

**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA
MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA – EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA QUE ACUDEN AL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL “DR. TEODORO MALDONADO
CARBO” EN EL PERÍODO DE ENERO DEL 2017 – MAYO DEL 2018**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO
PARA EL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR:

STEPHANIE DENNISSE CASTILLO ZAMBRANO

TUTOR:

DRA FANNY SOLÓRZANO

SAMBORONDÓN, JULIO DEL 2018

Samborondón, 15 de febrero del 2019

Sr Dr.
Pedro Barberán Torres
Decano de la Facultad de Medicina
Universidad de especialidades Espíritu Santo

De mis consideraciones:

Yo, Fanny Solórzano Torres en calidad de tutor del trabajo de investigación, con el tema "Caracterización clínica epidemiológica de los pacientes con nefritis lúpica que acuden al servicio de Nefrología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el período de enero 2017 – mayo 2018" presentado por STEPHANIE DENNISSE CASTILLO ZAMBRANO, estudiante de la carrera de medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúne los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de la Facultad "Dr. Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de especialidades Espíritu Santo.

Agradezco de antemano la atención brindada al presente.

Atentamente,


Dra. Fanny Solórzano T.
Pediatra, MSc. Nutrición
SIMULATION INSTRUCTOR.

Dra. Fanny Solórzano Torres

DEDICATORIA

A Dios, creador de todo lo que existe, por permitirme llegar a este momento de mi vida y ayudarme a tener constancia en esta meta.

A mis padres Jorge y Patricia, por ser incondicionales y con su ejemplo demostrarme que con esfuerzo y trabajo no hay obstáculos insuperables o logros inalcanzables, que juntos somos más fuertes.

A mi tía Gina y a mi hermana Claudia, que muchas veces han tenido la paciencia necesaria para aconsejarme y me han ayudado siempre.

A mis amigos de la facultad; especialmente a mis Irmaos, hace seis años nos embarcamos en esta aventura y se han convertido en mi segundo hogar.

A Andrea y Belén, por ser incondicionales en todo momento durante éstos seis años de estudio, por tener fe en mí y en todo lo que puedo lograr.

RECONOCIMIENTO

A mi alma máter, la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, cuya formación académica estableció las bases conceptuales e incentivó el espíritu investigativo en mis compañeros y en mí.

Al Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” por permitir y brindarme todas las facilidades necesarias para la elaboración de este trabajo de investigación.

A la Dra. Fanny Solórzano por su apoyo y tutoría en este trabajo de investigación, así como por ser un pilar importante durante estos años de estudio como consejera.

A mi familia, que durante el proceso de elaboración de este trabajo me apoyaron de manera directa e indirecta para la conclusión de este trabajo.

A todos ellos mi más profunda gratitud, por hacer posible la culminación de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I.....	8
1.1 ANTECEDENTES.....	8
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	11
1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	13
Objetivos General	13
Objetivos específicos	13
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
CAPÍTULO II.....	14
2.1 MARCO TEÓRICO	14
2.1.1 Definición y epidemiología.....	14
2.1.2 Patogenia	15
2.1.3 Clasificación	16
2.1.4 Correlación clínico-patológica.....	17
2.1.5 Manifestaciones clínicas.....	19
2.1.6 Diagnóstico	20
2.1.7 Tratamiento	22
2.1.8 Enfermedad renal terminal y LES.....	29
2.1.9 Condiciones especiales.....	30
2.2 ASPECTOS LEGALES	31
CAPÍTULO III.....	34
3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	34
3.1.1 Tipo de investigación.....	34
3.1.2 Alcance	34
3.1.3 Lugar de investigación.....	34
3.1.4 Período de la investigación	34
3.1.5 Operalización de variables	34
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	38
3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.3.1 Recursos empleados.....	39

3.3.2 Presupuesto	39
3.3.3 Cronograma	40
3.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003).....	16
Tabla 2 Correlación clínica e histopatológica de la NL.....	18
Tabla 4.2. Características de laboratorio de los pacientes con nefritis lúpica.....	40
Tabla 4.3. Características clínicas de los pacientes con nefritis lúpica.....	41
Tabla 4.4 Diferencia de la distribución entre las características demográficas en función de la clasificación según la ISN/RPS.....	42
Tabla 4.5. Diferencia de la distribución entre las características clínicas en función de la clasificación según la ISN/RPS.....	43
Tabla 4.6. Diferencia de la distribución entre las la clasificación de la ERC según la TFG en función de la clasificación según la ISN/RPS.....	44

CAPÍTULO I

1.1 ANTECEDENTES

La nefritis lúpica (NL) comprende una de las complicaciones más severas y con altas tasas de morbimortalidad en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES). Existen muchos estudios que indican la relación de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio junto con los cambios histopatológicos del riñón diagnosticados por biopsia renal¹.

En un estudio realizado en el área de patología y nefrología del hospital JSS donde hubo 56 casos, en el cuál 51 pacientes (91,1%) eran mujeres siendo sus síntomas clínicos más relevantes: edema, artralgia e hipertensión, siendo la Clase IV o Nefritis lúpica difusa (55.4%) predominante. Se concluyó que treinta y nueve (69.6%) casos mostraron inmunotinción completa. La hipertensión, la hematuria, la proteinuria y la enfermedad tubulointersticial mostraron una correlación significativa ($P < 0.05$) con la clasificación ISN / RPS, 2003 ².

Según Baqui, en un estudio realizado por el departamento de patología del hospital de Mitford, La artralgia y el edema fueron las presentaciones clínicas más comunes y ambas estuvieron presentes en 28 (82,4%) casos. De 34 casos, 22 (64.7%) pertenecían a ISN / RPS clase IVG. Entre los hallazgos clínicos y bioquímicos, la artralgia y la creatinina sérica mostraron una asociación significativa con el sistema de clasificación ISN / RPS 2003 de LN. La inmunoglobulina depositada más común fue IgG. Esto estuvo presente en 29 (85.29%) casos³.

En un estudio realizado por la sociedad española de reumatología con datos obtenidos de los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, se describió que el riesgo de desarrollo de NL fue significativamente mayor entre los hombres (OR 2.57 [IC95% 2.02-3.29], $P < 0.001$), y también significativamente mayor cuando la edad de inicio de la enfermedad es temprana. En comparación con los pacientes de 50 años en adelante, el OR para desarrollar NL fue 6.06 (IC95% 4.29-8.56), $P < 0.001$ y 2.52 (IC95% 1.91-3.32), $P < 0.001$, en pacientes < 16 años y 16 a 50 años de edad, respectivamente. La etnia hispana se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad renal (OR 1.85 [IC95% 1.37-2.51], $P < 0.001$), incluso en el análisis multivariado después de ajustar por sexo y / o edad de los pacientes ⁴.

El análisis multivariado también confirmó que el sexo masculino y los pacientes más jóvenes desarrollaron con mayor frecuencia NL, después de ajustar por etnia y edad o sexo, respectivamente. Con frecuencia, la NL se desarrolla en asociación con numerosas manifestaciones de carácter sistémico. La presencia de anticuerpos anti-Sm positivos se asocia con una mayor frecuencia de LN y una tasa disminuida de respuesta completa al tratamiento ⁴.

Se estudió una población mexicana de 100 pacientes que acudían al departamento de nefrología previamente diagnosticadas con LES, de las cuales el 85% perteneciente al género femenino; se destaca un largo tiempo de evolución de nefropatía lúpica con $13,1 \pm 28,1$ meses, un valor de creatinina $\leq 1,3$ mg/dL en el 63% de los individuos, su forma más común de presentación es el síndrome nefrítico y hematuria-proteinuria en 68% de los casos, compatible con la biopsia renal demostrando hallazgos de nefropatía tipo proliferativa en 79% de los pacientes ⁵.

Se desarrolló un estudio en un centro de referencia del caribe colombiano, donde La nefritis lúpica predomina más en mujeres y la clase IV representando el 66,03% del total de casos analizados, en los cuales hubo más presentación de hematuria, hipertensión y proteinuria con patrón nefrótico, al igual que mayores niveles de creatinina sérica. A pesar de la falta de datos, ninguna de las variables clínicas o paraclínicas fue específica para cierta clase de NL y con relación a la inmunomarcación, las cadenas lambda se presentaron positivas en el 100% de los casos y tan solo el C4 y el fibrinógeno fueron específicos de la NL clase IV⁶.

En los estudios previamente mencionados, a pesar que existen ciertas similitudes, existen cambios según las diferentes poblaciones, raza, etnia y manifestaciones clínicas. Una mejor comprensión y descripción de las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas pueden cambiar las opciones terapéuticas para evitar un daño renal precoz.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la producción y acumulación de autoanticuerpos con afectación sistémica ⁷. En la población europea se estableció a la nefritis lúpica como primera manifestación severa de LES ⁶. La prevalencia de nefritis lúpica es de 143.7 cada 100.000 pacientes, y su incidencia fue de 6.9 cada 100.000 pacientes, siendo más frecuente en mujeres con un proporción 4:1 frente a hombres ⁸.

La afectación renal constituye la mayor causa de morbimortalidad en pacientes con LES. Más del 60% de pacientes presenta nefritis lúpica

en cualquier estadio siendo un predictor de mortalidad para LES ⁹. Se puede manifestar clínicamente como un síndrome nefrótico, alteraciones del sedimento urinario o deterioro de la función renal. Sin embargo, la clínica no revela la severidad del compromiso renal en el paciente con Lupus ¹⁰.

Los pacientes con nefritis lúpica tienen 6 veces más de riesgo de muerte comparado con la población general, incluso los pacientes con Lupus que desarrollen enfermedad renal terminal tienen 26 veces más riesgo de muerte incluso que por otra complicación del lupus como la enfermedad cardiovascular o malignidad ¹¹.

La calidad de vida en los pacientes con nefritis lúpica se ve afectada debido a los efectos adversos de los medicamentos y a sus constantes visitas al médico, así como su pobre pronóstico a pesar del tratamiento recibido¹².

El manejo de pacientes con Nefritis lúpica representa una carga económica significativa debido al número de hospitalizaciones al año, tratamiento farmacológico y las consultas médicas cuyo costo se reporta entre 50.000 a 100.000 dólares anuales en relación a otras complicaciones del Lupus ^{13,14}.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una línea de investigación definida en el área 15 de patologías urinarias, enunciada

entre las prioridades de investigación en Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para los años 2013-2017¹⁵.

En los diversos estudios realizados, la patogénesis de la nefritis lúpica por ser una enfermedad autoinmune tiene carácter multifactorial no está completamente discernida debido a las diversas vías genéticas que conducen al daño renal. Es por esto que ésta patología tiene un estudio constante para desarrollo continuo de tratamientos más específicos y efectivos que disminuyan la enfermedad renal terminal ¹⁶.

A pesar de esto, no existen reportes previos publicados a nivel nacional donde se estudie el comportamiento clínico epidemiológico de la nefritis lúpica.

Por ende, el objetivo del presente trabajo de investigación permitiría dar a conocer datos y estadísticas que permitan realizar protocolos con un manejo adecuado del paciente con NL, así como una guía de práctica clínica con el fin disminuir sus recaídas y refractariedad al tratamiento así como la opción de trasplante renal en el paciente.

El estudio es de vital importancia pues afecta la economía del país por tratarse de una enfermedad crónica autoinmune, así como la calidad de vida de estos pacientes.

Se decidió realizar el presente trabajo en el Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" debido a que es una institución de tercer nivel de atención de salud que cuenta con una gran afluencia de pacientes lo que permite tener una muestra amplia para la estadística.

1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivos General

- Describir las características clínicas histopatológicas y epidemiológicas de la nefritis lúpica en los pacientes que acuden al servicio de Nefrología del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo de enero del 2017 – mayo del 2018.

Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con nefritis lúpica.
- Establecer la clase de nefritis lúpica más frecuente en la muestra estudiada de acuerdo a la clasificación de nefritis lúpica de la sociedad de patología renal (ISN/RPS).
- Determinar la asociación clínica-histopatológica en los pacientes con Nefritis lúpica.

1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- A. ¿Cuáles son las características clínicas más prevalentes en los pacientes con Nefritis Lúpica?
- B. ¿Cuál es el clase de nefritis lúpica más común en los pacientes con LES?
- C. ¿Existe asociación entre las características clínicas y el diagnóstico histopatológico en los pacientes con Nefritis lúpica?

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Definición y epidemiología

La nefritis lúpica (NL) constituye una de las complicaciones más severas para los pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico, ocurriendo en más del 60% de los casos, determinando su morbimortalidad así como el progreso a enfermedad renal terminal ¹⁷. Según los criterios clínicos y de laboratorio del Colegio americano de Reumatología (ACR) se puede definir a la nefritis lúpica como proteinuria persistente > 0.5mg/día o mayor a 3+ en la tirilla reactiva y la presencia de cilindros hemáticos ¹⁸.

La tasa de supervivencia en 5 años para pacientes con NL fue del 44% en 1953-1969, ahora con el uso de inmunosupresores ha aumentado la tasa de supervivencia en 10 años ha mejorado mucho que ha alcanzado el 88% en las últimas décadas ¹⁹.

La incidencia y prevalencia de Lupus y NL están influenciadas por el sexo, edad y etnia. La incidencia general varía de 1.8 a 7.6 casos por 100,000 personas. La prevalencia varía desde aproximadamente 40 casos por 100,000 personas entre los europeos del norte a más de 200 por cada 100.000 personas entre la raza negra; la mayor prevalencia se reporta en Brasil²⁰.

El lupus eritematoso sistémico afecta predominantemente a las mujeres jóvenes en edad fértil, la incidencia máxima es de 15 a 45 años. Mujer a hombre la relación es 10: 1. Este predominio de género es menos pronunciado en niños y personas mayores ²¹.

2.1.2 Patogenia

El patrón de lesión glomerular visto en el lupus eritematoso se relaciona principalmente con la formación de complejos inmunes, que se deben principalmente a anticuerpos anti ADN de doble cadena (anti-dsDNA o anti-DNA). Estos anticuerpos se unen al ADN en diversas formas, como el ADN en forma de nucleosomas, que consisten en ADN de doble cadena alrededor de un octámero de histonas núcleo ²².

Sin embargo, los complejos inmunes también pueden tener como componentes cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina y ribosomas. Además de formar complejos inmunes con ADN, algunos anticuerpos anti-ADN pueden unirse directamente a componentes de la membrana basal glomerular (GBM) y mesangio. Los depósitos inmunes en la nefritis lúpica pueden ocurrir en los compartimentos del mesangio, subendoteliales y/o subepiteliales del glomérulo ²².

Como resultado, la activación del complemento (típicamente a través de la vía clásica) con la generación de los factores quimiotácticos, C3a y C5a, da como resultado la afluencia de neutrófilos y células mononucleares. Estos cambios se manifiestan histológicamente por una glomerulonefritis proliferativa mesangial o focal o difusa y clínicamente por un sedimento de orina activo (glóbulos rojos, glóbulos blancos y cilindros celulares y granulares), proteinuria y, a menudo, una disminución aguda de la función renal ²³.

Aunque los depósitos en el espacio subepitelial también pueden activar el complemento, no hay afluencia de células inflamatorias, ya que los quimioatrayentes están separados de la circulación por el GBM. Por lo

tanto, la lesión se limita a las células epiteliales glomerulares, y la manifestación clínica primaria es la proteinuria, que a menudo se encuentra en el rango nefrótico. Histológicamente, estos pacientes con mayor frecuencia tienen nefropatía membranosa ¹⁶.

2.1.3 Clasificación

La sociedad internacional de nefrología junto con la sociedad de patología creó una clasificación en base a los patrones histológicos de la nefritis lúpica. Los cambios histológicos encontrados en muestras de biopsia de riñones en NL son muy diversos, que van desde la participación mesangial leve, a través de formas proliferativas de GN para la fibrosis en etapa terminal, incluyendo lesión endotelial, proliferación endocapilar y LN membranoso caracterizado por lesión podocitaria y pared capilar no proliferativa lesión. Es importante destacar que varias combinaciones de estas lesiones pueden coexistir²⁴.

Tabla 1 Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003) ²⁵
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica.
Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endo o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangia. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> • Clase III(A): lesiones activas (nefritis lúpica focal) • Clase III(A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante) • Clase III(C): lesiones crónicas inactivadas con cicatrices (nefritis lúpica

esclerosante focal)
<p>Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en >50% de los glomérulos, con depósito difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos en asas de alambre. Se subdivide en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) • Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) • Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) • Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) • Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) • Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
<p>Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un grado avanzado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.</p>
<p>Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afección de más del 90% de los glomérulos sin actividad residual</p>

2.1.4 Correlación clínico-patológica

Las manifestaciones clínicas de NL son a menudo sutiles y lo más común es que se descubran mediante urinoanálisis. Por lo tanto, a todos los pacientes con LES se les debe evaluar la afectación renal mediante biopsia, tanto en el momento del diagnóstico inicial y al menos una vez al

año, incluso si no tienen síntomas de enfermedad renal. La evaluación es sencilla y debe incluir un análisis de orina y la medición de la función renal, generalmente una concentración de creatinina sérica o eGFR. Debido a que los pacientes con lupus a menudo tienen varios problemas médicos concomitantes y pueden tomar medicamentos potencialmente nefrotóxicos, es importante excluir las causas no lúpicas de insuficiencia renal, especialmente si el análisis de orina no muestra proteinuria y hematuria anormales ²⁶.

El umbral clínico para realizar una biopsia si hay proteinuria ≥ 500 mg / día, con o sin otras anomalías clínicas, o cualquier nivel de proteinuria o hematuria con insuficiencia renal que no pueda atribuirse a otra causa. Existe evidencia observacional de que la proteinuria de 500-1000 mg / d (o menor) puede estar asociada con una patología renal significativa, y está bien establecido que el diagnóstico temprano y el tratamiento de la NL mejoran el pronóstico¹⁰.

Tabla 2 Correlación clínica e histopatológica de la NL ²⁶	
Nefritis lúpica	Datos clínicos y analíticos
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica normal • Examen analítico de orina sin alteraciones • Hallazgo casual
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica normal • Examen analítico: microhematuria o proteinuria no nefrótica • Si aparece Síndrome nefrótico • Se debe descartar podocitopatía
Clase III. Nefritis lúpica focal	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria y hematuria • Puede haber: Síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica. • La progresión a insuficiencia renal depende del grado de glomérulos afectados. • Puede evolucionar a clase IV o V.
Clase IV. Nefritis lúpica difusa	<ul style="list-style-type: none"> • Es la forma más frecuente biopsiada. • Cursa con: hematuria, proteinuria, Síndrome nefrótico, insuficiencia renal o hipertensión arterial. • Se asocia con título alto de Anti-DNA e hipocomplementemia

	<ul style="list-style-type: none"> • Puede progresar a Insuficiencia renal
Clase V. Nefritis lúpica membranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal, hipertensión y microhematuria. • Escasa actividad inmunológica.
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosante	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro progresivo de la función renal • Se asocia a proteinuria y sedimento normal

2.1.5 Manifestaciones clínicas

Los pacientes con Lupus eritematoso sistémico con frecuencia presentan clínica inespecífica debido al compromiso multiorgánico. Usualmente acuden a la consulta al área de nefrología por nicturia, que pueden ser signos tempranos de disfunción glomerular o tubular u “orina espumosa” sugiere proteinuria sustancial. Ambos síntomas ameritan una mayor evaluación por análisis de orina y renal pruebas funcionales ²⁷.

La proteinuria es un reflejo del grado de afectación de los bucles capilares glomerulares periféricos. Por lo tanto, el grado de proteinuria tiende a aumentar de forma dentro de las clases de mesangial a focal nefritis lúpica proliferativa o nefropatía membranosa, que por naturaleza involucra esencialmente todos los bucles capilares glomerulares ²⁸.

Ciertos pacientes cursan con síndrome nefrótico que incluye hipoalbuminemia, hiperlipidemia y, en ausencia de diurético terapia, edema periférico. La hematuria microscópica es principalmente descubierto al examinar el análisis de orina. En LES, insuficiencia renal es causado principalmente por la hiper celularidad y inflamación dentro del glomérulo. En su mayoría, la función renal fluctúa en paralelo con las remisiones y las exacerbaciones de nefritis lúpica; resultados de insuficiencia renal crónica del daño acumulativo y la pérdida de nefronas, en última instancia, produciendo enfermedad renal en etapa terminal (ESRD)²⁸.

2.1.6 Diagnóstico

El paciente con NL es probable que presente síndrome nefrítico que constituye oliguria, proteinuria, hematuria, hipertensión y azotemia, o con características del síndrome nefrítico Tales como anasarca, proteinuria e hipoalbuminemia. El análisis de orina por tira y examen microscópico presenta la mejor oportunidad para la identificación temprana de LN debido a que una tira reactiva muestra la presencia de sangre y proteína, mientras que en el microscopio se identifica la celularidad urinaria. La nefritis lúpica debe ser fuertemente sospechada en cualquier paciente con LES con altos títulos de ADN bicatenario (dsDNA) ²⁹.

Biopsia

Se recomienda realizar una biopsia renal cuando hay una sospecha de la afectación renal, porque los parámetros clínicos y de laboratorio no pueden predecir con precisión la clase histológica. Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento tempranos mejoran los resultados. La disminución inexplicable en la función renal y la proteinuria son indicaciones para una biopsia renal Además, un sedimento de orina activa eleva el nivel de sospecha de afectación renal y puede ser un argumento adicional para una biopsia renal³⁰.

La biopsia se clasifica de acuerdo con el sistema propuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) en 2003, en la cual se requiere un mínimo de 10 glomérulos para excluir razonablemente la enfermedad focal, y la biopsia debe examinarse mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y si es posible, microscopía electrónica.

La clase histológica juega un papel fundamental papel en el proceso de decisión terapéutica resultante. Aunque la evidencia es escasa, en casos de empeoramiento de la enfermedad, refractariedad al tratamiento o recaída, una biopsia repetida determina actividad y cronicidad de la nefropatía lúpica o detecta otras patologías subyacentes³¹.

Algunos también sugieren tomar una biopsia al final del tratamiento de inducción para determinar la respuesta histológica, ya que los parámetros clínicos pueden subestimar la respuesta farmacológica³².

La repetición de la biopsia renal post tratamiento puede ser una herramienta valiosa, particularmente en pacientes con respuesta parcial, para distinguirlos de los pacientes en remisión verdadera de aquellos en remisión aparente. Esto ayuda a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo, evitando futuros daños irreversibles y evitando tratamientos extenuantes cuando ya se encuentra daño renal irreversible³³.

Biomarcadores

Los biomarcadores se pueden definir como eventos genéticos, biológicos, bioquímicos o moleculares cuyos cambios se correlacionan con el desarrollo y actividad de la enfermedad y pueden ser medidas por pruebas de laboratorio. Se han evaluado diversos tipos de biomarcadores ya sean genéticos, perfiles de citoquinas, anticuerpos y ensayos de citometría de flujo de subconjuntos de células B. Los biomarcadores anti-dsDNA, C3, C4 y anti-C1q son los comúnmente evaluados en pacientes con LES³⁴.

Los anticuerpos anti-dsDNA tienen alta especificidad para LES y se encuentran en hasta 70% de los pacientes en algún punto en el curso de

la enfermedad. Se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de enfermedad renal³⁵.

El anti-C1q como biomarcador se correlacionaba con la enfermedad renal activa con una sensibilidad que oscilaba entre el 44% - 100% y una especificidad de 70-92%. Se sugiere que el antiC1q combinado con C3 y C4 mejora los resultados para un valor predictivo positivo. Sin embargo, los anticuerpos anti-C1q no son necesariamente específicos para LES debido que también pueden ser positivos en infecciones³⁶.

La disminución del complemento en el Lupus sirve para registrar la actividad de la enfermedad pero no son específicos de enfermedad renal. Existen otros biomarcadores tales como anti-cromatina, anti-Ro, anti-Sm y anti-RNP que están asociados a la actividad de la nefritis lúpica ³⁷.

2.1.7 Tratamiento

El tratamiento de NL consta de una fase de inducción y otra de mantenimiento. Existen complicaciones terapéuticas como en la terapia de inducción donde el paciente pone en peligro su vida debido a las altas dosis así como la inmunodepresión que causa. El tratamiento a largo plazo en cambio tiene complicaciones por las reacciones adversas de los medicamentos, El pilar del tratamiento se basa en el uso de Corticoesteroides e inmunosupresores ¹⁰.

En la mayoría de los pacientes sin manifestaciones clínicas, con anormalidades en la orina ausentes o triviales, el resultado de la biopsia será insuficiente, por lo que el tratamiento es innecesario. El tratamiento precoz de aquellos pacientes con anomalías menores pero definitivas de la orina, pero la función renal preservada y apariencias histopatológicas leves (clase II de la OMS), altere la evolución posterior. Tampoco está clara la evidencia sobre si el resultado de la nefropatía membranosa

(clase V de la OMS) mejoró después del tratamiento, aunque la mayoría de los médicos tratarían pacientes con este patrón. Ciertamente, una proporción de tales pacientes evoluciona lentamente a insuficiencia renal³⁸.

Por lo tanto, se encuentra en los grupos con nefritis proliferativa focal de diversa gravedad (clase III de la OMS) o nefritis proliferativa difusa grave (clase IV de la OMS), donde la inmunosupresión parece ser el tratamiento más efectivo³⁸.

Fase aguda: tratamiento de inducción

Corticoides

El uso de corticosteroides en pulsos como la metilprednisolona intravenosa, junto con la prednisolona oral a dosis bajas (de 10 a 20 mg diarios), pueden reducir la incidencia de estos efectos secundarios. Se establece que el tratamiento se limite a un máximo de dos ciclos de metilprednisolona intravenosa de 0,5 a 1 g por día. Los efectos secundarios descritos después de la inyección intravenosa de altas dosis de corticosteroides incluyen arritmias cardíacas o incluso paro cardíaco si se administran a través de líneas venosas centrales, y sensaciones desagradables de rubor. Se puede observar hipertensión aguda y, en ocasiones, psicosis aguda. Todas estas complicaciones parecen ser más comunes en niños y adolescentes con LES. Aunque en ciertos estudios recomiendan el uso de corticoides orales a altas dosis ³⁹.

Agentes citotóxicos.

Los agentes citotóxicos de elección para el tratamiento de inducción es la la ciclofosfamida o la azatioprina debido a que mejora el curso de la fase aguda. La ciclofosfamida tiene la ventaja en la fase de inducción de que es un inhibidor mucho más potente de células B que la azatioprina, y la resíntesis de autoanticuerpos se reduce a niveles normales de forma rápida y eficiente. Por lo tanto, lo prefieren para la terapia de inducción. Aún no se ha demostrado si existe un beneficio

adicional al administrar ciclofosfamida por vía intravenosa durante la fase aguda ⁴⁰.

Fase crónica: tratamiento de mantenimiento

Por lo general, la enfermedad aguda estará bajo control después de las 12 semanas o menos, aunque ocasionalmente los pacientes pueden tener un curso de tormenta y requerir varios ciclos adicionales de pulsos de metilprednisolona²⁹.

Corticosteroides

Los corticosteroides siguen siendo la base del tratamiento tanto en el mantenimiento como en la fase aguda, no se han intentado estudios de otros tratamientos sin prednisona. Para minimizar los efectos secundarios de los corticosteroides a largo plazo, la dosificación debe limitarse a prednisolona de 5 a 15 mg diarios o equivalente ⁴¹.

Agentes citotóxicos

Existe un beneficio clínico adicional de los agentes citotóxicos en el tratamiento de NL, cuando se añadían a los corticosteroides en la fase de mantenimiento.

La ciclofosfamida oral no se puede administrar por más de 12 semanas debido a la toxicidad vesical y gonadal y, por lo tanto, a diferencia de la fase aguda, no tiene lugar en la terapia de mantenimiento. Por lo tanto, se recomendó ciclofosfamida intravenosa mensual y bimensual por periodos de hasta 2 años o más debido a buenos resultados. La azatioprina en dosis de 2 a 2.5 mg / kg por 24 h ha demostrado ser notablemente segura a muy largo plazo aunque los efectos hematológicos como anemia macrocítica se ven presentes. La

azatioprina tiene solo un potencial oncogénico muy pequeño; puede alentarse el embarazo durante la azatioprina de mantenimiento, y es seguro. La pancreatitis y la hepatotoxicidad son muy raras ⁴¹.

Ciclosporina

La evidencia limitada sugiere que una dosis de 5 mg / kg por 24 h produce una buena respuesta en algunos pacientes, aunque a menudo se produce una recaída después de la retirada del tratamiento. No hay efecto en la reducción de los niveles de anticuerpos anti-dsDNA. La ciclosporina no parece ser particularmente útil en el lupus agudo, pero puede desempeñar un papel en la fase de mantenimiento como agente ahorrador de esteroides y por su efecto en la reducción de la proteinuria en pacientes muy nefróticos ⁴².

Micofenolato de Mofetilo

Se lo conoce por ser bien tolerado y como alternativa a los agentes citotóxicos. Los principales efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales particularmente diarrea, náuseas y vómitos y calambres abdominales. Hay una sugerencia de que los efectos secundarios gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia en el contexto del trasplante en comparación con su uso en la enfermedad inflamatoria ⁴³.

Los efectos secundarios generalmente ocurren temprano en el curso del tratamiento y tienden a disminuir con el uso continuo. Algunas de las estrategias para reducir la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales incluyen dosis divididas o la administración del medicamento con alimentos. Además, también se informaron eventos adversos hematológicos principalmente leucopenia y relacionados infecciones ⁴³.

Azatioprina

La azatriopina es un análogo de purina que inhibe la síntesis de ADN y actúa con mayor fuerza sobre las células que proliferan rápidamente. Se ha utilizado ampliamente en el trasplante de órganos y diversas enfermedades autoinmunes. El uso de Azatriopina en la nefritis lúpica se prefiere como terapia de mantenimiento, en pacientes embarazadas y en pacientes con intolerancia a otros agentes de inducción de primera línea ⁴⁴.

Terapia Biológica

Belimumab

Belimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el estimulador de linfocitos B (BLyS), también conocido como activación de células B factor (BAFF), una citocina que proporciona señales de supervivencia para las células B y está sobreexpresado en pacientes con LES. La Inhibición de BLyS con El belimumab produce reducciones en los subconjuntos de CD20 + B circulante linfocitos y células plasmáticas de vida corta. En pacientes con LN activo hay una reducción significativa en la frecuencia de las erupciones renales y una disminución de la proteinuria ⁴⁵.

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico para CD20, que agota los precursores de los linfocitos B y las células B maduras porque expresar CD20 en su superficie celular. En la nefritis lúpica, el rituximab tiene un lugar en el tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria ya que mejora los síntomas y logra una tasa de remisión elevada ⁴⁶.

Abatacept

Abatacept es un fármaco perteneciente a los biológicos que es una proteína de fusión CTLA-4 que previene las células T activación junto con

el CD28 por la unión a CD80/86, una señal coestimuladora requerida para la activación de células T completas. El tratamiento con abatacept en pacientes con nefritis lúpica se asoció con la mejoría o estabilidad en los niveles de anticuerpo de ADN anti-bicatenario, C3 y C4⁴⁷.

Tratamiento de acuerdo a la clasificación

Tratamiento de la Clase I y II

El tipo de terapia para LN depende de la gravedad de la enfermedad renal. Los pacientes con LN de clase I y II generalmente tienen un buen pronóstico y rara vez requieren un tratamiento agresivo para su enfermedad renal, y el tratamiento está guiado por otras manifestaciones de LES extra-renal. Sin embargo, el control óptimo de la presión arterial con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) son los fármacos de manejo inicial. Estos agentes tienen la ventaja adicional de reducir la proteinuria y proteger contra el daño renal. Por lo tanto, todo Los pacientes con LN con proteinuria ≥ 0.5 g / 24 h deben recibir estos antihipertensivos ⁴⁸.

Tratamiento de la clase III Y IV

La glomerulonefritis proliferativa (clases III y IV) presenta la manifestaciones más graves de la patología renal y requiere terapia agresiva inmunosupresora con el fin de prevenir pérdida progresiva de la función renal y minimizar la morbimortalidad subyacente. Los corticoesteroides en dosis altas (> 40 mg de prednisona) han sido el pilar de todos los regímenes de tratamiento para LN proliferativa por períodos prolongados de tiempo (> 6 meses) debido a que puede prevenir, o al menos retrasar, la progresión a la insuficiencia renal⁴⁹.

Diversos estudios comprobaron que la combinación de corticosteroides con ciclofosfamida (CYC) fue superior a la terapia con corticosteroides solos para preservar la pérdida de la función renal. Eso También se observó que la adición de CYC por pulso intravenoso (iv) trimestral al régimen de mantenimiento de corticosteroides orales por un tiempo adicional redujo la tasa de exacerbaciones⁵⁰.

La duración de la terapia de inducción generalmente es individualizada y debe ser monitoreado de cerca para una respuesta clínicamente significativa. Esto depende de la gravedad de la enfermedad, pero debe durar al menos 3 meses y debería extenderse a por lo menos 6 meses en casos de persistencia actividad de la enfermedad. La terapia de mantenimiento tiene como objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad⁵¹.

Tratamiento de la clase V

La nefritis lúpica membranosa a menudo ocurre en combinación con lesiones proliferativas en cuyo caso requiere el mismo tratamiento que para lesiones clase III o IV. La terapia sigue siendo un tanto controvertida, porque la disminución funcional renal es más lenta en comparación con la clase III o IV y el pronóstico a largo plazo se considera más favorable. Los corticosteroides junto con los inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o azatriopina suelen ser efectivos, pero la ciclosporina A, tacrolimus, o el clorambucil puede ser igualmente beneficioso y menos tóxico. Por lo tanto, los posibles riesgos y beneficios de cada uno de estos tratamientos debe ser revisado cuidadosamente en cada paciente. La ACR recomienda una combinación de prednisona (0.5 mg / kg / día) y micofenolato de mofetilo (2-3 g / día) para la inducción en pacientes con nefritis clase V pura y proteinuria en rango nefrótico ⁵¹.

Diálisis y Trasplante renal

El lupus representa del 1% al 2% de todos los pacientes con ESRD. Muchos pacientes tienen enfermedad inactiva para cuando descubren la enfermedad renal terminal, las manifestaciones clínicas nefrológicas tienden a disminuir con tiempo prolongado en diálisis. En los primeros meses de diálisis, los pacientes con lupus tienen una mayor mortalidad debido a las complicaciones infecciosas de la terapia inmunosupresora. Sin embargo, a largo plazo, su supervivencia en diálisis es comparable a la de otras enfermedades renales⁹.

En relación al trasplante renal en pacientes con LES, los resultados son similares a los de los pacientes con otras enfermedades cuya tasa de nefritis recurrente en el aloinjerto ha sido menos del 4%. La mayoría de las recurrencias vistas en biopsias de vigilancia son subclínicas, mesangiales leves⁵².

2.1.8 Enfermedad renal terminal y LES

El desarrollo de la enfermedad renal en etapa terminal relacionada con el lupus (ESRD) confiere las tasas de mortalidad más altas entre los individuos con lupus. La ESRD relacionada con el lupus también se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad en comparación con ESRD sin lupus⁵³.

La ESRD se asocia con alteraciones complejas de la inmunidad innata y adaptativa que contribuyen a una aterosclerosis acelerada y una mayor susceptibilidad a infecciones. Por un lado, la ESRD se asocia con una mayor activación de los macrófagos, un aumento del estrés oxidativo y una regulación positiva de las citocinas inflamatorias. Por otro lado, hay una función disminuida de monocitos y neutrófilos e inmunodeficiencia

causada por el agotamiento de las células dendríticas, las células B y las células T⁵³.

2.1.9 Condiciones especiales

Embarazo

El embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y compromiso renal debe retrasarse hasta que se haya logrado la remisión completa. Los datos sugieren que el embarazo durante la NL activa da como resultado un riesgo significativamente mayor de pérdida fetal y provoca un empeoramiento de la función renal, por lo que es importante que los pacientes reciban asesoramiento sobre la prevención del embarazo hasta que estén en remisión⁵⁴.

Los pacientes con NL que están siendo tratados con micofenolato mofetilo deben cambiarse a azatioprina antes del embarazo. Si los pacientes permanecen en remisión durante al menos 3 meses con azatioprina, se puede continuar con el embarazo. Los pacientes deben ser controlados durante el embarazo por un obstetra de alto riesgo⁵⁵.

Además, las mujeres que tienen anticuerpos contra Ro / SSA y / o La / SSB deben someterse a un control fetal para evitar el bloqueo cardíaco, ya que esto afecta al 2% de las madres primigrávidas con estos anticuerpos. Los pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina deben recibir una dosis baja de aspirina durante el embarazo. La hidroxicloroquina debe continuarse durante el embarazo para mejorar los resultados⁵⁶.

Niños

Los niños tienen una mayor sintomatología sistémica que los adultos. La participación del riñón se ve en una proporción significativa de

niños. El tratamiento de la nefritis lúpica se deriva principalmente de estudios en adultos ya que aún faltan datos sobre niños. La prednisolona y la ciclofosfamida son el pilar del tratamiento hasta ahora. Recientemente, fármacos como el micofenolato de mofetilo, la azatioprina y el rituximab también se utilizan en el tratamiento de la nefritis lúpica con resultados prometedores y sin efectos adversos significativos ⁵⁷.

Síndrome Antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en aproximadamente una cuarta parte de los embarazos de lupus. Se conoce que el Síndrome Antifosfolípido (SAF) asociado a Lupus es más común que el primario. Las dos principales manifestaciones clínicas de SAF son trombosis y complicaciones obstétricas. El diagnóstico de la nefropatía por el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APSN) se realiza si la microangiopatía trombótica implica ambas arteriolas y capilares glomerulares están presentes y de atrofia cortical focal o tubular⁵⁸.

2.2 ASPECTOS LEGALES

El artículo 32 de la Constitución de la República elaborada por la Asamblea del 20 de octubre de 2008 señala⁵⁹: “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

“El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud

reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”

De acuerdo a la Código Orgánico de la Salud, señala⁶⁰:

Artículo 3: “La Salud es el estado de completo bienestar, mental, físico y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas como son sus necesidades sanitarias, nutricionales, sociales y culturales. La salud debe ser entendida en una doble dimensión: como producto de los determinantes biológicos, económicos, sociales, políticos, culturales y ambientales; y, a la vez, como productor de condiciones que permiten el desarrollo integral a nivel individual y colectivo.

Artículo 4⁵⁹: “El derecho a la salud consiste en el acceso universal, permanente, oportuno y continuo a la atención de salud de manera integral e integrada, de acuerdo a la política establecida por la Autoridad Sanitaria Nacional, para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, la recuperación, la rehabilitación y los cuidados paliativos y de largo plazo.

Artículo 66(42): “La Autoridad Sanitaria Nacional promoverá, de manera progresiva que de acuerdo a la necesidad del país, se realice docencia e investigación en todos los niveles de atención de salud, además de las actividades asistenciales, en conjunto con las instituciones de educación superior que hayan sido evaluadas y acreditadas para tales fines por las autoridades correspondientes, en establecimientos públicos y privados.

Artículo 218⁶¹: “El Estado, a través de la Autoridad Sanitaria Nacional garantizará el acceso equitativo, efectivo y oportuno a

medicamentos y dispositivos médicos de calidad, seguros y eficaces, priorizando los intereses de la salud pública sobre los económicos y comerciales, especialmente en situaciones de emergencia sanitaria y desastres naturales o antrópicos.

Establecerá las políticas y normativas específicas que promuevan el acceso a medicamentos y dispositivos médicos y otras estrategias a favor del uso racional de medicamentos. Todas las instituciones públicas y privadas dentro del Sistema Nacional de Salud tienen la responsabilidad de promover el uso racional de medicamentos. Las y los profesionales de la salud autorizados a prescribir medicamentos deberán acatar la normativa emitida con el objetivo de precautelar el uso racional de medicamentos en el territorio nacional. El incumplimiento a lo dispuesto en este artículo será considerado falta grave”.

Artículo 281⁶⁰: “La Autoridad Sanitaria Nacional priorizará la investigación en coordinación con las autoridades competentes, de enfermedades que representen un riesgo epidemiológico para la población con el objetivo de caracterizarlas y controlarlas”.

CAPÍTULO III

3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 Tipo de investigación

Este trabajo de investigación es de tipo no experimental, observacional descriptivo, de corte transversal sobre las características y el comportamiento clínico de la nefritis lúpica, retrospectivo de enfoque cuantitativo.

3.1.2 Alcance

El alcance del trabajo de investigación es de tipo exploratorio, descriptivo y correlacional, por lo que se identificará y analizarán diversas variables relevantes para el estudio.

3.1.3 Lugar de investigación

Para la obtención de la información, se revisaron las historias clínicas de los pacientes que acuden al servicio de Nefrología del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, del sistema AS 400, de la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, ubicado en la Avenida 25 de julio.

3.1.4 Período de la investigación

El trabajo de investigación se realizará en el período de enero del 2017 hasta mayo del 2018.

3.1.5 Operalización de variables

Nombre		Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumento de Medición	Estadística
Demográficas	Sexo	Caracteres sexuales secundarios	1. Hombre 2. Mujer	Pacientes con NL con distintos caracteres sexuales secundarios	Cuantitativa/ Nominal	Historia clínica	• Frecuencia y porcentaje
	Edad	Años cumplidos al momento de la consulta	a. < 20 años b. 21 a 30 años c. 31 a 40 años d. 41 a 50 años e. 51 - 60 años f. > 60 años	Pacientes con NL de distintos grupos etarios	Cuantitativa/ Intervalo	Historia clínica	• Frecuencia y porcentaje
Clasificación histopatológica de la Nefritis lúpica de la Sociedad internacional de nefrología y la sociedad de patología renal (ISN/RPS)		Clasificación de las lesiones histológicas presentes en el riñón para así conocer severidad y pronóstico.	a. Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima b. Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial c. Clase III: Nefritis lúpica focal d. Clase IV: Nefritis lúpica difusa e. Clase V: Nefritis lúpica membranosa f. Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante	Pacientes con NL clasificados de acuerdo a los cambios histológicos vistos en la microscopia óptica del tejido renal.	Cuantitativa/ Ordinal	Historia clínica	• Frecuencia y porcentaje
Hipertensión arterial		Aumento de la presión sanguínea	a. Normal: < 130/80mmHg b. Aumentada: > 130/80 mmHg	Pacientes con NL que presenten HTA	Cuantitativa/ Nominal	Historia clínica	• Frecuencia y porcentaje
Proteinuria en 24 horas		Análisis de orina que mide la cantidad de proteínas excretadas en un período de 24 horas	c. Normal: < 150 mg/24h d. Aumentada: > 150 mg/24h	Pacientes que presenten proteinuria > 150mg/24h	Cuantitativa/ Nominal	Exámenes de laboratorio	Frecuencia y porcentaje
Hematuria		Presencia de hematíes en la orina	a. Si b. No	Pacientes con NL y hematuria	Cualitativa/ Nominal	Exámenes de laboratorio	• Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado
Niveles de creatinina		Niveles séricos de creatinina	e. Normal: < 1.1 mg/dL f. Aumentada: > 1.1 mg/dL	Pacientes con NL con distintos niveles de creatinina sérica	Cuantitativa/ Intervalo	Exámenes de laboratorio	• Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado
Tasa de filtración		Volumen de fluido	a. Disminuida: < 90 mL/min/1.73	Pacientes con NL y	Cuantitativa/	Fórmula	• Media y

glomerular	filtrado por el riñón	m ² b. Aumentada: > 90 mL/min/1.73 m ²	tasa de filtrado glomerular	continua	CKD-EPI	desviación estándar
Clasificación de la ERC según la TFG	Clasificación de la enfermedad renal crónica de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular en mL/min/1.73 m ²	a. Estadio 1: > 90 mL/min/1.73 m ² b. Estadio 2: 60 - 89 mL/min/1.73 m ² c. Estadio 3a; 45 - 59 mL/min/1.73 m ² d. Estadio 3b; 30 - 44 mL/min/1.73 m ² e. Estadio 4: 15 - 29 mL/min/1.73 m ² f. Estadio 5: < 15 mL/min/1.73 m ²	Pacientes con NL y diferentes estadios de ERC según la TFG	Cualitativa/ordinal	TFG obtenida con CKD-EPI	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado
Hemoglobina	Hemoproteína de la sangre que transporta el O ₂ , desde los órganos respiratorios hasta los tejidos	a. Normal b. Bajo	Pacientes con NL y niveles de hemoglobina en mg/dL	Cuantitativa/continua	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Media y desviación estándar
Hematocrito	Porcentaje de hematíes en el volumen total de una muestra de sangre	a. Normal b. Bajo	Pacientes con NL y porcentajes de hematocrito	Cuantitativa/continua	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Media y desviación estándar
Anemia	Niveles de hemoglobina y hematocrito bajos ajustados para sexo y edad	c. Presencia: hemoglobina y hematocrito bajos d. Ausencia: hemoglobina y hematocrito normales	Pacientes con NL y presencia o ausencia de anemia	Cualitativa/nominal	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado
Urea	producto del desecho del metabolismo proteico que evalúa función renal	e. Normal: 10-40 mg f. Alterada: > 100mg	Pacientes con NL y niveles de urea	Cuantitativa/intervalo	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado

Anticuerpos Anti DNA(ds)	Anticuerpo marcador para el diagnóstico y seguimiento actividad lúpica	a. Positivo: $\geq 1:10$ diluciones b. Negativo: $< 1:10$ diluciones	Presencia de títulos altos o bajos de anti DNA(ds)	Cuantitativa/ Nominal	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado
Complemento	Análisis de sangre que mide la actividad de ciertas proteínas en la porción líquida del suero y de la respuesta inmunológica	a. Alto b. Bajo	Pacientes con NL y sus niveles de complemento	Cuantitativa/ continua	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Media y desviación estándar
Hipocomplementemia	Niveles bajos de complemento	a. Presencia b. Ausencia	Pacientes con NL y presencia o ausencia de hipocomplementemia	Cualitativa/ nominal	Exámenes de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y porcentaje • Chi cuadrado

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo estuvo conformado por 126 pacientes con diagnóstico de Lupus del servicio de Nefrología del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Se excluyó 20 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión. La población estudiada fue conformada por 106 pacientes que acudieron al servicio de Nefrología.

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de Lupus eritematoso sistémico con compromiso renal
2. Datos clínicos completos en el sistema AS 400

Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 15 años
2. Pacientes embarazadas
3. Pacientes trasplantados
4. Otras patologías renales asociadas a Lupus
5. Pacientes con enfermedad reumatológica sobrepuesta (Overlap Syndrome).
6. Otras glomerulopatias presentes en LES.

3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

El análisis de las características clínicas histopatológicas y epidemiológicas de la nefritis lúpica en paciente con LES se basa en las variables previamente detalladas obtenidas de la historia clínica y exámenes de laboratorio de cada paciente las cuales fueron obtenidas con permiso previo del Hospital Dr Teodor Maldonado Carbo respetando la confidencialidad así como la identidad de los pacientes que se utilizó para obtener la población del estudio.

Con la información obtenida se realizó una base de datos en Excel 2016 y posteriormente se extrapólo al programa estadístico IBM SPSS 21 para el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes; y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, respectivamente). La comparación de proporciones entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba de Chi cuadrado, se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Los resultados relevantes se muestran mediante gráficos y tablas.

3.3.1 Recursos empleados

Humanos

- Autora de la tesis
- Tutor de la tesis
- Revisores encargados

Materiales

- Equipos y materiales de oficina (computadora, hojas de papel bond A4, bolígrafos, etc)

3.3.2 Presupuesto

MATERIALES	COSTO
Computadora	\$ 0.00
Hojas de impresión, insumos varios	\$35.00
Total	\$35.00

3.3.3 Cronograma

Actividades	2018									2019	
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene.	Sept.
Elaboración de la ficha técnica	■										
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis	■										
Elaboración de Anteproyecto		■									
Elaboración de marco teórico		■	■								
Entrega del Primer Borrador				■							
Aprobación y exposición del Anteproyecto				■							
Recolección de datos				■	■	■	■	■	■		
Procesamiento de Datos								■	■		
Análisis de resultados								■	■		
Conclusión de borrador final									■		
Entrega de borrador final										■	
Sustentación de tesis											■

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

En la realización del trabajo de investigación se respetaron los principios bioéticos de: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía. Debido a que este estudio es de tipo retrospectivo y observacional no se usó el consentimiento informado de los pacientes, sin embargo, se obtuvo la autorización de las autoridades hospitalarias de las áreas correspondientes para el acceso a las historias clínicas y recolección de datos de los pacientes durante el año 2017-2018.

CAPÍTULO IV

4.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el periodo de enero del 2017 y mayo del 2018 se identificó 106 pacientes que acudieron al servicio de Nefrología y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Las principales características de estos pacientes se observan en la Tabla 1.

Tabla 4.1. Características relevantes de los pacientes con nefritis lúpica

<i>n</i> = 106		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	93	87,7%
	Masculino	13	12,3%
Edad (años) (media ± DE)		39,64 ± 12,80	
Grupo etario	< 20	6	5,7%
	21 - 30	21	19,8%
	31 - 40	30	28,3%
	41 - 50	25	23,6%
	51 - 60	16	15,1%
	> 60	8	7,5%
PAS (mmHg)		119 ± 16	
PAD (mmHg)		73 ± 11	

Abreviaturas: PAS=presión arterial sistólica, PAD=presión arterial diastólica
 Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
 Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

De la población total, el 87,7% pertenecieron al sexo femenino y 12,3% al sexo masculino, con una razón de 7,15:1. La edad promedio fue de 39,64 ± 12,80 años, con el 51,9% correspondiente a la cuarta y quinta década de vida. La presión arterial sistólica media fue de 119 ± 16 mmHg, y la presión arterial diastólica media fue de 73 ± 11 mmHg.

Las características de laboratorio se muestran en la Tabla 2, expresadas como promedio ± desviación estándar.

Tabla 4.2. Características de laboratorio de los pacientes con nefritis lúpica

n = 106	Valores de referencia	Media \pm desviación estándar
Hemoglobina (mg/dL)	12 – 16	12,7 \pm 1,7
Hematocrito (%)	37 – 47	38,0 \pm 4,6
Urea (mg/dL)	12,6 – 42,6	25,6 \pm 10,0
Creatinina (mg/dL)	0,4 – 1,2	0,83 \pm 0,59
TFG (mL/min/1.73m ²) [†]	> 30	101,0 \pm 29,9
C3	79 – 152	88 \pm 29
C4	16 – 38	15 \pm 9

[†]Obtenido mediante la fórmula CKD-EPI (2009)⁶²

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

En el Gráfico 1, se observa las categorías de la TFG en ERC, siendo el estadio 1 el más frecuente (69,8%, TFG [$>$ 90 mL/min/1.73m²]).

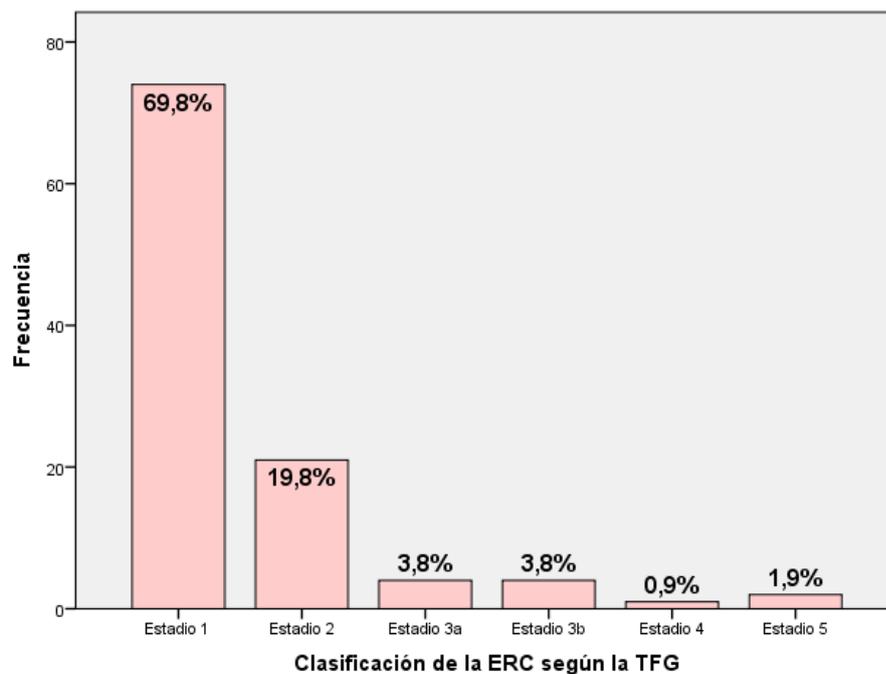


Gráfico 1. Frecuencia y porcentaje de la clasificación de la ERC según la TFG

Abreviaturas: ERC= enfermedad renal crónica, TFG= tasa de filtrado glomerular

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con nefritis lúpica fueron la anemia y la hipertensión (Tabla 3). Además, la hipocomplementemia fue una de las características más frecuente de estos pacientes.

Tabla 4.3. Características clínicas de los pacientes con nefritis lúpica

n = 106	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión	20	18,9%
Anemia	33	31,1%
Proteinuria	11	10,4%
Hematuria	6	5,7%
Hipocomplementemia	65	61,3%

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

En cuanto a la clasificación de la nefritis lúpica según la ISN/RPS, la clase III fue la más frecuente (56,6%) entre los pacientes seleccionados, en contraste con la clase V la menos frecuente (0,9%) (Gráfico 2).

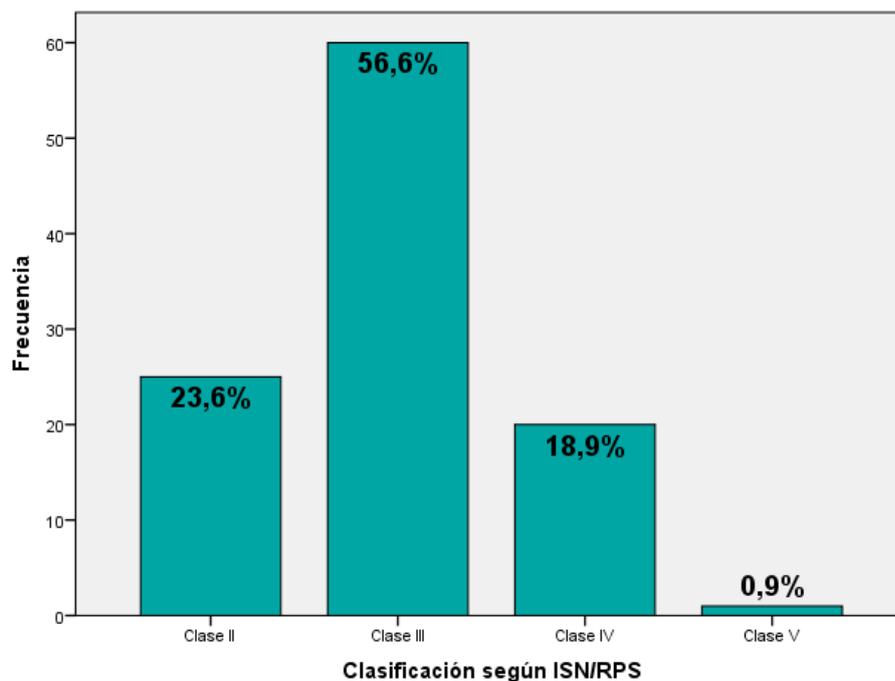


Gráfico 2. Frecuencia y porcentaje de la nefritis lúpica según la clasificación de la ISN/RPS

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
 Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

La distribución de las características demográficas en función de la clasificación según la ISN/RPS se muestra en la Tabla 4. Se observa que la clase II es más prevalente en el grupo etario entre 21 y 30 años de edad (32%), en contraste con la clase III y IV que presenta mayor prevalencia en el grupo etario entre 31 y 40 años de edad.

Tabla 4.4 Diferencia de la distribución entre las características demográficas en función de la clasificación según la ISN/RPS

		ISN-RPS				Valor p
		Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	
Sexo <i>n (%)</i>	Femenino	21 (84)	53 (88,3)	18 (90)	1 (100)	0,901
	Masculino	4 (16)	7 (11,7)	2 (10)	0 (0)	
Grupo etario <i>n (%)</i>	< 20	1 (4)	3 (5)	2 (10)	0 (0)	0,624
	21 - 30	8 (32)	12 (20)	1 (5)	0 (0)	
	31 - 40	6 (24)	17 (28,3)	7 (35)	0 (0)	
	41 - 50	7 (28)	13 (21,7)	4 (20)	1 (100)	
	51 - 60	1 (4)	10 (16,7)	5 (25)	0 (0)	
	> 60	2 (8)	5 (8,3)	1 (5)	0 (0)	

†Se señalan valores p significativos (<0,05)

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
 Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

En el Gráfico 3, se muestra una línea de tendencia de la media de presión arterial sistólica y diastólica según la clasificación de la ISN/RPS, que aumenta de manera proporcional.

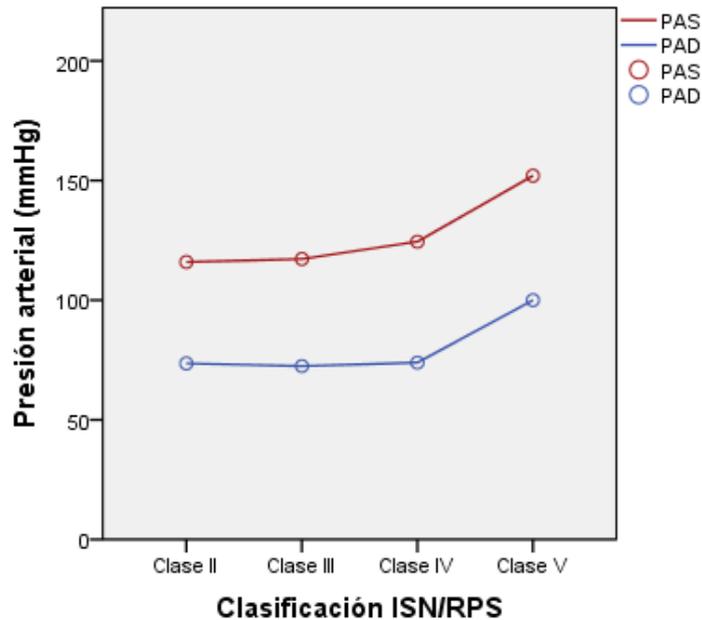


Gráfico 3. Línea de tendencia que muestra la media de presión arterial sistólica y diastólica según la clasificación de la ISN/RPS

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

En cuanto a la distribución de las características clínicas en función de la clasificación según la ISN/RPS, la hipertensión fue más prevalente en las clase V y IV en comparación con las clases II y III (valor $p = 0,010$). Además, la presencia de anemia fue mayor en la clase IV en comparación con la clase III y II (40% vs 30% vs 28%, respectivamente) (Tabla 5).

Tabla 4.5. Diferencia de la distribución entre las características clínicas en función de la clasificación según la ISN/RPS

	ISN/RPS				Valor p
	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	
Hipertensión <i>n</i> (%)	1 (4)	11 (18,3)	7 (35)	1 (100)	0,010 [†]
Anemia <i>n</i> (%)	7 (28)	18 (30)	8 (40)	0 (0)	0,721
Proteinuria <i>n</i> (%)	3 (12)	2 (3,3)	5 (25)	1 (100)	0,001 [†]
Hematuria <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (5)	2 (10)	1 (100)	0,000 [†]
Hipocomplementemia <i>n</i> (%)	18 (72)	33 (55)	14 (70)	0 (0)	0,218

[†]Se señalan valores p significativos ($<0,05$)

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

En cuanto a la prevalencia de hematuria, la frecuencia de este signo aumentaba a la par de la clase según la ISN/RPS (Tabla 5).

La Tabla 6 muestra la diferencia de distribución entre la clasificación de la ERC según la TFG en función de la clasificación de la ISN/RPS, en la cual se puede observar que la prevalencia del estadio 1 corresponde al 92% en pacientes con NL Clase II en contraste con el 45% de pacientes con NL clase IV. De igual manera, la prevalencia de estadios más avanzados aumenta a medida que lo hace la clasificación de la ISN/RPS. Esto no es válido para la clase V, en la cual solo se observa un paciente en estadio 1 (valor $p = 0,044$).

Tabla 4.6. Diferencia de la distribución entre las la clasificación de la ERC según la TFG en función de la clasificación según la ISN/RPS

		ISN/RPS				Valor p
		Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Clasificación de la ERC según la TFG	Estadio 1	23 (92)	41 (68,3)	9 (45)	1 (100)	0,044 [†]
	Estadio 2	2 (8)	15 (25)	4 (20)	0 (0)	
	Estadio 3a	0 (0)	2 (3,3)	2 (10)	0 (0)	
	Estadio 3b	0 (0)	2 (3,3)	2 (10)	0 (0)	
	Estadio 4	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	
	Estadio 5	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	

[†]Se señalan valores p significativos ($<0,05$)

Fuente: Departamento de Estadística – Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Elaborado por: Stephanie Dennisse Castillo Zambrano

4.2 DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se analizó las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con nefritis lúpica durante 17 meses.

En cuanto a esta serie de pacientes, la mayoría pertenecía al sexo femenino con una razón 7,15:1, sin que se encuentre una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a este parámetro. A pesar de que el LES generalmente afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres, los pacientes masculinos presentan la enfermedad de manera más severa. El estudio multiétnico de cohorte LUMINA que estudio 618 pacientes con LES, demostró mayor tendencia de lesión renal en hombres (63.5% versus 52.1%, $p = 0.085$)^{63,64}.

Otro estudio de cohorte más reciente realizado por Tan et al. en población americana, demostró que los hombres con NL tienen dos veces más riesgo de ERC y proteinuria > 3,5 g en comparación con las mujeres (8,4% versus 4,7%, OR 2,3 [1,2 – 4,5] IC 95%)⁶⁵.

La prevalencia de la NL en los grupos etarios de esta población tuvo una distribución unimodal que aumenta en la tercera y cuarta década de vida. A pesar de que la prevalencia de NL en menores a 20 años fue baja, un estudio prospectivo realizado por Kwon et al. en población coreana, demostró que los pacientes con LES que posteriormente desarrollaron LN durante el periodo de seguimiento eran significativamente más jóvenes (28.4 ± 9.7 años versus 40.8 ± 14.4 años, $p < 0.001$)⁶⁶. Sin embargo, según Hsu et al., la evolución a largo plazo de los pacientes con LN no difiere entre los grupos etarios⁶⁷.

Según un estudio poblacional realizado por Yu et al., la ERC es más común en pacientes con LES que en aquellos que no tienen la

enfermedad⁶⁸. A pesar de esto, la función renal de los pacientes seleccionados en este estudio es normal en el 69,8% (estadio 1). Un estudio retrospectivo en población americana realizado por Platinga et al., determinó una incidencia acumulada a 5 años de 5,2% de ERC en pacientes con LES⁶⁹ lo cual difiere con los hallazgos encontrado por Lin et al., que determinan un incidencia de 2,5% en pacientes diagnosticados con LES por primera vez⁷⁰.

En cuanto a la clasificación de acuerdo a la ISN/RPS, la clase II fue la más frecuente entre los pacientes de este estudio (56,6%), en contraste con el estudio realizado por Devadass et al en un hospital hindú de tercer nivel, en el cual fue más frecuente la clase IV (37,1%)⁷¹.

Un estudio realizado por Wakasugi et al., demostró una alta incidencia de NL clase III y IV en pacientes sin alteraciones de la función renal lo cual podría sugerir ausencia de correlación clínico patológica⁷². Sin embargo, en los pacientes seleccionados de este estudio

Más de un octavo de los pacientes con NL de esta muestra tuvieron hipertensión arterial (19%), una prevalencia mucho menor que la reportada en múltiples estudios que alcanzan cifras de hasta el 70%. De acuerdo al estudio realizado por Shaharir et al. en Malasia, el 53,1% de los pacientes eran hipertensos lo cual contrasta notablemente con los resultados de este estudio⁷³. Es importante mencionar que la prevalencia de hipertensión se correlaciona con la actividad de la LN y probablemente con la clasificación histopatológica, que en este estudio es insuficiente la cantidad de pacientes con clasificación de ISN/RPS clase IV y V; a pesar de esto, se puede observar tendencia a un mayor promedio de presión arterial sistólica y diastólica a medida que aumenta la clase ISN/RPS.

Además es importante mencionar que según un estudio de seguimiento de Park et al., la hipertensión es un factor de riesgo y factor

predictivo significativo de la progresión a ERC, así como una TFG disminuida⁷⁴.

CAPÍTULO V

5.1 CONCLUSIONES

Este trabajo de investigación permitió la descripción de las características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas de la nefritis lúpica en los pacientes que acuden al servicio de Nefrología del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el periodo de enero del 2017 a mayo del 2018.

La serie de pacientes seleccionados fueron en su mayoría de sexo femenino, de la tercera y cuarta década de vida, con TFG normal o elevada que corresponde al estadio 1 de la clasificación de ERC. Las principales manifestaciones fueron la hematuria, proteinuria e hipertensión

La clase de NL más frecuente según la clasificación de la ISN/RPS fue la clase II.

Se encontró una relación estadísticamente significativa de las diferencias de la distribución entre la presencia de hipertensión, proteinuria y hematuria con la clases establecidas por la ISN/RPS.

Estas conclusiones nos permiten responder las preguntas de investigación planteadas previamente.

5.2 RECOMENDACIONES

- Aumentar la población del estudio a través del reclutamiento de pacientes de otras regiones del país como afrodescendientes e indígenas para describir posibles diferencias étnicas en la NL
- Realizar un estudio prospectivo a largo plazo para evaluar la progresión de la ERC en pacientes con NL

- Evaluar las minorías afectadas por LES (p. ej. pacientes de sexo masculino) para identificar el comportamiento de la NL en estos pacientes de la población ecuatoriana
- Profundizar los datos epidemiológicos y de tratamiento del LES y NL en la guía de práctica clínica de LES del Ministerio de Salud Pública

Referencias

1. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review. *J Autoimmun.* el 1 de mayo de 2016;69:1–11.
2. Satish S, Deka P, Shetty MS. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system. *J Lab Physicians.* 2017;9(3):149–55.
3. Baqui MN, Akhter S, Kabir E, Islam MS. A clinicopathological study on lupus nephritis; experience of 34 cases from Bangladesh. *J Nephro pharmacology.* el 22 de julio de 2015;5(1):19–23.
4. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. el 7 de marzo de 2016 [citado el 23 de julio de 2018];95(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782862/>
5. Flores P, Abdel N, Abraham S, Virgilia M, Castellanos R, Eugenio F. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano. *Rev Colomb Reumatol.* :80–90.
6. C ARA, García R, Aroca G, Acosta J. Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe colombiano durante los años 2012 a 2013. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. el 12 de abril de 2014 [citado el 16 de abril de 2018];1(0). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/164>
7. Fortuna G, Brennan MT. Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations, and Management. *Dent Clin.* el 1 de octubre de 2013;57(4):631–55.
8. Feldman Candace H., Hiraki Linda T., Liu Jun, Fischer Michael A., Solomon Daniel H., Alarcón Graciela S., et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum.* el 30 de noviembre de 2012;65(3):753–63.
9. Maroz N, Segal MS. Lupus Nephritis and End-stage Kidney Disease. *Am J Med Sci.* el 1 de octubre de 2013;346(4):319–23.

10. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* el 7 de noviembre de 2016;CJN.05780616.
11. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* agosto de 2012;27(8):3248–54.
12. Jolly M, Toloza S, Goker B, Clarke AE, Navarra SV, Wallace D, et al. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. *Lupus.* febrero de 2018;27(2):257–64.
13. Furst DE, Clarke A, Fernandes AW, Bancroft T, Gajria K, Greth W, et al. Medical costs and healthcare resource use in patients with lupus nephritis and neuropsychiatric lupus in an insured population. *J Med Econ.* el 1 de abril de 2013;16(4):500–9.
14. Tektonidou Maria G., Dasgupta Abhijit, Ward Michael M. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971–2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* el 26 de mayo de 2016;68(6):1432–41.
15. Líneas de Investigación | Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI- Dr. Leopoldo Izquieta Pérez [Internet]. [citado el 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/lineas-de-investigacion/>
16. Sterner RM, Hartono SP, Grande JP. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Clin Cell Immunol* [Internet]. abril de 2014 [citado el 9 de abril de 2018];5(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131745/>
17. Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol.* marzo de 2015;47(3):513–20.
18. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* junio de 2012;64(6):797–808.
19. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* julio de 2017;37(7):1089–99.
20. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol.* enero de 2015;11(1):46–61.
21. Stratta P, Mesiano P, Campo A, Grill A, Ferrero S, Santi S, et al. Life expectancy of women with lupus nephritis now approaches that of the

- general population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. diciembre de 2009;22(4):1135–41.
22. Lech M, Anders H-J. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. el 8 de agosto de 2013;ASN.2013010026.
 23. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. junio de 2015;11(6):329–41.
 24. Nefropatía Lúpica [Internet]. [citado el 9 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-lupica-164>
 25. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. abril de 2018;93(4):789–96.
 26. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. el 8 de mayo de 2017;12(5):734–43.
 27. Sigdel MR, Shab DS, Raut KB. Lupus Nephritis: A comprehensive review. *J Inst Med*. el 12 de octubre de 2013;35(1):58–70.
 28. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmun Rev*. diciembre de 2012;12(2):174–94.
 29. Okpechi IG, Gcelu A, Ameh OI. Lupus nephritis: A simplified approach to diagnosis and treatment in South Africa. *S Afr Med J*. el 29 de octubre de 2015;105(12):1071–4.
 30. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol*. septiembre de 2015;35(5):465–77.
 31. Pakozdi A, Pyne D, Sheaff M, Rajakariar R. Utility of a repeat renal biopsy in lupus nephritis: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. el 1 de marzo de 2018;33(3):507–13.
 32. Haładyj E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia*. 2016;54(2):61–6.
 33. Piñeiro GJ, Arrizabalaga P, Solé M, Abellana RM, Espinosa G, Cervera R. Repeated Renal Biopsy - A Predictive Tool to Assess the

- Probability of Renal Flare in Lupus Nephritis. *Am J Nephrol*. 2016;44(6):439–46.
34. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol*. diciembre de 2017;185:10–20.
 35. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado el 21 de julio de 2018];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00475/full>
 36. Wolf BJ, Spainhour JC, Arthur JM, Janech MG, Petri M, Oates JC. Development of Biomarker Models to Predict Outcomes in Lupus Nephritis: BIOMARKER MODELS OF LUPUS NEPHRITIS OUTCOMES. *Arthritis Rheumatol*. agosto de 2016;68(8):1955–63.
 37. Pacheco L. Biomarcadores en fluidos biológicos y su potencial uso como indicadores de nefritis lúpica en individuos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Nefrol*. el 15 de mayo de 2014;1:39–47.
 38. Aziz F, Chaudhary K. Lupus Nephritis: A Treatment Update. *Curr Clin Pharmacol*. el 3 de abril de 2018;
 39. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. 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.). *Nefrol Madr*. 2012;32:1–35.
 40. Rovin BH, Parikh SV. Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. abril de 2014;63(4):677–90.
 41. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. septiembre de 2014;26(5):502–9.
 42. Yang T-H, Wu T-H, Chang Y-L, Liao H-T, Hsu C-C, Tsai C-Y, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. abril de 2018;89(4):277–85.
 43. Mok CC. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1353–64.
 44. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res*. febrero de 2017;145(2):167–78.

45. Frieri M, Heuser W, Bliss J. Efficacy of novel monoclonal antibody belimumab in the treatment of lupus nephritis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(2):71–6.
46. Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab in Lupus Nephritis: A Non-systematic Review. *Reumatol Clínica Engl Ed.* julio de 2016;12(4):210–5.
47. Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S-L, et al. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis Rheumatol.* 66(2):379–89.
48. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* el 3 de julio de 2017;13(8):483–95.
49. Suzuki T, Matsumura R, Kitamura H, Shibagaki Y. Rapid and Complete Remission of Class IV Lupus Nephritis with Massive Wire Loop Lesions. *Case Rep Nephrol Dial.* el 22 de marzo de 2018;8(1):56–61.
50. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* septiembre de 2017;70(3):324–36.
51. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* el 6 de enero de 2015;162(1):18.
52. Horta-Baas G, Camargo-Coronel A, Miranda-Hernández DG, González-Parra LG, Romero-Figueroa M del S, Pérez-Cristóbal M. Trasplante renal en lupus eritematoso sistémico: comparación de la supervivencia del injerto con otras causas de enfermedad renal terminal. *Reumatol Clínica [Internet].* agosto de 2017 [citado el 23 de julio de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17301821>
53. Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, Broder A. Improving Outcomes in Patients with Lupus and End Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2013;26(5):590–6.
54. Schober FP, Dooley MA. Management of Lupus Nephritis. *Curr Treat Options Rheumatol.* el 1 de septiembre de 2016;2(3):225–38.
55. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):347–53.

56. Fredi M, Gregorini G, Zatti S, Lojaco A, Tincani A. Identifying and managing lupus nephritis during pregnancy. *Expert Opin Orphan Drugs*. el 2 de octubre de 2016;4(10):1021–31.
57. Thakur N, Rai N, Batra P. Pediatric Lupus Nephritis-Review of Literature [Internet]. 2017 [citado el 22 de julio de 2018]. Disponible en: <https://sci-hub.tw/https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/crr/2017/00000013/00000001/art00006#Refs>
58. Moutsopoulos HM, Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG. Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease. En: *Rheumatology in Questions* [Internet]. Springer, Cham; 2018 [citado el 22 de julio de 2018]. p. 59–70. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-71604-6_4
59. Ecuador: Constitución de la Republica del Ecuador 2008 [Internet]. [citado el 26 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.wipo.int/wipolex/es/text.jsp?file_id=195600#LinkTarget_15074
60. Código Orgánico de la Salud [Internet]. 2016 [citado el 26 de junio de 2017]. Disponible en: <http://ppless.asambleanacional.gob.ec/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/701b24fd-e501-4f01-84ae-d89028467b1d/Proyecto%20de%20Ley%20C%F3digo%20Org%E1nico%20de%20Salud%20Tr.%20243376.pdf>
61. Ecuador: Organic Law on Health [Internet]. [citado el 23 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.wipo.int/wipolex/en/details.jsp?id=1229>
62. GFR Calculator [Internet]. National Kidney Foundation. [citado el 13 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator
63. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. febrero de 2007;56(2):622–30.
64. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:604892.
65. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol*. abril de 2012;39(4):759–69.

66. Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):462–6.
67. Hsu C-Y, Chiu W-C, Yang T-S, Chen C-J, Chen Y-C, Lai H-M, et al. Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Lupus.* octubre de 2011;20(11):1135–41.
68. Yu K-H, Kuo C-F, Chou I-J, Chiou M-J, See L-C. Risk of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study. *Int J Rheum Dis.* noviembre de 2016;19(11):1175–82.
69. Plantinga L, Lim SS, Patzer R, McClellan W, Kramer M, Klein M, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease among Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Patients: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Care Res.* marzo de 2016;68(3):357–65.
70. Lin W-H, Guo C-Y, Wang W-M, Yang D-C, Kuo T-H, Liu M-F, et al. Incidence of progression from newly diagnosed systemic lupus erythematosus to end stage renal disease and all-cause mortality: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* diciembre de 2013;16(6):747–53.
71. Devadass CW, Mysorekar VV, Eshwarappa M, Mekala L, Siddaiah MG, Channabasappa KG. Clinical features and histological patterns of lupus nephritis in a single center of South India. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* diciembre de 2016;27(6):1224–30.
72. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol.* enero de 2012;39(1):79–85.
73. Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, Mohd Said MS, Gafor HA. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. *Clin Rheumatol.* enero de 2015;34(1):93–7.
74. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus.* octubre de 2017;26(11):1139–48.