29 %	
	Loja: 100%	Loja: 0%	
	Los Ríos: 37,5 %	Los Ríos: 62,5 %	
	Manabí: 61,54 %	Manabí: 38,46 %	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.3 Estadístico de contraste para las variables clínicas y nefropatía lúpica

En el diseño observacional, empleando la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson*, se logra identificar cuáles de las variables clínicas en esta investigación guardan relación de dependencia con la NL. Las variables clínicas, lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo crónico, úlceras orales o nasales, sinovitis, serositis y manifestaciones neurológicas resultaron ser no significativas ya que los *p*-valores resultaron ser mayores que 0,05, por lo tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que estas no son un factor que se relacionen con la NL. Con respecto a la alopecia no cicatrizante, resultó ser significativa, debido a que su *p*-valor es menor que 0,05, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula y, en conclusión, existe una relación de dependencia que se relaciona con la NL.

Tabla 14.

Comparación de las variables clínicas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.

N=185		NL	LES	p-valor
Lupus	cutáneo	Si: 55,1 %	Si: 44,9 %	P=0,380
agudo		No: 47,79 %	No: 52,21 %	
Lupus	cutáneo	Si: 50%	Si: 50 %	p=0,991
crónico		No: 49,72 %	No: 50,28%	
Úlceras	orales o	Si: 62,5 %	Si: 37,5%	p= 0,180
nasales		No: 47,83 %	No: 52,17 %	
Alopecia	no	Si: 65, 91 %	Si: 34,09 %	p= 0,014
cicatrizante		No: 44,68 %	No: 55,32 %	
Sinovitis		Si: 50,88%	Si: 49,12 %	p= 0,692
		No: 47,89 %	No: 52, 11 %	
Serositis		Si: 52,38 %	Si: 47,62 %	p= 0,796
		No: 49,39 %	No: 50,61 %	
Manifestaciones		Si: 63,64 %	Si: 36,36 %	p= 0,165
neurológicas		No: 47, 85 %	No: 52,15 %	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.4 Estadístico de contraste para las variables de laboratorio predictoras de nefropatía lúpica.

En cuanto a las variables de laboratorio, empleando la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson*, se logra identificar cuáles de esta investigación guardan relación de dependencia con la nefropatía lúpica. Las variables de laboratorio anemia, leucopenia, y trombocitopenia resultaron ser no significativas ya que los *p*-valores resultaron ser mayores que 0,05, por lo

tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que estas no son un factor que se relacione con la nefropatía lúpica.

Tabla 15.

Comparación de las variables de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.

N=185	NL (n=92)	LES (n=93)	p-valor
Anemia hemolítica	Si: 47,62 %	Si: 52,38%	p= 0,837
	No: 50 %	No: 50%	
Leucopenia	Si: 55,13 %	Si: 44,87 %	p= 0,210
	No: 45,79 %	No: 54,21 %	
Trombocitopenia	Si: 32%	Si: 68 %	p= 0,210
	No: 52,5 %	No: 47,5 %	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.5 Estadístico de contraste para las variables inmunológicas predictoras de Nefropatía Lúpica.

En relación a las variables inmunológicas, empleando la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson*, se logra identificar cuáles de estas en la investigación guardan relación de dependencia con la NL. Las variables inmunológicas ANA, Anti DNA, Anti Sm, Coombs Directo y C3-C4 resultaron ser no significativas ya que los *p*-valores resultaron ser mayores que 0,05, por lo tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que estas no son un factor que se relacione con la NL. Con relación a la variable anti fosfolípidos, esta resultó ser significativa, debido a que su *p*-valor es menor que 0,05, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula y, en conclusión, existe una relación de dependencia con la NL, ver tabla 16.

Tabla 16.

Comparación de las variables inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.

N=185		NL (n=92)	LES (n=93)	p-valor
Anticuerpos antinucleares (ANA)		Si: 49,7 %	Si: 50,3%	p= 0,980
		No: 50 %	No: 50%	
Anticuerpos anti DNA		Si: 49,7 %	Si: 50,3 %	p= 0,980
		No: 50 %	No: 50 %	
Anticuerpos anti Sm		Si: 55,88 %	Si: 44, 12 %	p= 0,427
		No: 48,34 %	No: 51, 66 %	
Hipocomplementemia		Si: 52,78 %	Si: 47,22 %	p= 0,005
C3 y C4		No: 45,45 %	No: 54,55 %	
Coombs positivo	Directo	Si: 50 %	Si: 50 %	p= 0,970
		No: 49, 66 %	No: 50,34 %	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.6 Estadístico de contraste para las variables de actividad por SLEDAI y nefropatía lúpica.

En relación a la variable SLEDAI (Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico), empleando la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson*, se logra identificar cuáles de estas guardan relación de dependencia con la NL. La variable SLEDAI inactivo resultó ser no significativa ya que el *p*-valor resultante fue mayor que 0,05, por lo tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que esta no es un factor que se relacione con la NL. Con relación a la escala de SLEDAI leve, moderado y severo, estas resultaron ser significativas, debido a que los *p*-valores resultaron menores que 0,05, por lo tanto, se

rechaza la hipótesis nula y, en conclusión, estas variables presentan una relación de dependencia con NL, ver tabla 17.

Tabla 17.

Comparación del resultado de la escala SLEDAI de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictores de nefropatía lúpica.

N=185	NL (n=92)	LES (n=93)	p-valor
SLEDAI Inactivo	Si: 27,27 % No: 51,15 %	Si: 72,73 % No: 48,85 %	p= 0,545
SLEDAI Leve	Si: 11,76 % No: 53,57 %	Si: 88,24 % No: 46,43 %	p= 0,001
SLEDAI Moderado	Si: 26,6 % No: 57,14 %	Si: 73,33 % No: 42,86 %	p= 0,001
SLEDAI Severo	Si: 69,44 % No: 22,08 %	Si: 30,56 % No: 77,92 %	p=0,001

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

3.2.7 Estadístico de contraste para las variables anti Ro y anti La y la nefropatía lúpica.

En relación a las variables otros anticuerpos, empleando la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson*, se logra identificar cuáles de estas guardan relación de dependencia con la NL. La variable anti Ro y anti La, resultaron ser no significativas ya que los *p*-valores resultante fueron mayores que 0,05, por lo tanto, se toma la decisión de aceptar la hipótesis nula, concluyendo que estas no constituyen un factor que se relacione con la NL.

Los pacientes afectados con LES y que tienen presencia positiva del anticuerpo Anti Ro, poseen una incidencia de 33,33% en la NL, mientras que no se presentaron casos de enfermos con presencia positiva en el anticuerpo Anti La, ver tabla 18.

Tabla 18.

Comparación de anti Ro y anti La de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como predictoras de nefropatía lúpica.

N=185	NL (n=92)	LES (n=93)	p-valor
Anti Ro	Si: 33,33 % No: 23,81 %	Si: 66,67 % No: 76,19 %	p= 0,896
Anti La	Si: 0,00 % No: 21,43 %	Si: 0,00 % No: 78,57 %	p=0,686

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Gabriela Robles

4 Discusión

En este estudio se llevó a cabo una descripción transversal de las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico que en el transcurso de la enfermedad presentaron nefropatía lúpica, en el hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017, con una serie de 185 pacientes con diagnóstico de LES y 92 con nefropatía lúpica, se determinó que el único factor clínico de las variables incluidas en este estudio, que se relaciona de forma causal con NL es la alopecia no cicatrizante con una significancia de 63,64%, también fueron importantes la presencia de lupus cutáneo agudo, úlceras orales, serositis y compromiso neurológico que se encontraron en más del 52 % de los pacientes, aunque no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados se comparan con el estudio de Huong, et al. (1999) en donde el rash malar (considerado en nuestro estudio dentro del lupus cutáneo agudo) y la pericarditis (serositis) se correlacionan con la afectación renal de forma significativa, en ese mismo estudio la alopecia se presentó en el 29% pero con p mayor de 0,05. De la misma manera en la cohorte RELESSER sobre caracterización de los pacientes con NL, encontraron que la nefritis se relaciona con lesiones de la piel, pleuritis y/o pericarditis además de afectación del sistema nervioso de forma significativa Galindo et.al (2016).

En lo referente a exámenes de laboratorio, los datos encontrados indican que existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y NL con una prevalencia de 36,62% (n=26), resultado semejante al encontrado por Contreras et al. (2006) que analizó de forma retrospectiva a pacientes con nefritis lúpica para identificar predictores de resultados renales, de una muestra de 213 pacientes el 30 % presentaron anticoagulantes lúpicos y/o anticuerpos anticardiolipina.

Asimismo la evaluación SLEDAI, herramienta que nos permite conocer el grado de actividad de la enfermedad, resultó ser una variable dependiente de la NL, es decir, constituyen un factor de predicción de la enfermedad con mayor importancia la puntuación que le otorga severidad, la cual presentó una incidencia de 69,44% (n=75) en enfermos con NL, este resultado se puede considerar esperado ya que la nefritis se encuentra típicamente asociado con actividad en otros sistemas.

Este estudio también aporta información que nos permite caracterizar a la población de pacientes con lupus y nefropatía lúpica, la edad media al momento del diagnóstico de NL es de 32 ± 10 años, el 52% (n=38) de los pacientes están concentrados en las edades entre los 20 y 29 años, la edad encontrada coincide con un análisis retrospectivo realizado en Estados Unidos en donde los pacientes menores de 33 años tenían más riesgo de desarrollar NL (Seligman, Raymond, Olson, Hongzhe y Criswell 2002).

En el análisis descriptivo se observa que el 89,13 % de los pacientes con nefropatía lúpica corresponde al sexo femenino, debido a que se trata de una enfermedad predominante en este género, sin embargo en el análisis bivariado para determinar asociación con NL, el género que sobresale es el masculino con una significancia de 52,6% (n=10). Estos resultados son consistentes con un estudio retrospectivo realizado en Francia el cual incluyó 436 pacientes con LES, 180 de ellos tuvieron NL y la afectación renal ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes hombres (Huong, et al., 1999), aunque al igual que en nuestro estudio este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Así también en la cohorte RELESSER el riesgo de presentar NL fue estadísticamente mayor en los hombres.

Como ya se había mencionado, la afectación renal es más común en grupos étnicos no caucásicos en relación con afroamericanos e hispanos (Ortega, et al., 2010). La raza mestiza de nuestros pacientes con nefropatía lúpica corresponde a un porcentaje de 82,6 % (n=76), no obstante en el análisis de contraste de hipótesis la raza blanca presentó la mayor prevalencia de NL con 77,78% (n=7), seguido de la raza negra con 53,85 % (n=7), sin embargo se debe tomar en cuenta que al ser un estudio que recopila datos, no se puede establecer si la autoidentificación de la persona corresponde o no a una respectiva étnica, por otra parte es importante recalcar que la raza indígena presenta la menor incidencia de NL en nuestra población con 47,8%.

Las variables de dominio socioeconómico incluidas en este estudio son la ocupación y el nivel de escolaridad; el desempleo y el menor nivel educativo son comparables con un estatus socioeconómico más bajo, el cual se encuentra asociado con el desarrollo de NL y peor pronóstico. Por ello quizá el 62,5% de nuestros pacientes son desempleados o amas de casa 48,15% y en su mayoría tienen estudios de nivel primario o secundario. Estos resultados se pueden cotejar con la cohorte LUMINA la cual encontró que la pobreza como factor socioeconómico está asociado de manera significativa con la mortalidad de estos pacientes (Danila, et al., 2009).

El lugar de procedencia de los pacientes con LES correspondió mayoritariamente a la provincia de Pichincha 43,78% (n=81), debido probablemente a la facilidad de acceso al hospital a cargo de los pacientes objetivo de este estudio ubicado en la ciudad de Quito, sin embargo el lugar de procedencia de los pacientes con NL fue mayor en Chimborazo, Guayas, Napo y Orellana con significancias mayores al 66 % que podría corresponder a que es un hospital de referencia nacional para el manejo de patologías graves.

Se observó que el 49,73% (n=92) de los pacientes diagnosticados de LES después de 4 años del diagnóstico presentaron los primeros síntomas de afectación renal, lo cual se identifica con resultados similares encontrados en la cohorte RELESSER realizado en España con un total de 1090 pacientes diagnosticados por biopsia de NL, en donde el 82.6 % de los pacientes tuvieron NL a los 5 años de diagnóstico de LES (Galindo, et al., 2016), coincidiendo con (Seligman et al., 2002) con el 52 y 58 por ciento dentro de los 3 y 10 años respectivamente.

En nuestro estudio los enfermos con nefropatía lúpica representan el 49,73% (n=92) del total de pacientes con lupus eritematoso sistémico, estimaciones porcentuales semejantes a la cohorte prospectiva para Latinoamérica GLADEL, el cual afirma que el compromiso renal en pacientes con LES es 51,7% (Pons, et al., 2004). El fallo renal se presentó en el 15% (n=14) de los pacientes, con un porcentaje semejante en una cohorte prospectiva que incluyó 154 pacientes con NL a un seguimiento de 30 años encontraron que el 19,5% presentaron enfermedad renal en etapa terminal (Croca, Rodrigues y Isenberg, 2011).

También se coincide con la literatura en relación a la clase de nefropatía más encontrada en la biopsia renal que en nuestro estudio es la clase IV con un porcentaje de 39,11% (n=36), este hallazgo concuerda con la literatura, es así que los estudios realizados por Croca, et al. (2011) y Galindo, et al. (2016) encontraron que la clase IV representa aproximadamente el 70 % de los resultados de las biopsias, es decir fue la clase más frecuente. Llama la atención que en nuestro estudio a pesar de que los pacientes cumplieron con criterios clínicos para afectación renal, el 36,95% no tuvieron una biopsia realizada, lo cual puede corresponder a la falta de remisión al especialista.

Las variables de exámenes de laboratorio como anemia hemolítica y trombocitopenia en nuestro estudio tuvieron prevalencias menores al 50 por ciento, aunque la leucopenia tuvo mayor significancia, es decir, 55,13% el mismo no fue estadísticamente significativo. Estos hallazgos también difieren con el estudio retrospectivo que incluyó 180 pacientes lúpicos complicados con afectación renal realizado por Huong, et al. (1999), en el cual el diagnóstico de anemia fue estadísticamente significativo, mientras que la leucopenia y la trombocitopenia no lo fueron.

Desde el inicio del estudio de LES se ha identificado anticuerpos que se asocian con la patogenia de NL, dentro de los más destacados se encuentran anti ADNdc y la hipocomplementemia los cuales suelen relacionarse de manera significativa con la presencia de daño renal, sin embargo en nuestros datos no se encontró tal significancia. Aunque casi la mitad 49,7% (n=82) de los pacientes presentaron ANA y anti ADNdc no llegaron a parecerse a otros estudios como el realizado por Bastian et al. (2002) que analizó factores predictivos de NL en 353 pacientes lúpicos, incluyendo variables inmunológicas y sus resultados fueron que los anticuerpos ANA y anti ADNdc positivos son predictores significativos de NL. Dentro de este marco el complemento C3 y C4 se presentaron con niveles bajos en el 52,78%, este valor es menor en comparación con el estudio de Contreras et al. (2006) en el que el 78 % de los pacientes presentaron hipocomplementemia.

En la literatura existen datos contradictorios sobre la asociación de anti Ro y anti La con NL, en el presente estudio la variable Anti Ro, con resultados positivos en pacientes con LES,

tiene una significancia en la NL de 33,33%, mientras que la variable Anti La no presentó resultados positivos. Todo lo contrario es reportado por un estudio de casos y controles en donde compararon exámenes inmunológicos con el riesgo de NL, encontrado que la presencia de anticuerpos anti La es un factor protector y que no se encontró asociación con la presencia de anti Ro y el desarrollo de NL (Ferro, Medina y Serracín, 2003). Esta discrepancia puede corresponder a que estos exámenes se realizaron en pocos pacientes de nuestro estudio.

5 Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

En esta investigación observacional se analizó la relación existe entre la NL y las variables clínicas y de laboratorio en pacientes con LES del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de enero 2015–diciembre 2017, obteniendo las siguientes conclusiones las mismas que atañen con los objetivos generales, específicos y las hipótesis planteadas.

- En las variables clínicas la alopecia no cicatrizante está relacionado de manera dependiente con la NL.
- En las variables inmunes los anticuerpos anti fosfolípidos presentan una relación de dependiente con la NL, es decir, esta constituye un factor predictivo para la enfermedad.
- En las variables SLEDAI, el puntaje leve, moderado y severo presentan una relación de dependiente con la NL, es decir, estas constituyen un factor predictivo para la enfermedad.
- No existe relación de dependencia entre las variables socioeconómicas y demográficas con la nefropatía lúpica, ya que el grado de escolaridad, la ocupación, el lugar de procedencia, el sexo, la edad, y la raza no fueron un factor de predicción para los pacientes con LES y NL.
- La edad media de los pacientes con NL al momento del diagnóstico fue de 32 ± 10 años, el género predominante fue el femenino y la raza mestiza.
- La clase de nefropatía lúpica más frecuente es la clase IV y la insuficiencia renal se presentó en el 15 % de estos pacientes.

5.2. Recomendaciones

Una vez mostradas las conclusiones con referencia a resultados concretos que se obtuvieron en el desarrollo de la investigación observacional, se determinaron las siguientes recomendaciones que facilitaran una contribución a toda la comunidad docente y científica, siendo los encargados de orientar las mejoras en la calidad de vida de los pacientes con las patologías nombradas.

- En pacientes con detección temprana de la enfermedad autoinmune - LES menores a 30 años es recomendable una evaluación exhaustiva de características que se relacionan con la presencia de NL, con la finalidad de diagnosticarla a tiempo y evitar el apareamiento de complicaciones como la insuficiencia renal. Un punto de importancia en nuestra población es la edad promedio de aparición a los 4 años de diagnóstico de LES.
- Crear unidades de atención especializada en otras provincias del país para mejoras en la calidad de vida del afectado.
- La biopsia renal debe ser obligatoria para todos los pacientes con LES que presenten signos de afectación renal.
- Mientras no exista una prueba patognomónica que permita predecir con exactitud el desarrollo de NL, los estudios deben encaminarse a las variables socioeconómicas, demográficas, clínicas e inmunológicas con el fin de diagnosticar o prevenir sus complicaciones.

Bibliografía

- Appel, G., Rokhakrishnan, J., & D'Agati, V., (2017). Enfermedades Glomerulares secundarias. En Skorecki, K., Chertow, G., & Marsden, P. (Ed.10), Brenner y Rector el Riñon (pp.1091-1160).España: Elsevier
- Alonso, M. (2017). *Lupus Eritema Sistémico Epidemiología y Presentación Clínica en el Noroeste de España*. Tesis Doctoral, Universidad de Cantabria, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Santander. Recuperado el 20 de Febrero de 2019, de Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas Facultad de Medicina Universidad de Cantabria:
<https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/404970/TesisMDAM.pdf>
- Arango, S. (enero-abril de 2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*, 30(1). Recuperado el Junio de 2018, de <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
- Arroyo, A., García, R., Aroca, G., Cadena, A., & Acosta, J. (14 de Septiembre de 2014). Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe Colombiano durante los años 2012 a 2013. *Revista Colombiana de Nefrología*, 1(2), 57-64.
- Barber, C., Geldenhuys, L., & Hanly, J. (2006). Sustained Remission of Lupus Nephritis. *Lupus*, 15, 94-101.
- Bastían, H., Roseman, J., Gwin, G., Alarcón, G., Friedman, A., Fessler, B., . . . Reveille, J. (2002). Systemic Lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnostic. *Health the science*, 152-160.
- Bombardier, C., Gladman, D., Urowitz, M., Karon, D., & Hsing, C. (Junio de 1992). Derivation of the SLDAI. *Arthritis and Rheumatims*, 35(6).
- Castro, M., & Rubio, A. (2013). *Controversia en nefrologia*. México: Editorial Alfil.
- Cameron B. Speyer & Karen H. Costenbader (2018): Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, Expert Review of Clinical Immunology. doi:10.1080/1744666X.2018.1473035
- Cervantes, M. (Diciembre de 2004). Lupus Eritematoso Sistémico. *Ciencia UNEMI*, 10. Recuperado el Diciembre de 2018, de <http://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/bitstream/handle/123456789/2932/LUPUS%20ERITEMATOSO%20SIST%c3%89MICO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Cervera, R. (Julio-Agosto de 2001). Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. *Medicina Integral*, 38(3).

- Condon, MB., Ashby, D., Pepper, RJ., et al. (2013). Prospective observational singlecentre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum*; 72:1280–1286.
- Contreras, G., Lenzl, O., Pardo, V., Borja, E., Cely., C., Iqball, K.,...Smith-Norwoodl,V. (2006). Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *International Society of Nephrology*. 69, 1846–1851. doi:10.1038/sj.ki.5000243.
- Croca, S., Rodrigues, T., & Isenberg, D. (16 de Marzo de 2011). Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology*, 50, 1424-1430. doi:10.1093/rheumatology/ker101
- Cruz, D., Khamashta, M., & Hughes, G. (17 de Febrero de 2007). Systemic lupus erythematosus. *Semir*, 369, 587-596. Recuperado el Diciembre de 2018
- DallEra, M. (2017). Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging. *Wolters Kluwer Health*, 242-247.
- Danila, M., Pons-Estel, G., Zhang, J., Vilá, L., Reivelle, J., & Alarcón, G. (2009). Renal Damage in the most important predictor of mortality within the damage index. *Rheumatology*, 542-545.
- Dooley, MA., Jayne, D., Ginzler, EM., et al. (2011). ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 365:1886–1895.
- Duró, J C (2010). *Reumatología clínica*. Barcelona, España: Elserv.
- EULAR/ETA. (s.f.). Recomendaciones...el tratamiento de la nefritis lúpica en adultos y pediatria. *Recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo y la Asociación Renal Europea-Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes*.
- Feldman, et al., (2013). Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004.
- Ferro, R., Medina, F., & Serracin, D. (2006). Anti dsdna, anti smith y anti-la factores de riesgo de pronóstico de nefritis llúpica. *CIMEL. Ciencia e Investigación Médica EStudiantil Latinoamericana*, 11(2), 67-71.
- Galindo-Izquierdo, M., Rodríguez-Almaraz, E., Peigo-Reigosa, J., López-Longo, F., & Calvo-Alen, J. (Marzo de 2016). Characterization of Patiens with Lupus Nephritis incluid in a large Cohort. *Medicine*.
- Galindo, M., Molina, R., & Pablos, J. (12 de Octubre de 2017). Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. *Medicine*, 12(25), 1429-39. Recuperado el 20 de

Febrero de 2019, de <http://www.medicineonline.es/es-lupus-eritematoso-sistmico-i-etiotpatogenia--articulo-S030454121730001X>

- Gaviria, G., Maldana, A., y Aroca, G. (2018). Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2018; 16 (2): 32-37
- Gonzalez, L., Molina, J., & Vásquez, G. (2009). Actualidad en el Tratamiento de la Nefritis Lúpica Prolifera. *Revista Colombiana de Reumatología*, 76-79.
- Hanoaka, H., Yamada, H., & Kiyokawa, T. (2017). Lack of partial renal response by 12 weeks after induction therapy predicts poor renal response and systemic damage accrual in lupus nephritis class 3 o 4. *Arthritis Research & Therapy*, 19(4).
- Harrison. (2017). *Principios de Medicina Interna*. México: Trillas.
- Hochberg, M. (Septiembre de 1997). Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis y Rheumatism*, 40(9), 1725-1734. Recuperado el Diciembre de 2018, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780400928>
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Van Vollenhoven, R., ... Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Lazaro, E., Richez, C., & Seneschal, J. (Marzo de 2015). Lupus eritematoso sistémico. *EMC - Aparato locomotor*, 48(1), 1-17. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)70082-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(15)70082-1)
- Lisnevskaja, L., Murphy, G., & Isenberg. (Noviembre de 22 de 2014). Systemic lupus erythematosus. In *The Lancet. Seminar*, 384, 1878-1888. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8)
- Liu, Z., Zhang, H., Xirig, C., Fu, P., Ni, Z., et al. (2016). Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
- Markowitz, G., & D'Agati, V. (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An Assentment at 3 years. *Kidney International*, 71, 491-495.
- MERCAID. (2000-2004). Epidemiología y Sociodemografía de Lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica. 5.
- Mok, C., & Lau, C. (09 de Mayo de 2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Downloaded from j*, 56, 481-490. Recuperado el Diciembre de 2018
- Mok, C., Ying, K., Yim, C., Siu, Y., Tong, K.,... Ng, W. (2014). Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan; 75(1): 30-36.

Published online 2014 Dec 30.
doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206456

- Ortega, LM., Schultz, DR., Lenz, O., Pardo, V., y Contreras, GN. (2010). Lupus Nephritis. Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions.
- Parikh, S., & Rovin, B. (2016). Current and Emergent Therapies for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 29-29-2939.
- Parreño, L. (2016). *Caracterización de los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea en el departamento de nefrología del Hospital Carlos Andrade Marín de los años 2010-2015*. Quito: PUCE.
- Petri, M., D, M., & P, M. (2005). Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 245-254.
doi:doi:10.1016/j.rdc.2005.01.009
- Petri, M., et al. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *American College of Rheumatology*, 2677-2686.
doi: 10.1002/art.34473
- Pinto, L. (2014). Nefropatía lúpica. 1(2), 104-117. Recuperado el Diciembre de 2018, de http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/download/182/pdf_14
- Pons-Estel, B., Catoggio, L., Cardiel, M., Soriano, E., Gentiletti, S., Villa, A., . . . Alarcón-Segovia, D. (julio de 2004). The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among ‘‘Hispanics’’. *Medicine*, 83(1), 17. Recuperado el Diciembre de 2018, de https://www.academia.edu/.../The_GLADEL_Multinational_Latin...
- Rivera, F., Romero, A., Gonzalez-López, L., & Vozmediano, C. (2017 Noviembre). Nefritis Lupica. *Hospital Universitario de Ciudad Real*.
- Rovin, BH., Furie, R., Latinis, K., Looney, RJ., Fervenza, FC., Sanchez-Guerrero, J.,...Appel, G. (2012). Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*, 64(4): 1215–1226.
doi:10.1002/art.34359.
- Ruiz, G., Espinosa, G., Frutos, M., Jimenes-Alonso, J., Praga, M., Pallares, L., . . . Quereda, C. (2012). Diagnóstico y Tratamiento de la Nefritis Lúpica. *Revista Nefrología, Suplemento 1*, 1-35.
- Ruiz, G., Espinoza, G., & Frutos, M. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la

- Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrologia*, 32 Supl 1:1-3. doi: doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298
- Seligman, V., Lum, R., & Olson, J. (2015). Demographic Difference in the development of Lupus Nephritis. *The American Journals*, 112, 726-729.
- Seligman, V., Raymond, F., Jean, O., Hongzhe, L., & Lindsey, C. (2002). Demographic Differences in the Development of Lupus Nephritis: A Retrospective Analysis. *Excerpta Medica, Inc.* (02)01118-X.
- Silvariño, R., Otatti, G., & Noboa, O. (2015). Nefropatía Lúpica. *Revista Médica Uruguay*, 31(1), 64-78.
- Smith, E., & Shmerling, R. (1999). The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Stockton Press*, 586-595. Recuperado el Diciembre de 2018, de citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.861...
- Speyer, C., & Costenbader, K. (2018). Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 20. doi:<https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1473035>
- Thi Huong, D., Papo, T., Beafil, H., Weschler, B., Blétry, O., & Baumelou, A. (1999). Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 78(8), 168-179.
- Touma, Z., Urowitz, MB., & Gladman, DD. (2010). Systemic Lupus Erythematosus Index 2000 (SLEDAI-2K) 30 days. *Lupus* 19(1): 49–51.
- Trujillo-Martín, M., Rua-Figueroa, I., Ruíz-Iraztosa, G., Pego-Reigosa, J., Sabio Sánchez, J., & Serrano-Aguilar, P. (2016). Guía Práctica Clínica para el Lupus Eritematoso Sistémico. *Medicina clínica*.
- Universidad de Londres Department of Rheumatology. (16 de Junio de 2016). Systemic lupus erythematosus. *NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS*, 2, 1-17. doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Wallace, D., & Hannahs, B., (Ed. 9). (2019). Dubois' Lupus Erythematosus and related Syndromes. Elsevier.
- Weening, J., D'Agati, V., Schwartz, M., Seshan, S., Alpers, C., Appel, G., . . . Cook, T. (2004). The Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*, 65, 521-530.
- Yu, C., Gershwin, M., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 1-4. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
- Zampeli, E., Klidman, D., Gershwin, M., & Moutsopoulos, H. (Marzo de 2017). Una evaluación completa para el tratamiento de nefritis lúpica. *J Autoimmun*, 78, 1-10.

Zhang, H., Liu, Z., Zhou, M., Liu, Z., Chen, J., Xing, C., ... Liu, Z. (2017). Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(12), 3671–3678.
doi:10.1681/asn.2017030263

ANEXOS

Anexo 1.

Certificado de aprobación hospital Eugenio Espejo



MINISTERIO
DE SALUD PÚBLICA

Zona 9
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Oficio No. MSP-CZ9-HEEE-2018-0135-O

Quito, D.M., 07 de febrero de 2018

Asunto: APROBACIÓN FINAL Y FIRMA DE CARTA DE AVAL
INSTITUCIONAL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

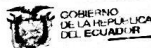
Señora
Silvana Gabriela Robles Abarca
En su Despacho

De mi consideración:

La Subdirección de Docencia e Investigación ha recibido el proyecto de investigación titulado "DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOMARCADORES, ASOCIADAS AL DESARROLLO DE NEFROPATÍA LÚPICA EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERYTEMATOSO SISTÉMICO DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2017" de la investigadora Silvana Gabriela Robles Abarca.

Tras la revisión del protocolo de investigación en mención, se ha determinado que el mismo cumple con los requisitos establecidos por la Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud dispuestos en el Memorando No. MSP-CZ9-2017-8516 del 24 de agosto de 2017:

- Carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de la Institución de Educación Superior o Institución de la cual proviene el investigador o los testistas (en caso de que aplique).
- Carta de confidencialidad en la que se manifieste que se guardará reserva de los datos que le han sido facilitados por los establecimientos, sin perjuicio de la difusión de los resultados a los cuales llegare la investigación realizada.
- Carta de compromiso para entregar una copia del trabajo final para archivo y seguimiento del establecimiento de salud y la coordinación zonal correspondiente.



* Documento generado por Quiplus

Av. Gran Colombia S/N y Yaguachi
Código Postal: 170403 Teléfono: 593 (2) 507927
www.hee.gob.ec

1/2



MINISTERIO
DE SALUD PÚBLICA

Zona 9
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Oficio Nro. MSP-CZ9-HEEE-2018-0135-O

Quito, D.M., 07 de febrero de 2018

Con este antecedente, informo a Usted la aprobación de su protocolo de investigación y la firma de la carta de aval institucional. Para el propósito, adjunto la documentación de respaldo.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Marco Andres Sotomayor Paredes

GERENTE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO

Anexos:

- proy-18-0014_carta_compromiso.pdf
- proy-18-0014_carta_confidencialidad.pdf
- proy-18-0014_carta_universidad.pdf
- proy-18-0014_carta_de_interés_institucional.pdf

Copia:

Señorita Magister
Adriana Pavon Palacio
Subdirectora de Docencia e Investigación

mc/ap/mo



GOBIERNO
DE LA REPÚBLICA
DEL ECUADOR

* Documento generado por Oupux

Av. Gran Colombia S/N y Yaguachi
Código Postal: 170403 Teléfono: 593 (2) 507927
www.hee.gob.ec

2/2

Anexo 2.
Certificado de aprobación del tema

**Pontificia Universidad
Católica del Ecuador**
Facultad de Medicina



Quito, 21 de agosto de 2017
Oficio No. FM-MI-1248-17

Doctor
Roberto Ramos Soto
DIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACION.
HOSPITAL EUGENIO ESPEJO
Presente

De mi consideración.

Por medio del presente solicito de la manera más comedida se digne autorizar a quien corresponda, permita a la estudiante **Silvana Gabriela Robles Abarca** con CI 060394795-3, médico posgradista R2 de Medicina Interna; desarrollar el tema de investigación titulado "Correlación entre factores de riesgo clínico y laboratoriales con el desarrollo de Nefropatía Lúpica en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Eugenio Espejo en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017", previa a la obtención de Título de especialista en Medicina interna.

Agradezco de antemano la atención a la presente.

Atentamente,


Dra. Rosa Terán Terán.

**Coordinadora Posgrado Especialidad Medicina Interna
PUCE.**



Av. 12 de Octubre 1076 y Ramón Roca
Apartado postal 17-01-1475
Telf.: (593) 2 299 12 00 ext. 1475
Quito - Ecuador

