



**Medición de la Respuesta a la
Inducción y Mortalidad en 414
pacientes con Nefritis Lúpica en la
Región Caribe Colombiana**

William Arturo Peña Vargas

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Nefrología
Barraquilla (Atl), Colombia
2021

Medición de la Respuesta a la Inducción y Mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

William Arturo Peña Vargas

Informe Final de Ejercicio de Investigación en la Especialidad Médica:
Nefrología

Tutor Disciplinar:

Gustavo J. Aroca Martínez

MD | Spc Medicina Interna | Nefrología | PhD Inv & Doc

Carlos Guido Musso

MD | Spc Medicina Interna | Nefrología | PhD Medicina

Tutor Metodológico:

Henry J. González-Torres

Bio | Spc App Stat | MSc Bio (GenPop) | DrSc. (C) BioMed

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Nefrología
Barraquilla (Atl), Colombia
2021

Dedicatoria

A Antonella, luz de mi vida, te amo hija.

Agradecimientos

Es mi deseo poder agradecerle principalmente a Jehová Dios, que in me dio la fortaleza para poder culminar exitosamente este logro en mi vida y más en las condiciones tan atípicas de 2020, razón por la cual estoy infinitamente agradecido.

A la Universidad Simón Bolívar quien me permitió formarme como Nefrólogo, uno de los sueños que siempre tuve desde que inicié en la hermosa carrera como lo es la medicina.

A la Clínica de la Costa, centro base de formación, muchas gracias por brindarme toda su capacidad instalada para el desarrollo del programa de Nefrología, sin su apoyo, nuestra formación no fuere de tanta excelencia.

Al Dr Gustavo J. Aroca Martínez, profe mis respetos y admiración, mi ejemplo en la vida académica, me es un honor poder ser su colega Nefrólogo. Esperando algún día llegar a ser como usted.

Al Dr Musso, ejemplo a seguir, un académico incuestionable. Quizás las palabras para describir lo excelente profesional que las palabras se quedan cortas para describir el honor de ser su estudiante.

Al prof. Henry J. Gonzalez Torres, al cual considero un amigo, gracias por el apoyo durante estos dos años, gracias al *propensity score*, que nos permitió conocernos.

A todo el equipo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Simón Bolívar que me ayudaron con todos los requerimientos.

A todos muchas gracias.

Resumen

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento de inducción con dos esquemas de tratamiento uno con Mofetil Micofenolato (MMF) y otro con Ciclofosfamida (CFM) y la mortalidad en una serie de casos con NL en la región del Caribe colombiano.

Método: Se realizó un estudio analítico con 414 pacientes con diagnóstico de NL clases III, IV y V confirmado por biopsia y tratados entre los años 2008-2020. Se evaluó la disminución de la Creatinina Serica (CrSr) y Proteinuria en 24 hrs (Prot24hrs), respuesta a tratamiento de inducción a la remisión (parcial o completa), así como la mortalidad y sus causas en los dos esquemas de tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 414 pacientes, de los cuales el 87% eran mujeres. La edad promedio fue de 37 ± 13 años. 324 fueron tratados con MMF y 90 CFM. La clase histológica predominante fue la clase IV (668.2%). La prot24hrs mostró una disminución en ambos esquemas, la Clase IV tratada con MMF mostró una disminución significativa (p: 0.0019). La CFM disminuyó significativamente la CrSr (p: 0.0025), especialmente en las Clases III (p: 0.0038) y IV (p: 0.0012); el MMF no disminuyó significativamente para este parámetro a excepción de la Clase V (0.0046). No hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta (remisión parcial o completa) entre esquemas, ni en la mortalidad o sus causas (p: 0.4215).

Conclusiones: Ambos esquemas pueden utilizarse para la inducción en los pacientes con NL, tienen perfiles de efectividad y seguridad similares. La alta mortalidad por causas infecciosas indica la necesidad de realizar un mayor control sobre los pacientes y en la educación para la prevención de esta causa.

Palabras Clave: Nefritis Lúpica; Inducción; Biopsia Renal; Micofenolato; Ciclofosfamida; Mortalidad.

Abstract

Objective: To evaluate the response to induction treatment with two treatment regimens, one with Mycophenolate Mofetil (MMF) and the other with Cyclophosphamide (CFM) and mortality in a series of cases with LN in the Colombian Caribbean region.

Method: An analytical study was carried out with 414 patients with a diagnosis of LN classes III, IV and V confirmed by biopsy and treated between the years 2008-2020. The decrease in Serum Creatinine (CrSr) and Proteinuria in 24 hrs (Prot24hrs), response to remission induction treatment (partial or complete), as well as mortality and its causes in the two treatment schedules were evaluated.

Results: 414 patients were evaluated, of which 87% were women. The mean age was 37 ± 13 years. 324 were treated with MMF and 90 CFM. The predominant histological class was class IV (668.2%). Prot24hrs showed a decrease in both regimens, Class IV treated with MMF showed a significant decrease ($p: 0.0019$). The CFM significantly decreased the CrSr ($p: 0.0025$), especially in Classes III ($p: 0.0038$) and IV ($p: 0.0012$); the MMF did not decrease significantly for this parameter except for Class V (0.0046). There were no significant differences in response (partial or complete remission) between regimens, nor in mortality or its causes ($p: 0.4215$).

Conclusions: Both schemes can be used for induction in patients with LN, they have similar effectiveness and safety profiles. The high mortality from infectious causes indicates the need for greater control over patients and in education for the prevention of this cause.

Keywords: Lupus Nephritis; Induction; Renal Biopsy; Mycophenolate; Cyclophosphamide; Mortality.

Contenido

	Pág.
Introducción	13
2. Planteamiento de Problema	16
3. Justificación	18
4. Objetivos	20
4.1. Objetivo General	20
4.2. Objetivos específicos	20
5. Marco Teórico	21
5.1. Generalidades del Lupus Eritematoso Sistémico (LES).....	21
5.1.1. Manifestaciones Clínicas	23
5.1.2. Complicaciones más Frecuentes	38
5.2. Nefritis Lúpica (NL).....	40
5.2.1. Epidemiología de la NL.....	41
5.2.2. Morbi-Mortalidad de la NL.....	43
5.2.3. Complicaciones de la NL	43
5.2.4. Tratamiento de la NL	44
5.2.5. Micofenolato.....	46
5.2.6. Ciclofosfamida	47
6. Diseño Metodológico	49
4.1. Tipo de Estudio	49

4.2. Área de Estudio.....	49
4.3. Población y Muestra.....	50
4.3.1. Criterios de inclusión:.....	50
4.4. Instrumento de Captura de Datos	50
4.5. Fase de Análisis de Datos.....	50
7. Resultados.....	52
8. Referencias.....	71

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 1 Distribución por sexo y por edad.....	58
Ilustración 2 Causas de Muerte de los pacientes durante la fase de Inducción a la Remisión	62

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1 Distribución por Grupo Etéreo por Sexo de acuerdo con Terapia de Inducción	58
Tabla 2 Esquema de Inducción a la Remisión utilizado por sexo.....	59
Tabla 3 Esquema de Inducción a la Remisión por Clase Histopatológica.....	59
Tabla 4 Comportamiento de la CrSr de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión	59
Tabla 5 Comportamiento de la CrSr de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión.	60
Tabla 6 Respuesta de acuerdo con esquema de inducción a la remisión.....	61
Tabla 7 Mortalidad de acuerdo con el esquema de tratamiento para la Inducción a la Remisión.....	61

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos que conducen a una inflamación sistémica crónica que puede afectar a múltiples órganos principales. Un contribuyente significativo a la morbilidad y mortalidad en pacientes con LES es la enfermedad renal conocida como nefritis lúpica (NL) [1,2], que tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas y patológicas que conducen a diferentes pronósticos en estos pacientes [3]. Afecta al 40-70% de los pacientes con LES, con una incidencia exacta que depende de factores como la raza, la edad y el sexo [4].

En los Estados Unidos aproximadamente el 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis lúpica en el momento del diagnóstico y entre el 50-60% desarrollan nefritis durante los siguientes 10 años después del diagnóstico [5], en la población asiática la incidencia de NL es 55%, en africanos 51%, en hispanos 43% y en caucásicos 14% [6]. En Colombia, en un estudio realizado en Medellín, se encontró una incidencia de NL en el 77% de los pacientes durante el primer año de evolución del LES y en la región del Caribe se ha encontrado un rango de incidencia entre 50 y 55% en algún momento de la evolución de la enfermedad [7]. En general, la supervivencia de los pacientes con LES es del 95% a los 5 años después del diagnóstico, estas cifras se reducen significativamente una vez que se establece el NL, alcanzando el 88% a los 10 años e incluso menor en los pacientes afroamericanos [8].

La manifestación clínica más frecuente en el paciente con nefritis lúpica es la proteinuria que se presenta en casi el 100% de los pacientes, el 50% de los casos ocurre en rango no nefrótico y el otro 50% asociado a síndrome nefrótico establecido. Otras manifestaciones frecuentes son hematuria microscópica (80%), anomalía tubular (70%) e insuficiencia renal (60%). La hipertensión arterial y los cilindros hemáticos se producen en el 30% de los pacientes. La insuficiencia renal rápidamente progresiva ocurre en menos del 15% de los pacientes y menos del 5% presenta hematuria macroscópica [9].

El diagnóstico confirmatorio de NL se realiza mediante biopsia. Siguiendo la clasificación de 2003 de la Sociedad Internacional de Nefrología/Patología Renal (ISN/RPS) dividida en seis clases. Habitualmente, las clases I y II del ISN/RNP son asintomáticas clínicamente y no requieren tratamiento, y si existen hallazgos clínicos sería necesaria una nueva biopsia para descartar otros procesos o una evolución hacia otra clase. Los esquemas propuestos a continuación tienen evidencia y apoyo para las clases III, IV y V. La clase VI por definición corresponde a la categoría G5 de la clasificación KDIGO para ERC, lo que significa que el tratamiento inmunosupresor no está justificado por ser una condición irreversible [10].

En cuanto al tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica, los principales objetivos son mejorar la función renal, disminuir la proteinuria, corregir los marcadores inmunológicos y prevenir o reducir el daño orgánico acumulativo [11]. Sin embargo, aún quedan ciertas necesidades insatisfechas ya que la inducción terapéutica en pacientes con NL se caracteriza por una remisión lenta, además, los pacientes están expuestos a sustancias tóxicas y solo el 25% de los pacientes logra una respuesta renal completa [1].

El tratamiento actual consta de dos fases: una fase de inducción inicial y una fase de mantenimiento, típicamente se han usado esteroides en combinación con uno de dos agentes inmunosupresores para la inducción terapéutica: ciclofosfamida (CFM) o micofenolato de mofetilo (MMF). Usar CFM en uno de los dos regímenes propuestos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que sugiere pulsos intravenosos mensuales de 0.5-1 gr/m² durante 6 meses o el ensayo de nefritis por Euro lupus (ELNT) que propone pulsos intravenosos de 500 mg cada uno dos semanas para seis dosis y MMF en dosis de 2 gr / día durante 6 meses. Seguida de la fase de mantenimiento con azatioprina o MMF [12].

Por otro lado, existe evidencia que sugiere variabilidad en la respuesta al tratamiento según el grupo étnico y el área geográfica a la que pertenece determinado paciente, por ejemplo, un estudio realizado en población taiwanesa mostró mejores resultados a dosis más bajas de MMF y otro estudio realizado mostró que los afroamericanos y los hispanos con NL tienen menos respuesta a la inducción realizada con CFM intravenoso [5].

Teniendo en cuenta la mezcla racial inherente a la región del Caribe colombiano [7] es necesario determinar qué agente inmunomodulador genera la mejor respuesta al realizar inducción terapéutica en pacientes con NL que acuden a la Clínica de la Costa, Colombia, Barranquilla con el propósito de tener mejores resultados en cuanto a remisión de la enfermedad.

2. Planteamiento de Problema

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es la patología reumatológica, autoinmunitaria y multisistémica con mayor complejidad, morbimortalidad y heterogeneidad en su desarrollo clínico y pronóstico [1]. Se caracteriza por una insuficiente tolerancia a antígenos intrínsecos y formación de autoanticuerpos causando deterioro y formación de depósitos en el tejido. La relevancia de esta enfermedad en los últimos años se direcciona hacia el aumento de casos a nivel mundial conllevándola a ser una patología frecuente, adicionalmente, la fisiopatología despierta gran interés debido a las múltiples vías que toma para desencadenarse, lo que implica mayor responsabilidad al momento de seleccionar terapéuticas dirigidas para el control de la enfermedad [2,3].

Cabe destacar ciertos factores influyentes en la progresión del LES y sus complicaciones además del sexo femenino. La edad fértil, la raza negra, latinoamericana y asiática suelen ser más predisponentes al desarrollo de ésta además de presentarse con mayor agresividad [4]. Por otro lado, uno de los mayores retos a los que se ha enfrentado la industria médica es la decisión farmacológica conforme al tratamiento de inducción en el paciente que ha desencadenado complicaciones secundarias al lupus, como la Nefritis Lúpica (NL) dado que las manifestaciones renales en este tipo de pacientes se consideran un importante predictor de morbimortalidad [5]. A través del tiempo se han establecido como principal manejo el uso de inmunosupresores (micofenolato, ciclofosfamida) y esteroides (prednisona, prednisolona) como tratamiento de inducción y

mantenimiento con el objetivo de alcanzar una remisión completa de la función renal al término de 12 meses aunque solo del 30 al 40% de los pacientes la obtienen [6].

Alrededor del 50% de los pacientes con lupus desarrollan NL generalmente a los 5 años posterior al diagnóstico disminuyendo significativamente la tasa de supervivencia a largo plazo en comparación con los pacientes que no desarrollan la nefritis lúpica. Por tanto, alcanzar una remisión de ésta aumenta la expectativa de vida en un 95% en 10 años [7,8]. Algunos pacientes no logran una remisión completa, lo que motiva a crear divergencias respecto al tratamiento de la NL. Se ha demostrado en algunos estudios que el Micofenolato Mofetil (MMF) sugiere una mejor remisión de las manifestaciones renales que la Ciclofosfamida (CF), incluso con menores efectos secundarios de acuerdo con la clasificación histopatológica en que se encuentre la NL [9,10].

En vista de ello, se hace necesario evaluar cuál de los dos esquemas de tratamiento para la inducción genera la mejor respuesta con el propósito de tener mejores resultados en cuanto a remisión de la enfermedad.

3. Justificación

En Colombia, a través del Sistema Integral de Información de la protección social (SISPRO) y el Registro Individual de Prestación de Servicios (RIPS) se ha permitido tasar la epidemiología del LES, así pues, desde el 2012 hasta el 2016 hubo una prevalencia en promedio de 8.77 casos por cada 100.000 habitantes en edades entre 45 a 49 años siendo con mayor frecuencia en el sexo femenino (8:1) [1]. En la actualidad, la prevalencia se ajusta entre 30 a 150 casos por cada 100.000 habitantes de edades entre los 15 y 49 años, lo que en términos de incidencia se establecería entre 2.2 y 23.1 casos por 100.000 habitantes en el año. En proporción de género, el sexo femenino se considera la población predominante (9:1) [2].

Se ha evidenciado que la inducción con inmunosupresores (micofenolato mofetil o ciclofosfamida) logran que el paciente obtenga una remisión parcial o completa de la nefropatía cerca de los 6 meses de terapia de inducción, sin embargo, durante la terapia de mantenimiento suelen ocurrir brotes de nefritis [3]. Por tanto, si se obtiene una remisión parcial o completa de la nefritis y se presenta una recaída, la conducta a tomar es reiniciar el manejo que se aplicó en primera instancia, aunque, en algunos casos, los pacientes suelen desarrollar intolerancia al medicamento, lo cual conlleva a agregar nuevas estrategias sin garantizar un pronóstico de respuesta al mismo de manera favorable [4].

Las terapias inmunosupresoras con el tiempo se han mantenido en constante progreso lo que ha permitido generar nuevas terapias individualizadas y así mismo conseguir mejores resultados a nivel renal. Los corticoesteroides asociados con

inmunosupresores proveen una respuesta satisfactoria en pacientes de origen caucásico y asiáticos aunque no se evidencian en la misma proporción [5]. Por otra parte, en un estudio realizado en India reportó que el esquema de ciclofosfamida a dosis bajas podía ser comparado en eficacia con el micofenolato además de producir menos toxicidad [6]. De igual manera el estudio de Asperva (ALMS), se realizó una comparación entre la ciclofosfamida administrada vía intravenosa y el micofenolato administrado vía oral obteniendo similitud en los resultados de remisión pero en cuanto a la toxicidad, el micofenolato presentó tasas menores [7].

Se han evidenciado numerosas discrepancias al momento de comparar la eficiencia entre el micofenolato y la ciclofosfamida, además del imparable aumento de casos anualmente, por lo que se ha motivado en esta investigación a determinar la eficiencia entre estos inmunosupresores de acuerdo con las características sociodemográficas que corresponden.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

Evaluar la respuesta al tratamiento de inducción con Micofenolato versus Ciclofosfamida en 414 caso de Nefritis Lupica en la Región Caribe Colombiana.

4.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes y sus parámetros clínicos durante la fase de inducción.
- Determinar la respuesta a la inducción de acuerdo con un esquema con Micofenolato y otro con ciclofosfamida de deterioro cognitivo primario en los pacientes en hemodiálisis.
- Establecer la diferencia en cuanto a tasa de remisión y mortalidad de dos esquemas de tratamiento para inducción en pacientes con NL.

5. Marco Teórico

5.1. Generalidades del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se define como una patología de origen autoinmune y de curso crónico, suele presentar diversas manifestaciones clínicas y multisistémicas desencadenadas por la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos y la formación de múltiples complejos inmunológicos para mediar la respuesta inflamatoria al depositarse en diferentes órganos y tejidos, adicionalmente se ha evidenciado que en su mecanismo patológico intervienen otros factores como ambientales, hormonales y epigenéticos que influyen en esta [13,14].

Se considera que se desarrolla debido a una alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular, lo que conlleva a una constante producción de autoantígenos contribuyendo a su vez a la formación de anticuerpos e inmunocomplejos por parte de un sistema inmune que presenta otras alteraciones en la regulación de una respuesta desencadenada de una forma anómala [15]. Así

mismo, se ha demostrado que la expresión de algunos genes del complejo mayor de histocompatibilidad cooperan con la aparición de esta enfermedad; como lo son HLA-A1, B8, DR2 y DR3 asociados en ocasiones con la presencia de otras patologías en las que se evidencie un déficit de factores del complemento C1q y C4 [16].

Por otro lado, se ha demostrado la asociación entre los factores hormonales y el LES. Su incidencia varía de manera significativa según las características étnicas y poblaciones con cifras que varían anualmente de 1.9 a 5.6 por 100.000 habitantes. En afroamericanos, hispanos, nativos americanos y asiáticos se frecuenta la aparición del LES presentando mayor predominio en mujeres con relación 9:1 [17]. Tal asociación con el género femenino podría explicarse por la relación entre el lupus y las anomalías hormonales asociadas al cromosoma X. Generalmente, durante la gestación y uso de estrógenos conjugados y progesterona, el riesgo para desarrollar lupus es mucho mayor [18].

En cuanto a la clasificación de esta patología, los últimos consensos han recopilado todos los criterios establecidos por las diferentes sociedades y se han dispuesto a hacer uso de los criterios establecidos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR (EULAR/ACR). Los cuales adicionaron nuevos criterios para la clasificación del LES los cuales se conforman por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs >1:180 en células HEp-2 o test similar) por lo menos en un tiempo como norma. A lo cual se le adicionan además 7 dominios clínicos y 3

inmunológicos. Aquellos pacientes en los que la puntuación sea mayor de los rangos aceptados (entre 2 y 10 puntos por dominio) automáticamente cumplen con los criterios para ser diagnosticado con lupus [19].

El LES posee la capacidad de afectar numerosos órganos, presentarse mediante una variedad de síntomas y signos característicos además de plantear una percepción pronóstica de la enfermedad. Se ha publicado que en adultos las afecciones más frecuentes suelen ser las articulares, falla renal crónica, bicitopenia, pancitopenia, derrame pleural, derrame pericárdico, trastornos neurológicos, dispepsia y constipación [20].

5.1.1. Manifestaciones Clínicas

Abarca una notable heterogeneidad de síntomas y signos que abarcan casi todos los sistemas de órganos.

Síntomas constitucionales

Los pacientes con lupus eritematosos sistémico cursan con síntomas constitucionales muy parecidos en cualquier infección microbiana, el paciente refiere fatiga, dolor de cabeza, fiebre que se puede manifestar tanto el inicio como en el transcurso de la enfermedad, pérdida de peso, anorexia, artralgias generalizadas, mialgias, adenopatías. Del 60 al 80% de los pacientes presentan astenia, pérdida de peso y anorexia [21].

Piel y mucosas

Las lesiones mucocutáneas se manifiestan en casi todos los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad y poco frecuente en fases tardías, más de un tercio de los criterios de clasificación de ACR incluyen manifestaciones cutáneas[22]. El origen de las lesiones mucocutáneas es multifactorial y se explican por factores genéticos, factores de riesgos como los efectos de la luz ultravioleta, desregulación inmunológica, alteración de las vías de señalización celular a través de las cascadas de citosinas [23].

Se clasifica en *agudo* y las manifestaciones que abarcan son erupción malar y macula fotosensible, *subaguda* que incluyen lesiones papuloescamosas o anulares fotosensibles y *crónico* que presenta lupus eritematoso discoide, lupus profundo o paniculitis, lupus de sabañones y lupus tumidus, este último es el más común y abarca el 75% [24]. También se presenta úlceras orales y nasales que son indoloras y se incluyen en los criterios de ACR y SLICC para el diagnóstico, otra manifestación que también se incluye en el criterios de SLICC es la alopecia y de forma general la erupción malar, la discoide y la fotosensibilidad junto con las úlceras orales y nasales hacen parte de los 11 criterios diagnósticos de LES que se incluyen en el American College of Rheumatology [25].

También se presentan otras manifestaciones pero que no son específicas del LES y son vasculitis cutánea (Úlceras en los dedos, gangrena, urticaria, petequias,

purpura palpable), Raynaud, vasculitis urticariana, lividez reticular, telangiectasias periungueales, eritema multiforme, calcinosis. El lupus discoide es la forma más común de lupus crónico y Raynaud es la más común de las manifestaciones cutáneas inespecíficas

Sistema osteomuscular

La afectación en el sistema osteomuscular es muy frecuente, presente hasta en un 99% de los pacientes con LES, los síntomas articulares son variados, del 45 al 70% refieren dolor en las articulaciones que puede ocurrir en ausencia de sinovitis y rigidez matutina, sin embargo, los síntomas pueden ser transitorios y no ocasionar defectos estructurales en las articulaciones, pero en otro escenario las deformidades pueden ser permanentes y es muy típico de la enfermedad. En el examen físico evidencian artritis inflamatoria, incluso hasta un 95% presenta artralgia o artritis. La artritis puede ser migratoria o episódica, pero puede llegar a comportarse como artritis reumatoide [26].

Se utiliza la radiografía simple para la identificación de las anomalías y se describe que pueden ser normales al inicio de la enfermedad pero que a medida del tiempo pueden aparecer algo muy distintivo que es la deformidad sin erosiones articulares denominado artropatía de Jaccoud, aunque no es específica del LES, esta se identifica a través de la desviación cubital o la subluxación en las articulaciones metacarpofalángicas, deformidades en cuello de cisne, deformidades

en el ojal y deformidades en Z de los pulgares, no genera dolor y escasa repercusión funcional, estas deformidades con el tiempo pueden producir roturas tendinosas [27]. También se manifiesta necrosis ósea aséptica con mayor frecuencia en la cabeza femoral o humeral, cóndilos femorales, algunos casos refieren fibromialgia, mialgias que también son muy frecuentes, osteoporosis y miopatías inflamatorias como la polimiositis.

Sistema renal

Es una de las manifestaciones más graves, muy frecuente que se manifiesta aproximadamente en el 50% de los pacientes, se presenta como manifestación inicial en un 16 al 40% y en los casos que no se presenta como síntoma inicial, se desarrolla en el transcurso de los primeros años de la evolución de la enfermedad. La enfermedad que protagoniza principalmente es la nefritis lúpica y otras enfermedades que también participan son la podocitopatía lúpica, nefritis tubulointersticial, enfermedad vascular y colapso de la esclerosis glomerular. La afectación renal puede ir desde una nefritis silente aun síndrome nefrótico con deterioro del filtrado glomerular e inclusive progresar una enfermedad renal terminal, [28,29].

Se debe sospechar de afectación renal cuando hay presencia de proteinuria, hematuria, aumento de la creatinina, edema e hipertensión. La proteinuria puede sugerir una enfermedad inflamatoria glomerular o tubulointersticial, además los

cilindros granulares y grasos también se relacionan con proteinuria, mientras que los cilindros de hematíes, leucocitos o mixtos sugieren estados nefróticos [30].

Sistema cardiovascular

El lupus eritematoso sistémico afecta cualquier parte del corazón y es muy frecuente en estos pacientes, es una condición clínica que se relaciona con mayor riesgo cardiovascular, incluye todos los componentes del corazón como el pericardio (pericarditis), miocardio (miocarditis), sistema de conducción (anomalías en el sistema de conducción), válvulas (endocarditis de Libman-Sacks) y arterias coronarias (arteriopatía coronaria) [31].

La pericarditis es la más frecuente en comparación a las mencionadas, inclusive hace parte de los criterios diagnósticos, el 25% de los pacientes con LES la desarrollan y usualmente acompañada con otras afectaciones como a pleuritis, se manifiesta con taquicardia, malestar torácico subesternal o precordial, disnea, dolor posicional, frotamientos pericárdicos en la auscultación cardíaca, depresión de PR y elevación difusa del segmento ST, manifestaciones ecocardiográficas como derrame pericárdico y pericardio engrosado, usualmente con exudado inflamatorio con predominio de neutrófilos [32].

La miocarditis es poco frecuente, con una prevalencia del 32 al 38%, se manifiesta con síntomas de insuficiencia cardíaca, es específico presentan taquicardia en reposo y disnea, dolor torácico, en ocasiones fiebre o miopericarditis, además en

los hallazgos electrocardiográficos es característico la inversión difusa de la onda T o elevación del segmento ST en forma de silla [33].

En los pacientes con LES presenta mayor afección el corazón izquierdo, en especial la válvula mitral seguida de la válvula aortica, puede ser fulminante o asintomática, con insuficiencia cardiaca y endocarditis bacteriana. La endocarditis de Libman-Sacks es la lesión cardiaca más común de LES y se describe como cúmulos de fibrina estéril y plaquetas que causan cambios valvulares o como nichos para infecciones bacterianas [34]. Es un tipo de valvulopatía que afecta aproximadamente del 11 al 74% de los pacientes con LES, afecta a cualquier válvula, sin embargo, afecta comúnmente a la válvula mitral. Puede desarrollar complicaciones como accidente cerebrovascular, insuficiencia valvular grave y necesidad de cirugía valvular de alto riesgo e inclusive la muerte. Otras valvulopatía que cursan en el paciente con LES son la valvulitis, insuficiencia aortica, estenosis aortica e insuficiencia mitral [35,36].

La arteriopatía coronaria ha presentado en los últimos años una elevada incidencia, con una alta mortalidad, sobre todo en los pacientes con LES de inicio tardío, de larga duración y a los adultos mayores, además estos pacientes también pueden manifestar arteritis coronaria, vasoespasmo y embolización de las arterias coronarias, pero suceden con menor frecuencia [37]. El lupus eritematoso sistémico es considerado por si solo un factor de riesgo para la enfermedad de las arterias coronarias, pero los factores de riesgos tradicionales como la diabetes, la

hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo son más prevalentes en pacientes con LES que presentan eventos ateroscleróticos en comparación a aquellos sin eventos vasculares ateroscleróticos, lo que implica que otros factores inherentes al LES contribuyen a la carga de riesgo cardiovascular [38].

Por otro lado, los informes sugieren que el riesgo de infarto de miocardio es mayor en los pacientes con LES en comparación de pacientes que no la padecen, además se relaciona con aterosclerosis acelerada con alta prevalencia y mayor afectación [39]. Se asocia con una mayor duración hospitalaria y mayor tasa de mortalidad después de un IAM, por lo tanto debe considerarse un grupo del alto riesgo [40].

Sistema pulmonar

Es una manifestación común en estos pacientes, con una incidencia del 24 al 70% que aumenta con la edad, pero de manera general el 3% de los pacientes con LES presentaran manifestaciones pulmonares al inicio y un 7% las desarrollara con el tiempo. Los síntomas son el dolor pleurítico, tos, disnea aproximadamente en un 60%, anomalías en la prueba de función respiratoria en un 30 al 40%, cambios en la tomografía computarizada desde un 55 al 70% [41].

Las manifestaciones que afectan al sistema pleuropulmonar se dividen de acuerdo a la estructura afectada y son las afectaciones parenquimatosas que incluye neumonitis por lupus, enfermedad pulmonar intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa, afectación pleural que abarca la pleuritis o derrame, afectación

vascular que incluye hipertensión pulmonar, enfermedad tromboembólica, hipoxemia aguda reversible, síndrome de contracción pulmonar y afectación de las vías respiratorias tanto inferiores como superiores [42].

La manifestación más común es la pleuresía con un 23 al 50% de los casos de pacientes con LES y el paciente refiere dolor pleurítico, fiebre, tos y disnea, en cuanto a los derrames pueden ser asintomáticos y solamente identificarse a través de la radiografía [43].

En las afecciones parenquimatosas esta la neumonitis aguda, es de inicio agudo e inespecífico, el paciente va a presentar tos con o sin hemoptisis, disnea y fiebre, en casos graves presenta hipoxemia o insuficiencia respiratoria aguda. La enfermedad pulmonar intersticial crónica aumenta con el tiempo de la enfermedad, es insidiosa en la mayoría de los casos y el paciente manifiesta dolor pleurítico ocasional, disnea de esfuerzo, tos seca y estertores bibasales y la hemorragia alveolar difusa es más frecuente en mujeres y van a presentar disnea, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, infiltrados radiográficos [44].

La afectación vascular es variada como se mencionó, en el caso de la hipertensión pulmonar los síntomas más frecuentes son la disnea progresiva, dolor torácico, edema periférico y en algunos casos el síncope, en las tromboembolias tiene una variedad de presentaciones clínicas como la embolia pulmonar, infarto pulmonar, arteria pulmonar trombosis, microtrombosis pulmonar, síndrome de dificultad

respiratoria aguda, hemorragia alveolar y la hipoxemia aguda reversible que hasta el momento no se tiene clara su etiología. Mientras que las enfermedades de las vías respiratorias suceden con poca frecuencia e incluye ulceraciones de la mucosa, inflamación de la mucosa laríngea, cricoaritenoiditis y vasculitis necrosante, los síntomas que presenta son disnea, tos, ronquera y obstrucción de las vías respiratorias pero esta sucede muy rara vez [45].

El síndrome de pulmón encogido o contracción pulmonar que es poco frecuente con una prevalencia menor al 15%, el paciente refiere como síntoma principal la disnea, dolor torácico agudo y debe sospecharse cuando el paciente presenta disnea inexplicable, además de elevación del diafragma en ocasiones con atelectasia basal y volúmenes pulmonares reducidos sin evidencia de EPI, es de buen pronóstico en la mayoría de los pacientes y presenta resultados favorables en pocas semanas [46,47].

Afectación neuropsiquiatría

El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NPSLE) abarca un grupo heterogéneo de síndromes neurológicos y psiquiátricos, afectando al sistema nervioso central, periférico y autónomo que puede variar desde trastornos cognitivos o conductuales hasta el coma o la muerte, es de origen multifactorial que implica una regulación positiva de la manifestación de proteínas de adhesión en las células endoteliales en consecuencia a la producción de citosinas proinflamatorias y autoanticuerpos, permitiendo la entrada de linfocitos en el sistema nervioso central

[48]. Es considerado una manifestación grave y de difícil diagnóstico que influye de forma negativa en la calidad de vida y la morbimortalidad en los pacientes con LES, por lo tanto es una manifestación de mal pronóstico. Afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con LES, con una prevalencia del 6 al 12% en los diagnosticados durante el primer año y una prevalencia global entre el 21 al 95%, esta amplia diferencia se ve afectada por la falta de consenso en las definiciones, sin embargo, una vez introducida la nomenclatura la prevalencia no disminuye significativamente y se registra que varía entre el 19% al 57%. [49,50].

En condiciones normales el cerebro se protege de los autoanticuerpos circulantes por la barrera hematoencefálica y como se ha mencionado en el LES se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, pero en estos casos esos autoanticuerpos acceden al parénquima cerebral porque esta alterada la integridad de la barrera hematoencefálica. Además en el NPSLE los hallazgos histopatológicos señalan una microangiopatía blanda y no inflamatoria asociada a microinfarto cerebral y en condiciones más graves se encuentran hiperplasia glial y pérdida neuronal y axonal difusa [51].

Se clasifica en manifestaciones difusas y locales, las primeras se explican por los mecanismos inmunitarios que está mediado por la activación de complemento, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, migración intratecal de autoanticuerpos, producción local de inmunocomplejos y citosinas proinflamatorias y la segunda como consecuencia a una isquemia vascular donde

están involucrados vasos sanguíneos pequeños y grandes, mediada por aPL, leucoaglutinación y complejos autoinmunes que son los que producen las manifestaciones clínicas del NPSLE, pero de forma general se trata de una disfunción de la barrera hematoencefálica. El NPSLE también se clasifican como leves o incapacitantes, activos o inactivos, agudos o crónicos [52].

Según el American College of Rheumatology desarrollo una nomenclatura estándar y definiciones de casos para 19 síndromes, 12 que pertenecen al sistema nervioso central y 7 al sistema nervioso periférico, esta se dividió de acuerdo a las manifestaciones clínicas del NPSLE en base al sistema nervioso central (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefalea que incluye migraña e hipertensión intracraneal benigna, trastorno del movimiento (corea), mielopatía, trastornos convulsivos, estado de confusión aguda, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, desorden de ánimo, psicosis) y periférico (Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-barré), neuropatía autonómica, mononeuropatía simple o múltiple, miastenia gravis, neuropatía craneal, plexopatía, polineuropatía [53].

Sin embargo las manifestaciones más comunes en los pacientes con NPSLE son cefalea, disfunción cognitiva leve y trastornos del ánimo, seguido de convulsiones, trastornos de ansiedad y accidente cerebrovascular y poco comunes son la psicosis, disfunción cognitiva grave, neuropatía periférica y las manifestaciones raras pero que se pueden presentar son trastornos del movimiento, mielopatía, meningitis

aséptica, mononeuropatía, mielopatía, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, plexopatía [54].

Sistema digestivo

Los síntomas gastrointestinales en su gran mayoría son leves, pero pueden evolucionar gravemente e inclusive ocasionar la muerte, aunque están más relacionados con los efectos adversos de los medicamentos que por la participación activa de los sistemas orgánicos del propio LES. Los síntomas suelen ser inespecíficos como vómitos, náuseas, anorexia y dolor abdominal.

Las úlceras orales es muy clásico de las manifestaciones gastrointestinales del Lupus, son indoloras, se localizan en el paladar duro, otras manifestaciones orales incluyen lesiones hiperqueratosis e infiltrados mononucleares inflamatorios liquenoides que se observan como maculas y placas.

Linfadenopatía

Son una manifestación frecuente, pero inespecífica de LES, se presenta en un 25 al 50% de los casos, se relaciona con diferentes manifestaciones clínicas como el eritema malar, esplenomegalia, úlceras orales, alopecia. Su presentación es localizada y en raras ocasiones se presenta de forma generalizada en el comienzo de la enfermedad. Los ganglios se describen como suaves, no dolorosos a la palpación, de un tamaño aproximadamente de 0,5 hasta 4 cm, se localizan con mayor preferencia a nivel cervical, axilar e inguinal [55].

Sistema sanguíneo

Las alteraciones en el sistema hematológico son frecuentes, afectan alrededor del 50 al 100%, y el compromiso es a nivel celular o por alteración en la coagulación que este último se asocia con manifestaciones asociada a la trombosis, sin embargo el compromiso celular es el más usual en los pacientes con LES [56]. La patología que encabeza el compromiso celular es la anemia (anemia hemolítica, anemia por enfermedad crónica y anemia por deficiencia de hierro) que esta presenta aproximadamente en el 80 al 90% de los pacientes, seguida de la leucocitopenia que hace parte de los criterios hematológicos en el diagnóstico de LES y el paciente manifestara rubor, tumor, calor y dolor y síntomas constitucionales , además también se puede presentar neutropenia, linfopenia que puede ser clínicamente silenciosa o ser activa y trombocitopenia [57].

Lo que respecta a las alteraciones en la coagulación que son las trombóticas o hemorrágicas, tienen un gran impacto en la tasa de morbimortalidad, estas alteraciones se explican por la deficiencia de factores de coagulación secundario a la presencia de anticuerpos inhibitorios o anticuerpos protrombóticos. El hecho de que estén presenten anticuerpos antifosfolipídicos favorece las manifestaciones trombóticas ya sea a nivel arterioso o venoso, a su vez a la manifestaciones no trombóticas que se manifiestan en el paciente con compromiso hematológico como la trombocitopenia inmune, leucocitopenia, y anemia hemolítica, junto con esto presenta manifestaciones cutáneos como el fenómeno de Raynaud, livero reticularis

y úlceras cutáneas, también presentaran compromiso neurológico que se manifiesta como cefalea migrañosa, alteración del movimiento, alteración del estado de ánimo y epilepsia. Otras manifestaciones pocos frecuentes son la diátesis hemorrágica que se relaciona con el déficit de los factores de coagulación, secundaria a la presencia de inhibidores y la hemorragia alveolar [58].

Sistema ocular

Las manifestaciones oftalmológicas son poco frecuentes en el LES pero puede manifestarse como una expresión inicial de la enfermedad, afecta principalmente estructuras como el segmento anterior y posterior, pero tiene una amplia variedad de expresiones oftalmológicas, ya sea queratoconjuntivitis seca, vasculitis retiniana, afectación palpebral, apéndices oculares, trastornos vasooclusivos, esclerodermia, edema de pupila, coroidopatía y neuropatía óptica [59]. La manifestación más frecuente en el LES es la queratoconjuntivitis seca y hay otras manifestaciones que se relacionan con mayor pérdida visual y son la afectación retiniana y coroidea [60].

Las alteraciones del *segmento anterior* en el paciente con LES abarca trastornos de la córnea (Se presenta como una queratitis punteada superficial), episclera y esclerótica (La epiescleritis se manifiesta con ojo rojo indoloro con vasos epiesclerales dilatados y la escleritis se caracteriza por una afección inflamatoria que afecta la visión) e iridociclitis (Es una inflamación que se puede presentar como hipopion o una uveítis anterior fibrinosa [61,62]. Mientras que el *segmento posterior*

incluye la retinopatía que afecta fuertemente la agudeza visual, siendo la principal patología de la retinopatía lúpica la vasculopatía, en especial la microangiopatía.

Los trastornos del sistema lagrimal que incluye la *queratoconjuntivitis seca* o más conocido como el síndrome de ojo seco que como se indica, se manifiesta con ojo seco con deficiencias de lágrimas acuosas, afectando la secreción lagrimal, la vasculitis presenta un signo clásico que es el revestimiento vascular que se manifiesta en arteriolas o vénulas que se da por el resultado de depósitos de inmunocomplejos en la pared del vaso [63]. En cuanto a la *vasooclusión* es una manifestación grave de retinopatía lúpica, se caracteriza por la oclusión de los vasos principales como los vasos retinianos centrales y la arteria cilioretiniana, ocasionando una hipoperfusión capilar retiniana generalizada, neovascularización ocular, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina por tracción, glaucoma neovascular y pérdida de la agudeza visual [64]. Los *trastornos palpebrales* se manifiestan como exantema sobre los párpados, con predominio en el inferior que se describe como una placa escamosa, con eritema, ligeramente elevada e irritante y la coroidopatía que presenta áreas únicas o múltiples de desprendimiento de retina seroso o exudativo, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina o epitelopatía pigmentaria de la retina [65].

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos

Es un trastorno autoinmune sistémico en el que participan factores protrombóticos que inducen trombosis arterial y venosa, se explica mediante de la acción de los

autoanticuerpos que se dirigen a proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos, se manifiesta en edad adulta temprana, es una condición muy rara [66].

5.1.2. Complicaciones más Frecuentes

Dérmicas

Entre las complicaciones dérmicas está [67]:

- Lupus eritematoso cutáneo discoide (LECD)
- Paniculitis lúpica
- Lupus Eritematoso Túmido (LT)
- Vasculitis cutáneas
- Púrpura Henoch-Shcönlein (PHS)
- Vasculitis macular
- Esclerodema localizada/Morfea
- Esclerodermia Sistémica
- Dermatomiositis.

Gastrointestinales

La enteritis lúpica es poco común del LES, pero tiene un papel muy importante ya que tiene afectaciones en la morbilidad y la mortalidad, presenta diversas manifestaciones gastrointestinales y se define como vasculitis o inflamación del

intestino delgado, es la complicación más grave, el dolor abdominal es el más común, sin embargo los síntomas son inespecíficos [68].

Las variantes principales de la enteritis lúpica son la vasculitis mesentérica lúpica, pseudoobstrucción intestinal y enteropatía perdedora de proteínas, mientras que la pancreatitis y la afectación hepatobiliar ocurren con menor frecuencia [69].

- En la vasculitis mesentérica lúpica, la mayor preocupación de la enfermedad no tratada es el infarto de la pared intestinal, isquemia o perforación, estas complicaciones tienen una alta tasa de mortalidad asociada.
- La pseudoobstrucción intestinal (IPO) es una manifestación grave del LES, poco frecuente, con una prevalencia en los pacientes con LES del 1,96%, consiste en una dismotilidad gastrointestinal con episodios frecuentes de suboclusión intestinal que imitan una obstrucción mecánica, sin embargo los síntomas son inespecíficos [70] .
- La enteropatía perdedora de proteína, se define como un edema profundo con hipoalbuminemia secundaria a la pérdida excesiva de proteínas del tracto GI, tiene que ver con el deterioro de la permeabilidad de la pared intestinal.

5.2. Nefritis Lúpica (NL)

Uno de los órganos más afectados por el LES con importante valor pronóstico es el riñón, dado que gran parte de los pacientes en algún momento de la enfermedad desarrollarán manifestaciones renales. La fisiopatología se ve condicionada por un proceso inflamatorio desencadenado por mecanismos autoinmunes, como respuesta a los diversos componentes del tejido renal. Su presencia aumenta la mortalidad y morbilidad por el alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en aproximadamente el 25% de los pacientes, teniendo una mayor incidencia en mujeres que se encuentran en la tercera década de la vida [71,72].

La nefritis lúpica (NL) se origina como consecuencia de la activación no específica de las células B provocando la formación de anticuerpos que producen depósitos de IgG e inmunocomplejos, los cuales se depositan en el mesangio, espacios subendoteliales y subepiteliales o en los capilares peritubulares dependiendo de la calidad de autoanticuerpos, severidad y duración; de estos autoanticuerpos los más asociados a la nefritis lúpica son los que van dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena y los antinucleosomas [73].

Clínicamente puede evidenciarse a partir de 6 diferentes puntos clínico-patológicos: proteinuria dominante con o sin sedimento telescopado, insuficiencia renal aguda o crónica, síndrome nefrítico con o sin falla renal, síndrome nefrótico,

siendo este último uno de los que se presenta con mayor frecuencia con un 55,47% seguida de la insuficiencia renal crónica con un 35,76%[74].

A su vez el reconocimiento y diagnóstico tardío de la LN pueden ser una causa común de enfermedad renal crónica. La biopsia renal se considera como la prueba Gold estándar para realizar el diagnóstico de LN. Sin embargo, es un examen que no se encuentra disponible en todos los centros de salud y que puede tardar en realizarse, por lo que se pueden solicitar otras pruebas complementarias que orienten al desarrollo como uroanálisis, examen microscópico de la orina y otras pruebas serológicas [75].

5.2.1. Epidemiología de la NL

La nefritis lúpica, afecta aproximadamente el 60% de los pacientes con LES, suele desarrollarse en los primeros cinco años de la enfermedad y más del 25% desarrollaran enfermedad renal terminal 10 años después del inicio de los síntomas renales, afecta hasta tres veces más en hombres en comparación con la mujeres, a su vez afecta más a afroamericanos, hispanos y no blancos, es decir se considera que la diferencias étnicas o raciales son un factor determinante en el resultado de la nefritis lúpica, también el nivel socioeconómico, los afroamericanos, los hispanos, latinoamericanos tienen mayor riesgo de pérdida de injerto renal, y en Colombia afecta aproximadamente del 50 al 55% en adultos y 67% en niños. [76]

La Nefritis lúpica se caracteriza por presentar exacerbaciones y remisiones clínicas y es considerada como la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria, esta aumenta el riesgo de insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares. Un diagnóstico a tiempo y un tratamiento oportuno son fundamentales para una mayor supervivencia de los pacientes con LES [77]. Hay diferentes mecanismos fisiopatológicos que origina la NL, se da por combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que conllevan al daño renal y el pronóstico está asociado con el tipo de glomerulonefritis se detecte en la biopsia [78].

En las mujeres embarazadas con LES con nefritis lúpica tienen una mayor incidencia de partos prematuros, peor pronóstico perinatal y neonatal, abortos, mayor riesgo de preclampsia y mayor mortalidad materna en comparación a la mujeres embarazadas sin LES [79].

El tratamiento es un desafío, ya que por un lado las intervenciones adecuadas pueden mejorar el pronóstico, pero por otro lado puede verse afectado por los efectos adversos que pueden desarrollarse, además hay pacientes no tienen la respuesta esperada al tratamiento [80].

5.2.2. Morbi-Mortalidad de la NL

Es uno de los predictores más importantes de morbimortalidad en los pacientes con LES. Se relaciona con un riesgo de 2,38 veces mayor de mortalidad general y un riesgo de 2,17 mayor de mortalidad relacionada con el Lupus eritematosos sistémico [81]. Las investigaciones han registrado muertes asociadas con enfermedad renal de un 5 al 10% y la supervivencia renal es estimada que está entre el 83% y el 92% a los cinco años y entre el 74% y el 84% a los diez años. Las principales causas de mortalidad son la enfermedad renal terminal junto con las infecciones y enfermedades cardiovasculares.

[80].

5.2.3. Complicaciones de la NL

A pesar de que en las últimas décadas el pronóstico de la nefritis lúpica ha ido mejorando, aproximadamente el 10 al 30% evolucionan hasta desarrollar la enfermedad renal terminal que requieren terapia de remplazo renal por la recurrencia de NL, por eso es muy importante categorizar a los pacientes que presentan falla renal [82].

Los factores de riesgo para desencadenar insuficiencia renal en la nefritis lúpica son la raza, con predominio la raza negra, seguida de los hispanos y con mejores resultados en los caucásicos y chinos, otro factor de riesgo es en base a la

clasificación histológica, los que están en clase III y IV evolucionan hasta ERC avanzada con mayor frecuencia que los de clase V [79]. Mientras que los niveles basales de creatinina y proteinuria, junto con la presencia de hipertensión, anticuerpos anti- ADN, bajos niveles de C3 y C4, la cronicidad, los hispanos y afroamericanos se han reconocido como factores de mal pronóstico a largo plazo en pacientes con NL proliferativa [83].

En la nefritis lúpica se debe conocer o tener claro dos conceptos muy importantes, la recidiva y casos resistentes de nefritis lúpica, el primero hace referencia a la aparición de signos tras haber inducido una respuesta parcial o completa en el tratamiento, esta suele presentarse con síntomas extrarenales. En los casos de recidiva moderada-grave se recomienda usar el mismo tratamiento de inducción y de mantenimiento que fue eficaz al inicio. Mientras que el término resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta parcial o total tras haber completado la fase de inducción, por lo que se recomienda esquemas de tratamiento alternos [84]. En las últimas décadas, las investigaciones han permitido conocer un poco más de esta patología y por lo tanto a tener un mejor manejo de las complicaciones agudas y crónicas [85].

5.2.4. Tratamiento de la NL

El manejo terapéutico para la NL se basa en los hallazgos que se encuentran en la biopsia renal, adicionalmente, todo paciente debe ser monitorizado y tratado con

medidas de nefroprotección generales como el control estricto de las presiones arteriales, bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, evitar exposiciones a agentes nefrotóxicos y mantener dentro de rangos los niveles de vitamina D [86]. Así mismo, la instauración del tratamiento farmacológico va a depender del estadio y la cronicidad de la enfermedad. Pacientes con nefritis lúpica proliferativa que se encuentran en clase III, IV y V mixta deben recibir terapias adyuvantes mientras que aquellos que cursan con clase I, II, V, y VI no lo requieren [75].

Por lo general, el tratamiento se divide en dos fases, una de inducción de remisión de la nefritis lúpica la cual se realiza con medicamentos que incluyen corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato, y en segunda instancia sigue una fase de mantenimiento, en la cual se considera el uso de los medicamentos anteriores o también la azatioprina. Se ha demostrado que este esquema de manejo ha demostrado una eficacia de remisión en un 75% de los casos con recaídas de 1/3 casos aproximadamente [87].

El principal objetivo de la terapia con inmunosupresores es suprimir la respuesta inflamatoria además de conservar la estructura y función renal con el objetivo de evitar que el cuadro clínico progrese a una enfermedad renal crónica terminal; con la primera fase se busca provocar una remisión temprana del brote y a su vez impedir el desencadenamiento de futuras complicaciones. Por otra parte, la etapa de mantenimiento se enfoca en evitar el desarrollo de nuevos brotes de manifestaciones de lesión renal por un tiempo determinado [88].

En la nefritis lúpica clase I la primera elección de tratamiento no suele ser el inmunosupresor ya que los pacientes son asintomáticos y no hay evidencia en la que se demuestre que el tratamiento inmunosupresor tenga efectos positivos en estos pacientes, en la clase II, se utiliza tratamiento esteroideo acompañado o no de inmunosupresores como los ahorradores de corticoides, en la clase III y IV se requiere un tratamiento intensivo basado en la asociación de corticoides e inmunosupresores [89].

5.2.5. Micofenolato

El micofenolato (MMF) es un fármaco inmunosupresor el cual su principal función a grosso modo es inhibir el funcionamiento del sistema inmunológico a través de la vía de las purinas inhibiendo la formación de la guanina, nucleótido indispensable para la generación de ADN disminuyendo así la proliferación celular, el ácido micofenólico o micofenolato mofetil actúa directamente sobre la vía de novo para la generación de guaninas inhibiendo la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa con gran afinidad a la isoforma de la IMPDH que se encuentra presente en los linfocitos activos [90].

Así mismo, los linfocitos dependen de esta vía, por lo que la acción del micofenolato se enfoca en la inhibición reversible de las células B y T sin causar mielotoxicidad [91]. Por lo tanto, una de las principales indicaciones es la profilaxis de rechazo de

trasplantes de órganos, aunque también se suele utilizar como fármaco de segunda línea en algunas enfermedades crónicas de origen inmunológico como la nefropatía lúpica [92].

Actualmente existen 4 revisiones sistemáticas y 6 metaanálisis recogidos en el documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y Nefrología, las cuales combinan resultados de estudios en los que se ha comparado la ciclofosfamida y azatioprina con el micofenolato y demuestran que el micofenolato presenta un mejor perfil de efectos secundarios con una mejor incidencia de leucopenia y amenorrea [93].

5.2.6. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (CF) es un profármaco el cual pasa a carboxi-ciclofosfamida inactiva, acroleína y fosforamida mostaza. Teóricamente este se encarga de adicionar grupos alquilo a los átomos de oxígeno y nitrógeno de la guanina [94], conllevando así a desarrollar enlaces cruzados y la consecuente destrucción del ADN, la actividad citotóxica y mutagénica se desencadena en las células proliferativas [95]. Presenta un tiempo de vida de 2-8 horas y su actividad alquilante no se detecta en los pacientes hasta después de 24 horas luego de llegar a una dosis de 12mg/kg. Su principal vía de eliminación es la orina como un metabolito inactivo, solo un 10 a 20% se puede llegar a eliminar como metabolito activo [96].

Por otro lado, es de tener en cuenta los efectos adversos que se desencadenan a partir del uso de este profármaco, por ejemplo, la mostaza fosforamida puede ser desencadenar mielotoxicidad, toxicidad gonadal e incluso ser factor influyente en el desarrollo de neoplasias como la leucemia o cáncer de vejiga. Por otra parte, la acroleína, tras un uso prologado puede causar cistitis hemorrágica o fibrosis de vejiga [94].

Actualmente se ha encontrado evidencia científica suficiente para considerar que tanto la ciclofosfamida como el micofenolato son medicamentos que se consideran como primera línea de tratamiento para la inducción de la nefritis lúpica proliferativa, presentando resultados similares en términos de eficacia. En algunos estudios el micofenolato demostró ser más eficaz en la inducción de la remisión y en ciertas variables como la muerte o la insuficiencia renal crónica terminal [89].

6. Diseño Metodológico

4.1. Tipo de Estudio

El presente es un estudio analítico retrospectivo de corte longitudinal.

4.2. Área de Estudio

El estudio fue desarrollado en Barranquilla, capital del Atlántico Colombia, ubicada sobre el margen occidental del río Magdalena a 7.5 km de desembocadura del mar Caribe. La población de Barranquilla es de 1 228 621 personas, lo que la convierte en la cuarta ciudad más poblada del país detrás de Bogotá, Medellín y Cali. La salud en Barranquilla, al igual que en toda Colombia se rige por la legislación vigente (Ley 100 de 1993) y es regulada por el Ministerio de la Protección Social. En el ámbito local, está a cargo de dos instituciones estatales, la Secretaría de Salud, que depende de la Alcaldía Distrital y, desde el 13 de diciembre de 2012, MiRed IPS asumió la operación de la red pública de hospitales.

4.3. Población y Muestra

La población de estudio está constituida por los pacientes diagnosticados con Nefritis Lúpica y que se encontraron registrados en el Registro Colombiano de Nefropatía Lúpica NefroRed®. La población estuvo constituida por 414 pacientes.

4.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con NL, que se encuentren bajo seguimiento por el Departamento de la clínica donde se realizó el estudio y quienes además hayan aceptado previamente la realización de la prueba luego de haber explicado en que consiste esta y el objetivo del proyecto

4.4. Instrumento de Captura de Datos

Para recopilar los datos se utilizó la base de datos de NefroRed®. Los datos fueron descargados a una hoja de cálculo a manera de matriz de acopio de datos.

4.5. Fase de Análisis de Datos

Los datos de los pacientes fueron tabulados a una base de datos, donde se comparó la fase de inducción a la remisión.

Se realizó estadística descriptiva, las asociaciones se calcularon por Chi cuadrado o por Fisher Test dependiendo de la distribución de los datos, la significancia fue superior al 95%.

Los datos fueron analizado en R-CRAN y en Statgraphic Centurion ®.

7. Resultados

Medición de la Respuesta a la Inducción y Mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Measurement of the Response to Induction and Mortality in 414 patients with Lupus Nephritis in the Colombian Caribbean Region

Autores

William Peña-Vargas^{1 2} (ORCID: 0000-0002-7863-1692)
Gustavo Aroca Martínez^{1 3} (ORCID: 0000-0002-9222-3257)
Henry J. González-Torres^{1 4} (ORCID: 0000-0001-7434-4568)
Antonio Iglesia-Gamarra⁵ (ORCID: 0000-0002-6734-5471)
Raúl García-Tolosa^{1 3} (ORCID: 0000-0003-1281-4610)
Rafael Pérez-Padilla¹ (ORCID: 0000-0002-9497-6332)
Stefani Chartouni-Narvaez¹ (ORCID: 0000-0003-1491-9619)
Andrés Cadena-Bonfanti^{1 3} (ORCID: 0000-0003-3903-1915)

Filiaciones

1. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, BAQ, CO.
2. Hospital La Divina Misericordia, Programa de Salud Renal, MAG, CO.
3. Clínica de la Costa, Departamento de Nefrología, BAQ, CO.
4. Universidad del Valle, Doctorado en Ciencias Biomédicas, CAL, CO.
5. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, BOG, CO

Autor de Correspondencia

William Peña-Vargas

e.mail: drwilliamarturo@gmail.com

Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, BAQ, CO.

Hospital La Divina Misericordia, Programa de Salud Renal, MAG, CO.

Medición de la Respuesta a la Inducción y Mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Resumen

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento de inducción con dos esquemas de tratamiento uno con Mofetil Micofenolato (MMF) y otro con Ciclofosfamida (CFM) y la mortalidad en una serie de casos con NL en la región del Caribe colombiano.

Método: Se realizó un estudio analítico con 414 pacientes con diagnóstico de NL clases III, IV y V confirmado por biopsia y tratados entre los años 2008-2020. Se evaluó la disminución de la Creatinina Serica (CrSr) y Proteinuria en 24 hrs (Prot24hrs), respuesta a tratamiento de inducción a la remisión (parcial o completa), así como la mortalidad y sus causas en los dos esquemas de tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 414 pacientes, de los cuales el 87% eran mujeres. La edad promedio fue de 37 ± 13 años. 324 fueron tratados con MMF y 90 CFM. La clase histológica predominante fue la clase IV (668.2%). La prot24hrs mostró una disminución en ambos esquemas, la Clase IV tratada con MMF mostró una disminución significativa (p: 0.0019). La CFM disminuyó significativamente la CrSr (p: 0.0025), especialmente en las Clases III (p: 0.0038) y IV (p: 0.0012); el MMF no disminuyó significativamente para este parámetro a excepción de la Clase V (0.0046). No hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta (remisión parcial o completa) entre esquemas, ni en la mortalidad o sus causas (p: 0.4215).

Conclusiones: Ambos esquemas pueden utilizarse para la inducción en los pacientes con NL, tienen perfiles de efectividad y seguridad similares. La alta mortalidad por causas infecciosas indica la necesidad de realizar un mayor control sobre los pacientes y en la educación para la prevención de esta causa.

Palabras Clave: Nefritis Lúpica; Inducción; Biopsia Renal; Micofenolato; Ciclofosfamida; Mortalidad.

Abstract

Objective: To evaluate the response to induction treatment with two treatment regimens, one with Mycophenolate Mofetil (MMF) and the other with Cyclophosphamide (CFM) and mortality in a series of cases with LN in the Colombian Caribbean region.

Method: An analytical study was carried out with 414 patients with a diagnosis of LN classes III, IV and V confirmed by biopsy and treated between the years 2008-2020. The decrease in Serum Creatinine (CrSr) and Proteinuria in 24 hrs (Prot24hrs), response to remission induction treatment (partial or complete), as well as mortality and its causes in the two treatment schedules were evaluated.

Results: 414 patients were evaluated, of which 87% were women. The mean age was 37 ± 13 years. 324 were treated with MMF and 90 CFM. The predominant

histological class was class IV (668.2%). Prot24hrs showed a decrease in both regimens, Class IV treated with MMF showed a significant decrease (p: 0.0019). The CFM significantly decreased the CrSr (p: 0.0025), especially in Classes III (p: 0.0038) and IV (p: 0.0012); the MMF did not decrease significantly for this parameter except for Class V (0.0046). There were no significant differences in response (partial or complete remission) between regimens, nor in mortality or its causes (p: 0.4215).

Conclusions: Both schemes can be used for induction in patients with LN, they have similar effectiveness and safety profiles. The high mortality from infectious causes indicates the need for greater control over patients and in education for the prevention of this cause.

Keywords: Lupus Nephritis; Induction; Renal Biopsy; Mycophenolate; Cyclophosphamide; Mortality.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos que conducen a una inflamación sistémica crónica que puede afectar a múltiples órganos principales. Un contribuyente significativo a la morbilidad y mortalidad en pacientes con LES es la enfermedad renal conocida como nefritis lúpica (NL) ^{1,2}, que tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas y patológicas que conducen a diferentes pronósticos en estos pacientes ³. Afecta al 40-70% de los pacientes con LES, con una incidencia exacta que depende de factores como la raza, la edad y el sexo ⁴.

En los Estados Unidos aproximadamente el 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis lúpica en el momento del diagnóstico y entre el 50-60% desarrollan nefritis durante los siguientes 10 años después del diagnóstico ⁵, en la población asiática la incidencia de NL es 55%, en africanos 51%, en hispanos 43% y en caucásicos 14% ⁶. En Colombia, en un estudio realizado en Medellín, se encontró una incidencia de NL en el 77% de los pacientes durante el primer año de evolución del LES y en la región del Caribe se ha encontrado un rango de incidencia entre 50 y 55% en algún momento de la evolución de la enfermedad ⁷. En general, la supervivencia de los pacientes con LES es del 95% a los 5 años después del diagnóstico, estas cifras se reducen significativamente una vez que se establece el NL, alcanzando el 88% a los 10 años e incluso menor en los pacientes afroamericanos ⁸.

La manifestación clínica más frecuente en el paciente con nefritis lúpica es la proteinuria que se presenta en casi el 100% de los pacientes, el 50% de los casos ocurre en rango no nefrótico y el otro 50% asociado a síndrome nefrótico establecido. Otras manifestaciones frecuentes son hematuria microscópica (80%),

anomalía tubular (70%) e insuficiencia renal (60%). La hipertensión arterial y los cilindros hemáticos se producen en el 30% de los pacientes. La insuficiencia renal rápidamente progresiva ocurre en menos del 15% de los pacientes y menos del 5% presenta hematuria macroscópica ⁹.

El diagnóstico confirmatorio de NL se realiza mediante biopsia. Siguiendo la clasificación de 2003 de la Sociedad Internacional de Nefrología/Patología Renal (ISN/RPS) dividida en seis clases. Habitualmente, las clases I y II del ISN/RNP son asintomáticas clínicamente y no requieren tratamiento, y si existen hallazgos clínicos sería necesaria una nueva biopsia para descartar otros procesos o una evolución hacia otra clase. Los esquemas propuestos a continuación tienen evidencia y apoyo para las clases III, IV y V. La clase VI por definición corresponde a la categoría G5 de la clasificación KDIGO para ERC, lo que significa que el tratamiento inmunosupresor no está justificado por ser una condición irreversible ¹⁰.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica, los principales objetivos son mejorar la función renal, disminuir la proteinuria, corregir los marcadores inmunológicos y prevenir o reducir el daño orgánico acumulativo ¹¹. Sin embargo, aún quedan ciertas necesidades insatisfechas ya que la inducción terapéutica en pacientes con NL se caracteriza por una remisión lenta, además, los pacientes están expuestos a sustancias tóxicas y solo el 25% de los pacientes logra una respuesta renal completa ¹.

El tratamiento actual consta de dos fases: una fase de inducción inicial y una fase de mantenimiento, típicamente se han usado esteroides en combinación con uno de dos agentes inmunosupresores para la inducción terapéutica: ciclofosfamida (CFM) o micofenolato de mofetilo (MMF). Usar CFM en uno de los dos regímenes propuestos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que sugiere pulsos intravenosos mensuales de 0.5-1 gr/m² durante 6 meses o el ensayo de nefritis por Euro lupus (ELNT) que propone pulsos intravenosos de 500 mg cada uno dos semanas para seis dosis y MMF en dosis de 2 gr / día durante 6 meses. Seguida de la fase de mantenimiento con azatioprina o MMF ¹².

Por otro lado, existe evidencia que sugiere variabilidad en la respuesta al tratamiento según el grupo étnico y el área geográfica a la que pertenece determinado paciente, por ejemplo, un estudio realizado en población taiwanesa mostró mejores resultados a dosis más bajas de MMF y otro estudio realizado mostró que los afroamericanos y los hispanos con NL tienen menos respuesta a la inducción realizada con CFM intravenoso ⁵.

Teniendo en cuenta la mezcla racial inherente a la región del Caribe colombiano ⁷ es necesario determinar qué agente inmunomodulador genera la mejor respuesta al realizar inducción terapéutica en pacientes con NL que acuden a la Clínica de la

Costa, Colombia, Barranquilla con el propósito de tener mejores resultados en cuanto a remisión de la enfermedad.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico en una clínica de complejidad de cuarto nivel en la costa caribe colombiana, durante el período de enero de 2008 a diciembre de 2018, para lo cual se realizaron 409 historias clínicas de pacientes que fueron biopsiados y clasificados con nefritis lúpica (NL) clase III, IV y V fueron seleccionados mediante el sistema del ISN/RPS 2003, que recibieron tratamiento de inducción con MMF (dosis 2 gr / día durante seis meses) o CFM (500 mg EV cada 15 días durante tres meses) (esquema EUROLUPUS) ¹³. Los pacientes se clasificaron según la respuesta clínica considerando los criterios del American College of Rheumatology en remisión completa, remisión parcial y no remisión. Los datos analíticos evaluados considerados fueron proteinuria g / día, creatinina mg / dl, hematuria, anti-dsDNA, C3 y C4 y tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la ecuación Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD).

Se incluyeron 4141 pacientes con diagnóstico de NL. Se seleccionaron todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de NL mediante biopsia incluidos en NEFRORED ¹⁴. De los cuales n = 314 fueron tratados con MMF y n = 95 con CFM.

Se realizó estadística descriptiva para variables demográficas y fisiológicas renales, χ^2 o prueba de Fisher, valor p <0,05.

Resultados

Se les realizaron 446 biopsia, de las cuales 414 cumplieron criterios de selección. De estos el 87% fueron mujeres, siendo, la proporción sexual de 1:8, relación hombre mujer. La edad promedio fue de 37±13 años. Con una Edad mínima de 16 años y una máxima de 88 años.

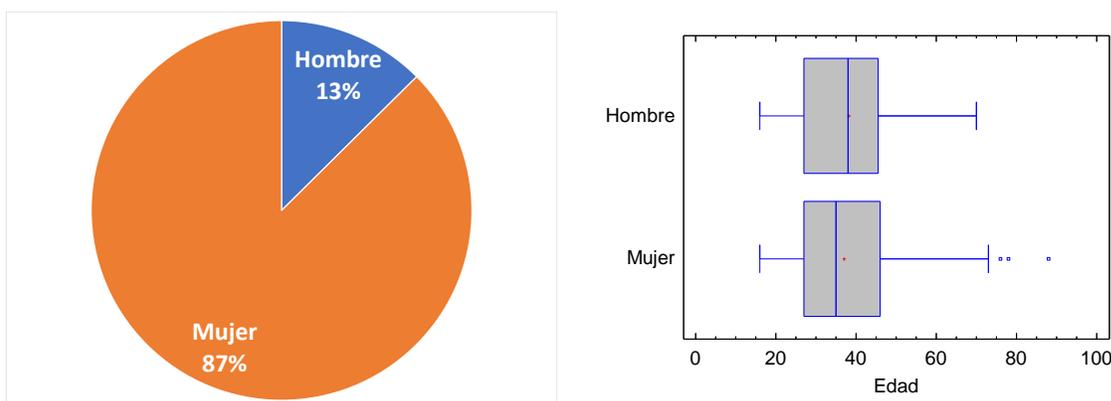


Ilustración 1 Distribución por sexo y por edad.

Los rangos etáreos de mayor frecuencia fueron Adulto (27-59 años) con 295 (71,26%) pacientes y Adulto Joven (18 – 26 años) con 86 (20,77%). La edad promedio para los hombres fue 38 ± 13 años y para las mujeres 37 ± 13 años, sin encontrarse diferencia significativa para la edad ($p: 0.5817$).

Tabla 1 Distribución por Grupo Etáreo por Sexo de acuerdo con Terapia de Inducción

Grupo Etáreo	CFM	MMF	TOTAL
1. Adolescente (Menos de 18 años)	2 (2.22%)	7 (2.16%)	9 (2.17%)
2. Adulto Joven (18 – 26 años)	18 (20%)	68 (20.99%)	86 (20.77%)
3. Adulto (27 – 59 años)	62 (68.89%)	233 (71.91%)	295 (71.26%)
4. Adulto Mayor (60 – 74 años)	8 (8.89%)	13 (4.01%)	21 (5.07%)
5. Anciano (75 años o más)	-	3 (0.93%)	3 (0.72%)
TOTAL	90 (21.74%)	324 (78.26%)	414 (100%)

La mediana (P_{50}) del Índice de Actividad fue de 6pts (P_{25} : 3pts; P_{75} : 11pts) y un Rango Intercuartil 8pts, para los Hombres el P_{50} fue de 7pts y para las mujeres fue de 8pts, sin diferencia entre los sexos para el Índice de Actividad ($p: 0.2829$). En cuanto al Índice de Cronicidad, la mediana (P_{50}) fue de 5pts (P_{25} : 2pts; P_{75} : 7pts).y un Rango Intercuartil 5pts, para los hombres fue de 3pts y 5pts para las mujeres, no se encontró diferencia para la mediana ($p: 0.1106$).

Tabla 2 Esquema de Inducción a la Remisión utilizado por sexo

Esquema	Hombre	Mujer	TOTAL	p-valor
CFM	15 (16.7%)	39 (12%)	54 (13%)	0.3340
MMF	75 (83.3%)	285 (88%)	360 (87%)	0.1596
TOTAL	90 (21.7%)	324 (78.3%)	414 (100%)	-

El 87% de los pacientes fueron tratados con MMF con la finalidad de Inducir a la remisión. Sin embargo, una prueba de independencia de χ^2 mostró que no había una asociación significativa entre el sexo y el esquema de tratamiento para inducción (χ^2 : 0.0043, p = 0.947).

Tabla 3 Esquema de Inducción a la Remisión por Clase Histopatológica

Clase	CFM	MMF	TOTAL	p-valor
III	14 (25.9%)	82 (22.8%)	96 (21.5%)	0.4028
IV	34 (63.0%)	270 (75.0%)	304 (68.2%)	0.0836
V	6 (11.1%)	8 (2.2%)	14 (3.14%)	0.2601
Total	54 (13.0%)	360 (87.0%)	414 (100%)	-

Las clases membrano-proliferativa (Clase III y IV) representaron el 89.7% de las biopsias. Aunque la Clase V el esquema de mayor representatividad fue con CFM (11.1%) con respecto al esquema con MMF (2.2%), no se observó una diferencia al comparar directamente los valores porcentuales; sin embargo, al evaluar la tendencia global mediante un χ^2 , se observó que existe una tendencia marcada a tratar la clase membranosa (Clase V) con CFM que con MMF (χ^2 : 12.098; p: 0.002353).

Tabla 4 Comportamiento de la CrSr de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión

Esquema	Clase	Basal	6 meses	p-valor
CFM	III	2.46±1.89	1.43±1.17	0.0038
	IV	1.98±1.00	1.56±1.07	0.0012
	V	1.90±0.28	1.43±0.61	0.3492
	Global	2.06±1.18	1.53±1.07	0.0025
MMF	III	1.17±0.46	1.18±0.70	0.5111

IV	1.22±0.45	1.39±0.80	0.9973
V	1.25±0.32	0.89±0.23	0.0049
Global	1.21±0.45	1.33±0.77	0.9869

El promedio global de la CrSr de los pacientes tratados con CFM fue de 2.06±1.18. Se encontró que la CFM tuvo una respuesta significativa en las clases III y IV, con un delta de 1.03±0.72 para la Clase III y de 0.42±0.07 la clase IV, y aunque no se observó un delta significativo para la clase V, se observó una disminución del parámetro (mejoría). A nivel global se observó un marcado descenso de la CrSr (p:0.0025), evidenciando la acción de la CFM en la mejoría para este parámetro.

En cuanto al MMF, el valor global de la CrSr fue de 1.21±0.45. a excepción de la Clase V, la cual disminuyó los valores significativamente (p: 0.0049) con un delta de 0.32±0.11. Los niveles de CrSr en las clases III y IV fueron erráticos con una alta variabilidad, aumentaron en las clases membrano-proliferativas.

Tabla 5 Comportamiento de la CrSr de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión.

Esquema	Clase	Basal	3 meses	p-valor
CFM	III	1422.83±624.86	1219.58±844.12	0.2547
	IV	1811.09±1264.31	1571.07±1832.43	0.2086
	V	1796.00±936.20	1579.00±183.80	0.1037
	Global	1754.04±1172.22	1483.72±1685.16	0.1426
MMF	III	1430.54±694.94	1350.72±1192.90	0.3206
	IV	1507.42±679.82	1289.91±898.65	0.0019
	V	1348.30±400.45	1319.00±891.58	0.4627
	Global	1485.53±675.35	1304.12±966.92	0.0037

En cuanto a la Prot24hrs se observó que a la CFM no le fue bien en el manejo de este parámetro, aunque si se observó una disminución en todas las clases histopatológicas, esta no fue suficiente para evidenciar una afirmar que la misma haya sido significativa (0.1426).

Los valores de Prot24hrs en los pacientes tratados con MMF, se observó una disminución global de este parámetro (p: 0.0037). Esta disminución se voy mayormente marcada en la clase IV, la cual tuvo un delta de 217.51 ± 218.83 , aunque con una variabilidad alta, fue significativa la disminución (p: 0.0019).

Tabla 6 Respuesta de acuerdo con esquema de inducción a la remisión

REMISIÓN	CFM	MMF	TOTAL	p-valor
Completa	38 (37,25%)	140 (40,7%)	178 (39,91%)	0,3486
Parcial	16 (15,69%)	48 (13,95%)	64 (14,35%)	0,4349
No Remisión	48 (47,06%)	156 (45,35%)	204 (45,74%)	0,4176
TOTAL	102 (22,87%)	344 (77,13%)	446 (100%)	-

La tasa de respuesta (Remisión Completa o Parcial) fue para CFM del 52.94% y para 54.65%, sin diferencia entre los esquemas de tratamientos para la Inducción a la Remisión (p: 0.4122). Así mismo, ambos esquemas tuvieron la misma proporción en cuanto a Respuesta Completa (p: 0.3486) y Parcial (p: 0.4349).

Tabla 7 Mortalidad de acuerdo con el esquema de tratamiento para la Inducción a la Remisión

Mortalidad	CFM	MMF	TOTAL	p-valor
Si	19 (18,63%)	71 (20,64%)	90 (20,17%)	0,4215
No	83 (81,37%)	273 (79,36%)	356 (79,82%)	0,3416
TOTAL	102 (100%)	344 (100%)	446 (100%)	-

La mortalidad global fue del 20.17%. No se encontró diferencia entre los esquemas de tratamiento, ambos tuvieron igual representación porcentual en cuanto a mortalidad (p: 0.4215), aunque e observó un leve aumento de esta en el esquema con MMF, sin ser significativo, como se ha mencionado.

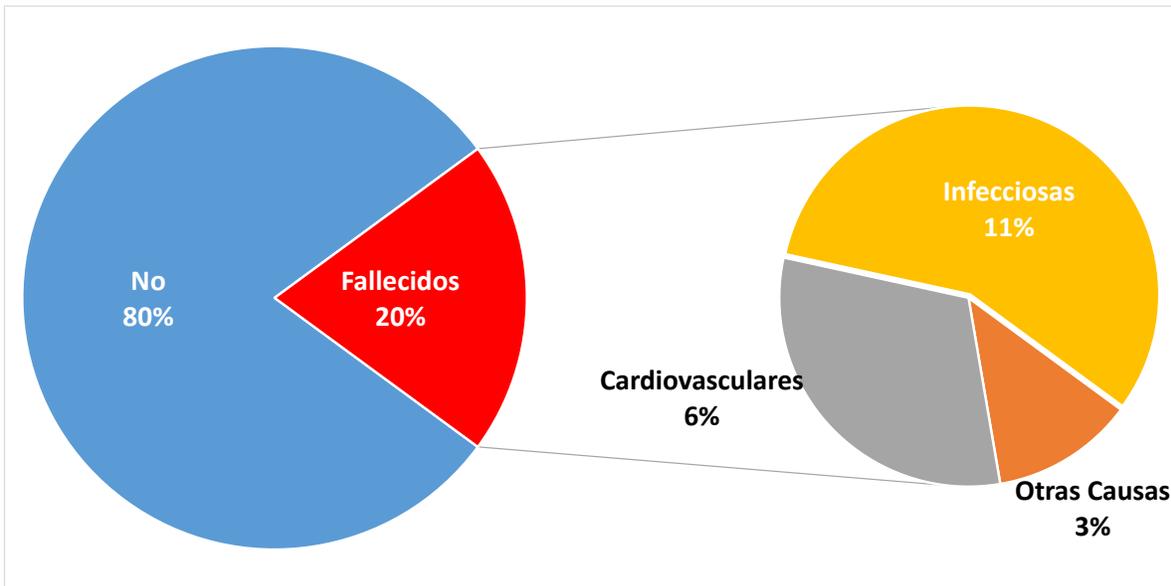


Ilustración 2 Causas de Muerte de los pacientes durante la fase de Inducción a la Remisión

La principal causa de muerte de los pacientes fueron las causas infecciosas (11%), en ambos esquemas no se encontró diferencia para esta causa de muerte ($p: 0.456$); la segunda causa de muerte fueron las causas Cardiovasculares (6%), así mismo tampoco se encontró diferencia entre los esquemas ($p: 0.6242$), es decir, que las causas de muertes no se encuentran asociadas al esquema de tratamiento utilizado para inducir a la remisión.

Discusiones

Existe una documentada evidencia de la alta incidencia del LES y de su afectación renal NL, en las mujeres ^{15,16}, especialmente en aquellas en los primeros años de su edad fértil ¹⁶. Esto debido a la asociación existente entre el cambio hormonal en la transición de la mujer sin desarrollo sexual a mujer fértil, lo cual requiere una serie de ajustes y de regulaciones adicionales hormonales que en los hombres no se presenta ^{17,18}. Este hallazgo es reiterativo y esperado en los estudios poblacionales, así como la relación hombre:mujer, en los prácticamente todos los estudios poblacionales de LES y NL, y en general de las enfermedades autoinmunes, la proporción de los hombres es menor con respecto a las mujeres (1:9) ¹⁹⁻²¹.

El LES y la NL en los hombres suele tener manifestaciones más graves, y aunque en los niveles los niveles de Prot24hrs, cilinduria y albumina sérica asociados con

la mortalidad suele ser similares a la de las mujeres, la diferencia esta relacionada a las manifestaciones de actividad sistémica del LES ^{22,23}, medida por SLEDAI, por sus siglas en inglés (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI*) ²³. Esta diferencia también se encuentra asociada a la etnicidad de los pacientes ^{24,25}, en este aspecto la región caribe colombiana es muy diferente a otras regiones del país, es una región geográfica que presenta tanta variabilidad genotípica, que hace imposible correlacionar la presentación o gravedad de una patología a un patrón fenotípico definido ²⁶ como en otras partes del mundo ²⁷.

Los índices histopatológicos de actividad y cronicidad de la NL (*Activity and Chronicity Index in Lupus Nephritis – ACINL*) son la manera mas objetiva de establecer el daño en el riñón, evaluado a través de la biopsia ²⁸. Estos índice no fueron diseñados para realizar diferencias entre sexos y/o grupos poblacionales, ya que solo miran la biopsia y la evaluación busca ser objetivo sin embargo, se presenta mucha diferencia entre observadores, así usen el mismo score, esto explica que no hubo diferencias entre sexos ²⁹.

En principio, estos índices junto con el patron histopatológico, evaluado en la biopsia renal, podrían definir entre determinar un esquema de inducción a la remisión u otro, ya que ayudan a escoger entre dos opciones de tratamiento medico ³⁰. Sin embargo, para el caso estudiado este apoyo al parecer no fue usado, ya que no se encontró diferencia entre el valor obtenido en el índice, la clase histológica y el esquema de tratamiento para la inducción escogido, esta explicaría el porque las clases III y IV no fueron mayormente inducidas con MMF en comparación del esquema con CFM, ya que hay reportes que esta clase funciona mejor con este fármaco que la alterativa asociada ³¹.

Al igual que otros reportes, tanto la remisión completa como la parcial no se encontró diferencia en utilizar CFM y MMF ³²⁻³⁴, así mismo varios metaanálisis mencionan que el MMF mejora la utilización el C3, aumenta la tasa de remisión completa y se indica en los pacientes que no responden con CFM ³⁵⁻³⁷, lo cual, lleva a pensar que quizás hay otros factores, como los genéticos que determinan la respuesta al tratamiento inmunosupresor que no fueron descritos o tenidos en cuenta y que son determinantes en la inmunosupresión farmacológica ^{38,39}.

Además de la respuesta a la inducción, es de notar que independiente a la clase histopatológica, la respuesta fue muy similar en ambos esquemas ³²⁻³⁴, incluso al evaluar clase por clase, aunque este resultado ya había sido descrito en la administración de dosis bajas de MMF y pulseados con CFM ^{40,41}. Esto plantea, nuevamente, que los factores en aquellos estudios donde el MMF tuvo mejores resultados y se recomienda su uso en primera línea ⁴² habían otros factores que posibilitaban un mejor adherencia, seguimiento y por lo tanto la respuesta ⁴³.

De acuerdo con el mecanismo de acción la farmacoterapia, se puede dividir en cuatro grupos: fármacos antiinflamatorios de la familia de los corticosteroides, inhibidores de la vía de la calcineurina, fármacos citotóxicos o antiproliferativos y anticuerpos específicos ⁴⁴. En este orden de ideas, los resultados de la CrSr y la Proteinuria se explican por los mecanismos de acción tanto de la CFM como del MMF, siendo el primero un citostático tiene una acción más sistémica, mientras que el segundo es un inhibido de la síntesis de las purinas a través de la inhibición de la monofosfato de inosina deshidrogenasa, siendo de acción específica de los Linfocitos T y B, ya que estos dependen de dicha enzima para síntesis de purinas ^{44,45}.

Otro aspecto relevante es la mortalidad elevada, para la fase de inducción, donde la tasa de supervivencia ronda alrededor del 95%, sin embargo, los valores registrados no son ajenos a los países en vía de desarrollo, donde la mortalidad puede ser cerca del 20% como lo es en este caso ^{46,47}. En este caso, la mortalidad fue alta, concordante lo reportado para los países en vía de desarrollo como Colombia.

En cuanto a las causas de muerte, las infecciosas fueron las más prevalentes esto responde a dos escenarios el primero, la inmunosupresión del tratamiento para NL ⁴⁸ y el segundo es la situación sanitaria de los países en desarrollo ⁴⁶. La segunda causa de mortalidad fueron las cardiovasculares, en esto se explica porque la Enfermedad Renal Crónica por cualquier es un factor de riesgo para los eventos de isquémicos y la gran mayoría de los pacientes con NL presentan cuadros de proteinurias subnefróticas asociados a daño endotelial ⁴⁹.

Referencias Bibliográficas

1. Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2014.
2. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013;28(2):110-121. doi:10.4140/TCP.n.2013.110
3. Zubair A, Frieri M. Lupus nephritis: Review of the LITERATURE. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):580-586. doi:10.1007/s11882-013-0394-4
4. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(6):329-341. doi:10.1038/nrneph.2015.33
5. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. doi:10.1002/acr.21664
6. Jr GM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups . XII . Risk. 2014;(September 2001):152-160.
7. Aroca-Martínez G. *Propuesta de Un Modelo de Gestion de Salud de La Nefritis Lupica.*; 2017.
8. Cervera R, Khamashta M a, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55
9. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616
10. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):904-913. doi:10.1093/ndt/gfv102
11. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi 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*. 2012;39(1):79-85.
doi:10.3899/jrheum.110532

12. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241-247. doi:10.1097/bor.0000000000000381
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-2131. doi:10.1002/art.10461
14. Aroca-Martínez G, Depine S, Consuegra-Machado JR, González-Torres HJ, Ámquez-Mendoza M, Estrada-García E. Development and use of an application programming interface modified from GoogleMaps© for the georeferencing of patients with glomerular disease. *Nefrol publicación Of la Soc Española Nefrol*. 2015;35(1):118-120. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Oct.12736
15. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034
16. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gen Med*. 2004;1(1):12-17. doi:10.1016/s1550-8579(04)80006-8
17. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:131-143; discussion 144. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x
18. Cutolo M, Sulli A, Villaggio B, Serio B, Accardo S. Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(10):573-577. doi:10.1136/ard.57.10.573
19. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706. doi:10.1177/0961203316673728
20. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, et al. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort

from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi:10.1097/MD.0000000000000267

21. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 35(6):1047-1055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628467>.
22. de Carvalho JF, do Nascimento AP, Testagrossa LA, Barros RT, Bonfá E. Male gender results in more severe lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2010;30(10):1311-1315. doi:10.1007/s00296-009-1151-9
23. Ramírez Sepúlveda JI, Bolin K, Mofors J, et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):60. doi:10.1186/s13293-019-0274-2
24. Tannor EK, Yeboah-Mensah K. Biopsy proven lupus nephritis in a black male patient in West Africa with systemic lupus erythematosus: case report. *Pan Afr Med J*. 2018;31:198. doi:10.11604/pamj.2018.31.198.14326
25. Mohan S, Radhakrishnan J. Geographical variation in the response of lupus nephritis to mycophenolate mofetil induction therapy. *Clin Nephrol*. 2011;75(3):233-241. doi:10.5414/cnp75233
26. Anaya J-M, Cañas C, Mantilla RD, et al. Lupus nephritis in Colombians: contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):199-207. doi:10.1007/s12016-010-8249-4
27. Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature*. 2020;582(7813):577-581. doi:10.1038/s41586-020-2277-x
28. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-796. doi:10.1016/j.kint.2017.11.023
29. Azoicăi T, Belibou IM, Lozneanu L, Giușcă SE, Cojocaru E, Căruntu ID. Large variability of the activity and chronicity indexes within and between

histological classes of lupus nephritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):73-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523301>.

30. Haladyj E, Mejía JC, Cervera R. Is the renal biopsy still necessary in lupus nephropathy? *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(2):69-72. doi:10.1016/j.rcreu.2016.04.001
31. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, Hu W-X, Zhang H-T, Li L-S. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):2001-2010. doi:10.1681/ASN.2007121272
32. Gul H, Mushtaq MS, Salim B, Samreen S, Nasim A, Khan M. A Comparison Of Mycophenolate Mofetil And Cyclophosphamide As Lupus Nephritis Induction Therapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(4):454-458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33225643>.
33. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89(1):235-242. doi:10.1038/ki.2015.318
34. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2017;28(5):1069-1077. doi:10.4103/1319-2442.215147
35. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328. doi:10.1097/MD.00000000000022328
36. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1933-1942. doi:10.1093/ndt/gfm066
37. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010;19(6):703-710. doi:10.1177/0961203309357763
38. Dai C, Deng Y, Quinlan A, Gaskin F, Tsao BP, Fu SM. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to

- damage. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:87-96. doi:10.1016/j.coi.2014.10.004
39. Mageed RA, Prud'homme GJ. Immunopathology and the gene therapy of lupus. *Gene Ther*. 2003;10(10):861-874. doi:10.1038/sj.gt.3302016
 40. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):175. doi:10.1186/s12882-018-0973-7
 41. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):227-235. doi:10.1097/MD.0b013e3181e93d00
 42. Hogan J, Schwenk MH, Radhakrishnan J. Should mycophenolate mofetil replace cyclophosphamide as first-line therapy for severe lupus nephritis? *Kidney Int*. 2012;82(12):1256-1260. doi:10.1038/ki.2012.203
 43. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):510-518. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.004
 44. Liberman AC, Druker J, Refojo D, Arzt E. [Molecular mechanisms of action of some immunosuppressive drugs]. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(6):455-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147430>.
 45. Herrmann DB, Bicker U. Drugs in autoimmune diseases. *Klin Wochenschr*. 1990;68 Suppl 2:15-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2198387>.
 46. Montiel D, Cacace P. Mortality and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2019;5(2):51-57. doi:10.18004/rpr/2019.05.02.51-57
 47. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. June 2018. doi:10.1002/14651858.CD002922.pub4
 48. Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, Vega-Vega O, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R. Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort. *Lupus*. 2018;27(8):1303-1311.

doi:10.1177/0961203318770527

49. Ali OM, Sayed AA, Mohammed WS, Mohammed RR. Cardiovascular System Affection and Its Relation to First-Year Mortality in Patients Initiating Maintenance Hemodialysis. *Int J Gen Med.* 2020;13:379-385.
doi:10.2147/IJGM.S242549

8. Referencias

- 1 Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2014.
- 2 Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, *et al.* Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. *Consult Pharm* 2013;28:110–21. doi:10.4140/TCP.n.2013.110
- 3 Zubair A, Frieri M. Lupus nephritis: Review of the LITERATURE. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:580–6. doi:10.1007/s11882-013-0394-4
- 4 Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:329–41. doi:10.1038/nrneph.2015.33
- 5 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797–808. doi:10.1002/acr.21664
- 6 Jr GM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups . XII . Risk. 2014;;:152–60.
- 7 Aroca-Martínez G. *Propuesta de un modelo de gestion de salud de la nefritis lupica.* 2017.
- 8 Cervera R, Khamashta M a, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55
- 9 Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:825–35. doi:10.2215/CJN.05780616
- 10 Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, *et al.* Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:904–13. doi:10.1093/ndt/gfv102
- 11 Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi 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* 2012;39:79–85. doi:10.3899/jrheum.110532

- 12 Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:241–7. doi:10.1097/bor.0000000000000381
- 13 Viana De Queiroz M. Lupus Eritematoso Sistemico. *Acta Med Port* 1994;7:343–8.
- 14 pe Corona-Sanchez EG. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Resid* 2015;10:4–11.
- 15 González V, González J. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Presentación de un caso. Systemic Lupus Erythematosus. Case presentation. 2017;4:75–93.
- 16 Xu R, Li Q, Liu R, *et al.* Association Analysis of the MHC in Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3383–94. doi:10.1681/ASN.2016121331
- 17 Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología. RD, Carsolio-Trujano M, Herrera-Sánchez DA, *et al.* Revista alergia Mexico: organo oficial de la Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología, A.C. *Rev Alerg México* 1993;62:265–70.
- 18 Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, *et al.* Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012;21:241–50. doi:10.1177/0961203311426568
- 19 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400–12. doi:10.1002/art.40930
- 20 Coronado Alvarado CD, Gámez Saiz IL, Sotelo Cruz N. Características clínicas y comorbilidades de pacientes con lupus eritematoso sistémico en niños y adultos. *Acta Pediátrica México* 2018;1:1. doi:10.18233/apm1no1pp1-121535
- 21 Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* 2017;12:1429–39. doi:10.1016/j.med.2017.01.001
- 22 Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, *et al.* A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:691–7. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.01.004
- 23 Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:135–46. doi:10.1007/s40257-016-0173-9

- 24 Kado R. Systemic Lupus Erythematosus for Primary Care. *Prim Care Clin Off Pract* 2018;45:257–70. doi:10.1016/j.pop.2018.02.011
- 25 Nutan F, Ortega-Loayza AG. Cutaneous Lupus: A Brief Review of Old and New Medical Therapeutic Options. *J Investig Dermatology Symp Proc* 2017;18:S64–8. doi:10.1016/j.jisp.2017.02.001
- 26 Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, *et al.* Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:53–64. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.022
- 27 Kolasinski SL, Chi AS, Lopez-Garib AJ. Current Perspectives on Imaging for Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Dermatomyositis/Polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:711–32. doi:10.1016/j.rdc.2016.07.007
- 28 Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* 2019;96:1–13. doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001
- 29 Acosta I, Avila G, Acosta M, *et al.* Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus eritematoso sistémico- LES. 2016;14.
- 30 Alonso M. *Lupus eritematoso sistémico. Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España.* 2017.
- 31 Ghahramani M, Nudy M, Ruzieh M. LUPUS IN THE HEART. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2617. doi:10.1016/S0735-1097(19)33223-1
- 32 Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:51–60. doi:10.1016/j.rdc.2013.10.003
- 33 Sunjaya DB, Koster MJ, Osborn TG. 61-Year-Old Woman With Systemic Lupus Erythematosus and Chest Pain. *Mayo Clin Proc* 2017;92:153–8. doi:10.1016/j.mayocp.2016.04.034
- 34 Tejeda-Maldonado J, Quintanilla-González L, Galindo-Uribe J, *et al.* Cirugía cardiaca en pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas y desenlaces. *Reumatol Clínica* 2018;14:269–77. doi:10.1016/j.reuma.2017.01.012
- 35 Samura T, Toda K, Yoshioka D, *et al.* Libman-Sacks Endocarditis Due to Systemic Lupus Erythematosus Activation After Mitral Valve Plasty. *Ann Thorac Surg* 2017;104:e109–11. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.01.073
- 36 Kotkar KD, Said SM. Libman-Sacks Endocarditis in a Patient With Antiphospholipid Syndrome. *Ann Thorac Surg* 2016;102:e31–2. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.11.004

- 37 Chazal T, Kerneis M, Guedeney P, *et al.* Coronary artery disease in systemic lupus: A case-controlled angiographic study. *Autoimmun Rev* 2020;19:102427. doi:10.1016/j.autrev.2019.102427
- 38 Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun* 2017;82:1–12. doi:10.1016/j.jaut.2017.05.008
- 39 Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, *et al.* Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1183. doi:10.1097/MD.0000000000001183
- 40 Ke S-R, Liu C-W, Wu Y-W, *et al.* Systemic lupus erythematosus is associated with poor outcome after acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:1400–7. doi:10.1016/j.numecd.2019.08.006
- 41 Fidler L, Keen KJ, Touma Z, *et al.* Impact of pulmonary disease on patient-reported outcomes and patient-performed functional testing in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:1004–11. doi:10.1177/0961203316630818
- 42 Moqin Z. Shrinking Lung Syndrome as the Initial Manifestation of SLE. *Chest* 2016;149:A474. doi:10.1016/j.chest.2016.02.493
- 43 Buckley MM, Rabinovich CE. Pulmonary Manifestations of Rheumatic Diseases in Children. *Pediatr Clin North Am* 2021;68:147–66. doi:10.1016/j.pcl.2020.09.005
- 44 Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Pleural Involvement, Acute Pneumonitis, Chronic Interstitial Lung Disease and Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2018;14:294–300. doi:10.1016/j.reumae.2018.03.001
- 45 Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clin Chest Med* 2019;40:519–29. doi:10.1016/j.ccm.2019.06.001
- 46 Goswami RP, Mondal S, Lahiri D, *et al.* Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *QJM* 2016;109:617–8. doi:10.1093/qjmed/hcw093
- 47 Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, *et al.* Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev* 2016;15:994–1000. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.021
- 48 Chaudhury D, Qureshi A, Prasad S, *et al.* Catatonia – An unusual presenting

- clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clínica* 2017;13:224–6. doi:10.1016/j.reuma.2016.03.013
- 49 Hanly JG. Attribution in the assessment of nervous system disease in SLE. *Rheumatology* 2015;54:755–6. doi:10.1093/rheumatology/keu458
- 50 Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, *et al.* Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2015;54:891–8. doi:10.1093/rheumatology/keu384
- 51 Jafri K, Patterson SL, Lanata C. Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:531–45. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.003
- 52 Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, *et al.* The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016;74:41–72. doi:10.1016/j.jaut.2016.06.013
- 53 Hanly JG. Avoiding diagnostic pitfalls in neuropsychiatric lupus: the importance of attribution. *Lupus* 2017;26:497–503. doi:10.1177/0961203317690244
- 54 Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:338–47. doi:10.1038/nrrheum.2014.15
- 55 Chaves WG, Carrero NE, Tejada MJ. Linfadenopatías generalizadas como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico; un diagnóstico diferencial de enfermedad linfoproliferativa. Un reporte de dos casos. *Rev Colomb Reumatol* 2015;22:225–30. doi:10.1016/j.rcreu.2015.08.005
- 56 Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, *et al.* Haematological manifestations of lupus. Published Online First: 2015. doi:10.1136/lupus-2014-000078
- 57 Ournal THEJ, Ediatrics OFP. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr* 2018;196:22-30.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.045
- 58 Fernanda M, Ávila R, María L, *et al.* Manifestaciones relacionadas con alteraciones en la coagulación en lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil . Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2020;27:190–201. doi:10.1016/j.rcreu.2019.01.002
- 59 Pueyo-Asensio C, Saint Gerons Trecu M, Rubio Pérez MA, *et al.* Holmes-Adie syndrome as an early manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch la Soc Española Oftalmol (English Ed* 2020;:11–4. doi:10.1016/j.oftale.2020.03.015

- 60 Palejwala N V., Walia HS, Yeh S. Ocular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. *Autoimmune Dis* 2012;2012:1–9. doi:10.1155/2012/290898
- 61 Knox Cartwright NE, Tole DM, Georgoudis P, *et al.* Peripheral Ulcerative Keratitis and Corneal Melt. *Cornea* 2014;33:27–31. doi:10.1097/ICO.0000000000000008
- 62 Héron E, Gutzwiller-Fontaine M, Bourcier T. Sclérites et épisclérites : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *La Rev Médecine Interne* 2014;35:577–85. doi:10.1016/j.revmed.2014.02.004
- 63 Md Noh UK, Zahidin AZA, Yong TK. Retinal vasculitis in systemic lupus erythematosus: an indication of active disease. *Clin Pract* 2012;2:54. doi:10.4081/cp.2012.e54
- 64 Wu C, Dai R, Dong F, *et al.* Purtscher-like Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1335-1341.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.001
- 65 Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:135–41. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306629
- 66 Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, *et al.* Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085–90. doi:10.1016/j.autrev.2013.05.004
- 67 Jara I. Puntos de encuentro entre la dermatología y la reumatología. *Rev Chil Dermatol* 2015;31:230–7.
- 68 Koo BS, Hong S, Kim YJ, *et al.* Lupus enteritis: clinical characteristics and predictive factors for recurrence. *Lupus* 2015;24:628–32. doi:10.1177/0961203314558858
- 69 Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:165–75. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.011
- 70 Zhang F, Zhang J, Zhou L, *et al.* Intestinal pseudo-obstruction as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Emerg Med* 2019;37:176.e1-176.e2. doi:10.1016/j.ajem.2018.09.048
- 71 Delgado N. Nefritis lúpica. *Med infant* 2000;7:272–8.
- 72 Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, *et al.* Diagnosis and treatment of

Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012;32:1–45. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298

- 73 Mart GA, Gonz HJ. Nefritis lúpica.
- 74 Peñaranda P, Fernando L. Redalyc.Nefropatía lúpica. 2014.
- 75 Novillo Valdivieso MS, Ayala López IM, Mora Gonzalez MG, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Recimundo* 2019;3:410–27. doi:10.26820/recimundo/3.(3).septiembre.2019.410-427
- 76 Horta-Baas G, Camargo-Coronel A, Miranda-Hernández DG, *et al.* Renal Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus: Comparison of Graft Survival With Other Causes of End-stage Renal Disease. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2019;15:140–5. doi:10.1016/j.reumae.2018.10.012
- 77 Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, *et al.* Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2020;16:255–61. doi:10.1016/j.reumae.2018.07.014
- 78 Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab in Lupus Nephritis: A Non-systematic Review. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2016;12:210–5. doi:10.1016/j.reumae.2016.01.001
- 79 Morales E, Cánovas JM, Cavero T, *et al.* Afectación renal en las vasculitis, el lupus eritematoso y las enfermedades sistémicas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* 2015;11:4902–13. doi:10.1016/j.med.2015.06.012
- 80 Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, *et al.* Prognostic Factors for Treatment Response in Patients With Lupus Nephritis. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2014;10:164–9. doi:10.1016/j.reumae.2013.12.010
- 81 Chowdhary VR. Broad Concepts in Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2017;92:744–61. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.007
- 82 Fulgeri C, Carpio JD, Ardiles L. Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos. *Nefrología* 2018;38:386–93. doi:10.1016/j.nefro.2017.11.016
- 83 Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, *et al.* Predictive Risk Factors for Failure to Induction Therapy of Lupus Nephritis in a Cohort of Colombian Patients. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2014;10:147–51. doi:10.1016/j.reumae.2013.12.011

- 84 Kalloo S, Aggarwal N, Mohan P, *et al.* Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:154–61. doi:10.2215/CJN.05870612
- 85 Martín-Gómez MA, Rivera Hernández F, Frutos Sanz MÁ, *et al.* Recomendaciones y sugerencias a 4 preguntas clave en nefropatía lúpica: Extracto de la guía de práctica clínica 2015. *Nefrología* 2016;36:333–8. doi:10.1016/j.nefro.2016.01.013
- 86 Guillén AVC, Rodríguez MLF. Protocol for diagnosis and treatment of lupus nephropathy. *Med* 2019;12:4849–52. doi:10.1016/j.med.2019.06.015
- 87 Llanos L, Massardo L. Tratamientos Biológicos para Nefropatía Lúpica. 2015;31:11–4.
- 88 Curs G, Kumar P, Merino I, *et al.* Escola Universitària d'Infermeria Gimbernat. 2013;:1–97.
- 89 Mofetilo M, En MFM, Lúpica N. PROTOCOLO PARA EL USO DE Código : CRFT / PRO / MNL / FIA / 122015. 2015.
- 90 Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:167–78. doi:10.1038/s41584-020-0374-8
- 91 García MP. clínicas fuera de ficha técnica . Experiencia en un hospital de tercer nivel . 2019;:1–36.
- 92 Han ES, Goleman, Daniel; Boyatzis, Richard; Mckee A. 濟無No Title No Title. *J Chem Inf Model* 2019;53:1689–99.
- 93 Fernández-García B, Martínez-Santana V, Ortega-Valín L, *et al.* Off-label uses of mycophenolate mofetil: Lupus nephritis. *Farm Hosp* 2015;39:222–3. doi:10.7399/fh.2015.39.4.8135
- 94 Ponticelli C, Escoli R, Moroni G. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases? *Autoimmun Rev* 2018;17:1022–7. doi:10.1016/j.autrev.2018.04.007
- 95 CICLOFOSFAMIDA VERSUS MICOFENOLATO EN NEFRITIS LÚPICA HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2015-2019. 2020.
- 96 Batista SER, Grass AV, Del E, *et al.* Cyclophosphamide in the systemic sclerosis treatment. *Correo Científico Médico de Holguín* 2015;19:1–12.
- 97 Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, *et al.* Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:41–9. doi:10.1016/S0272-6386(97)90563-1

- 98 Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, *et al.* Pedraza, Salazar, Sierra, Soler, Castro, Castillo, Hernández, Piñeros, 2016 VALIDACIÓN MoCA bogota. *Acta Medica Colomb* 2016;41:221–8.
- 99 Loureiro C, García C, Adana L, *et al.* Use of the montreal cognitive assessment (MoCA) in Latin America: A systematic review. *Rev Neurol* 2018;66:397–408. doi:10.33588/rn.6612.2017508