



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“FACTORES PREDISPONENTES EN EL DESARROLLO
DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

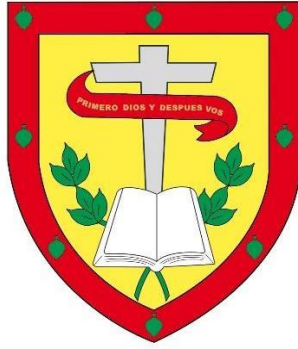
AUTOR: NAYELY STHEFANIA CHUQUIMARCA JUNGAL

DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA- ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“FACTORES PREDISPONENTES EN EL DESARROLLO
DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: NAYELY STHEFANIA CHUQUIMARCA JUNGAL

DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Nayely Sthefania Chuquimarca Jungal portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1106024365. Declaro ser el autor de la obra: “**Factores predisponentes en el desarrollo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 23 de julio de 2024

F: 

Nayely Sthefania Chuquimarca Jungal

C.I. 1106024365

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Factores predisponentes en el desarrollo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico** " realizado por **Nayely Sthefania Chuquimarca Jungal** con documento de identidad No. **1106024365**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 23 de julio de 2024.

F: 
Dra. Cecibel Salamea Sarmiento
REUMATÓLOGA
1921173185

Dr. Cecibel Johanna Salamea Sarmiento
DIRECTOR / TUTOR

1. DEDICATORIA

Dedico este trabajo especialmente a Dios y a mis padres Teresa Jungal y Vicente Chuquimarca quienes me han acompañado en todo mi camino académico y personal, quienes nunca dudaron en apoyarme para superar todos los obstáculos y han estado ahí en cada momento dándome palabras de aliento para no rendirme. A cada uno de mis hermanos Johana, Jimmy y Carolina y como no a mi sobrino David, quienes han sido mi guía y mi inspiración para continuar en cada decisión que he tomado. A mis tíos y tías quienes me han brindado sus sabios consejos en todo este camino con el fin de un futuro prometedor.

A mis amigos con los que he compartido diversos momentos en el transcurso de nuestra formación, a quienes me han brindado compañía, ánimo y fuerza para llevar a cabo todas las actividades que me he propuesto, aquellos que han sido mi apoyo incondicional en este camino.

2. AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis papás ya que son ellos quienes en todo momento han estado acompañándome y dándome la fuerza necesaria para cumplir cada uno de mis objetivos, a mis hermanos quienes me han servido como fuente de inspiración para cumplir mis sueños y no dejarme vencer. Agradezco infinitamente a mis amigos con los que he compartido experiencias buenas y malas y siempre han estado presentes para ayudarme en lo que necesite. A la Universidad Católica de Cuenca y a cada uno de los docentes quienes han compartido sus conocimientos conmigo gracias por orientarme para así alcanzar la excelencia académica. También quiero agradecer a la Dra. Cecibel Salamea por brindarme su tiempo, esfuerzo para llevar a cabo este proyecto de investigación.

3. RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a varios tejidos del ser humano, una de las complicaciones más comunes y con mayor gravedad son las afectaciones renales en especial la nefropatía lúpica, esta representa una de las causas con mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus. Se asocia a personas de raza negra en comparación de la blanca y se presenta de manera más perjudicial en pacientes jóvenes en relación a los adultos. En un porcentaje de estudios la nefritis se asocia al sexo femenino, considerándolos como algunos de los factores predisponentes en esta nefropatía. También existen diversos factores como son mutaciones genéticas en cuyos casos existe alteración a nivel de las vías de complemento, eliminación de ADN/ARN y la detección de ácidos nucleicos. También se considera datos histológicos como la identificación de complejos inmunes con presencia de anticuerpos y formación de complementos; los biomarcadores más importantes son las citocinas proinflamatorias y quimiocinas así también las moléculas de adhesión celular. Existen anticuerpos neuropáticos que participan en el desarrollo de nefritis, en especial en anti-dsADN. La clasificación de la enfermedad se realiza tras las características histológicas identificadas en la biopsia renal, existiendo así seis tipos. El tratamiento se basa principalmente en conseguir una remisión completa de la enfermedad, guiándose por exámenes de laboratorio en donde se evidencia mejores valores, considerando que la base del tratamiento en todos los pacientes es la administración de Hidroxicloroquina.

Palabras clave: Biomarcadores, causalidad, lupus eritematosos sistémico, nefritis lúpica.

4. ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that affects several human tissues. One of the most common and severe complications is renal involvement, especially lupus nephropathy, which represents one of the causes of the highest morbidity and mortality in patients with lupus. It is more associated with black people than white people and is more detrimental in young patients than in adults. In several studies, nephritis is associated with female sex, considered as one of the predisposing factors in this nephropathy. There are also several factors, such as genetic mutations, where there is alteration at the level of complement pathways, DNA/RNA elimination, and nucleic acid detection. Histological data, such as those identifying immune complexes with antibodies and complement formation, are also considered; the most critical biomarkers are proinflammatory cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules. Some neuropathic antibodies are involved in the development of nephritis, especially anti-dsDNA. The classification of the disease is based on the histological characteristics identified in the renal biopsy; therefore, there are six types. Treatment is mainly based on achieving a complete remission of the disease, guided by laboratory tests where better values are evidenced, considering that the basis of treatment in all patients is the administration of Hydroxychloroquine.

Keywords: Biomarkers, causality, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis.

5. ÍNDICE

1. DEDICATORIA.....	5
2. AGRADECIMIENTO.....	6
3. RESUMEN.....	7
4. ABSTRACT.....	8
5. ÍNDICE.....	9
6. INTRODUCCIÓN.....	10
7. METODOLOGÍA.....	11
8. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
8.1. DEFINICIÓN.....	12
8.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	12
8.3. FISIOPATOLOGÍA.....	12
8.4. FACTORES PREDISPONENTES EN EL DESARROLLO DE NL.....	13
8.4.1 Factores demográficos.....	13
8.4.2 Factores genéticos.....	13
8.4.3 Factores histológicos.....	13
8.4.4 Biomarcadores.....	14
8.4.5 Anticuerpos nefropáticos.....	14
8.4.6 Otros factores.....	14
8.5. DIAGNÓSTICO.....	15
8.6. CLASIFICACIÓN.....	16
8.7. TRATAMIENTO.....	16
9. CONCLUSIONES.....	19
10. BIBLIOGRAFÍA.....	20
11. ANEXOS.....	25

6. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica (1), en la cual el sistema inmune ataca a sus propios tejidos, mediante la formación de complejos inmunitarios y la producción de autoanticuerpos (2). La nefritis lúpica (NL) es la enfermedad renal más común y grave del lupus (3), afectando alrededor del 50-70% de los pacientes (4). Esta enfermedad presenta diversas manifestaciones clínicas, entre ellas proteinuria asintomática, manifiesta síndrome nefrótico o síndrome nefrítico (5).

La clasificación de la NL se realiza por la histología y se complementa con las manifestaciones clínicas (6), cuyo objetivo es obtener los datos necesarios para un tratamiento favorable y mejorar el pronóstico de la enfermedad (7). El tratamiento temprano de este tipo de nefropatía es fundamental (8), ya que es un determinante para evitar la pérdida de nefronas y así prevenir el desarrollo de una enfermedad renal crónica (ERC) (9). Alrededor del 40% de los pacientes con LES experimentan NL (10), afectando a grupos raciales no caucásicos y a grupos socioeconómicos menos favorecidos (11), presenta mayor predisposición en hombres en comparación a mujeres (12); mientras que, las poblaciones de adolescentes y niños son más predisponentes a presentar NL en comparación con los adultos (13), en una relación de 37% (jóvenes) frente a 20% (adultos) (14).

Según lo reportado por Méndez et al. (15), en Ecuador no existían datos estadísticos sobre la nefropatía lúpica a nivel nacional. Sin embargo, estos autores señalan que en Cuenca en el Hospital José Carrasco Arteaga en el año 2018 se demostró que uno de los tipos más frecuente de NL era la membranosa (35,7%), con una prevalencia de (78,6%) en mujeres versus (21,4%) en hombres. En estos casos, se encontró que el Rituximab era efectivo para detener la progresión de la enfermedad, y disminuyendo la proteinuria.

La importancia de la investigación es hacer una revisión de los diferentes factores predisponentes para el desarrollo de nefropatía lúpica, con la finalidad de proporcionar una información actualizada sobre la fisiopatología de la enfermedad renal lúpica. Además, pretende también ser esta revisión una puesta al día de los diferentes esquemas de tratamiento que pueden utilizarse en los diferentes tipos histológicos que conforman la NL.

7. MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica del 12 al 15 de abril del 2024 en la base de datos de Pub Med, empleado las siguientes palabras clave: “Biomarkers”, “Causality”, “Lupus Nephritis”, “Lupus Erythematosus, Systemic”, las cuales fueron consultas en la página de DECS/MESH. De igual manera, se empleó el operador booleando “AND” para construir el algoritmo de búsqueda (“Lupus Nephritis”[Mesh]) AND “Causality”[Mesh], (“Lupus Erythematosus, Systemic”[Mesh]) AND “Causality”[Mesh], (“Lupus Nephritis”[Mesh]) AND “Biomarkers”[Mesh].

Se obtuvieron 5196 artículos de revisión, en los cuales se aplicaron los criterios de inclusión.

- Artículos originales con una argumentación científica
- Artículos publicados en los últimos 5 años al momento del estudio
- Artículos publicados en el idioma inglés y español
- Artículos en humanos
- Artículos Gratuitos

Obteniendo un total de 67 artículos. Se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose 8 artículos por no tener información irrelevante y 12 artículos por datos incompletos. Incluyendo finalmente un total de 47 artículos de calidad en la presente revisión.

8. DESARROLLO DEL TRABAJO

8.1. DEFINICIÓN

La NL es una complicación grave de LES que afecta la supervivencia de quien lo padece (16). El daño renal suele manifestarse en los primeros 5 años tras el diagnóstico de LES (3). Y se asocia con elevada morbilidad y mortalidad (17). El LES es un trastorno autoinmune que comúnmente se presenta como brotes agudos o recurrencias, lo que influye en el deterioro de la función renal debido a un daño en la estructura del glomérulo condicionado por diferentes factores, como lo son los cambios proliferativos, el grado de proteinuria y los depósitos inmunes (17).

8.2. EPIDEMIOLOGÍA

Robinson et al. (1), reportaron que la frecuencia de NL es mayor en mujeres jóvenes con un rango de edades entre los 20-40 años siendo de alrededor del 80% comparado con 35% en adultos mayores. Esto concuerda con Renaudineau et al. (11), quienes señalan que la NL afecta a mujeres jóvenes (70% de casos) comparado con adultos de edades intermedias (30-60% de casos). De igual forma hacen hincapié en que el diagnóstico temprano de LES en personas menores de 30 años impacta favorablemente el pronóstico. Estos mismos autores reportan que la prevalencia de la nefritis es mayor en pacientes afrodescendientes (51%) e hispanos (57%) en comparación con pacientes caucásicos (30%). La NL es más frecuente en pacientes varones lúpicos que en mujeres con esta afección, pero no hay que perder de vista que la prevalencia de lupus es significativamente mayor en mujeres 5:1 en relación a hombres (12). En suma, los varones lúpicos tienen mucha más probabilidad de desarrollar NL.

8.3. FISIOPATOLOGÍA

De las células inmunológicas del ser humano, se liberan proteínas conocidas como receptores carroñeros o scavenger receptors (SR) encargados de llevar los desechos celulares y moléculas dañadas desde la célula al espacio extracelular en el proceso de apoptosis (18). La actividad fagocitaria de SR se encuentra alterada en el LES, es por ello que existe una eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos exacerbando las respuestas autoinmunes y de inflamación (19).

La acumulación de inmunocomplejos por alteración de los SR genera que los autoantígenos se dirijan hacia la superficie de las membranas celulares de diversos órganos y tejidos, incluidas las membranas de las células renales, también se generan células B como respuesta

adaptativa al LES y se crean complejos inmunes (CI), dirigiéndose a nivel glomerular en donde se produce la activación de complemento (20), dando como resultado la activación de citoquinas y componente proinflamatorio, favoreciendo al daño tisular, activación endotelial y proliferación celular que corresponde a la NL (21).

8.4. FACTORES PREDISONENTES EN EL DESARROLLO DE NL.

Entre los factores que predisponen la aparición de NL en pacientes con previo diagnóstico de lupus se describen factores demográficos, genéticos, y de igual forma se considera el análisis de biomarcadores y anticuerpos (Tabla1), que se detallan a continuación.

8.4.1 Factores demográficos:

El diagnóstico de LES en edades más tempranas es un factor predictor de NL a considerar, dado que predispone a mayor riesgo y una evolución menos favorable en comparación con los adultos (13). La NL se presenta en ambos sexos, sin embargo, tiene más predilección por los hombres, esto se atribuye a los andrógenos que influyen en la producción de autoanticuerpos, especialmente los anticuerpos de doble cadena los cuales están relacionados a una mayor prevalencia de NL (22). Así mismo, se establece que la NL es más común en personas africanas, caribeños, isleños o asiáticos en comparación con personas caucásicas (23).

8.4.2 Factores genéticos:

- Un cierto porcentaje de pacientes con LES (1 -3%) es causado por mutaciones monogénicas, dentro de los cuales se mencionan mutaciones genéticas a nivel de (24):
 - **Eliminación de ADN/ARN:** RNASEH2C, DNASE1L3 y DNASE1
 - **Vía de complemento:** deficiencia de C3 y C1q/r/s, variaciones del número de copias en C4.
 - **Detección de ácidos nucleicos:** ADN/ARN y genes que actúan en la vía del INF1: IRF1 y TLR7
- Los factores genéticos más influyentes en NL son los relacionados con el antígeno leucocitario humano (HLA) en donde se identifica alelos específicos (HLA-DR15 y HLA-DR3) (25).

8.4.3 Factores histológicos:

- En la evaluación histológica por medio de biopsia renal se destaca la presencia de complejos inmunes a nivel glomerular y tubulointerstitial como son: (anticuerpos IgG, IgA e IgM; complemento (C1q-C3-C4) (26). La identificación del complemento (C3+/-

y C1q +) y niveles bajos del complemento sérico de C3, C4 y CH50 se asocian como factores predictivos de NL (27).

8.4.4 Biomarcadores:

- Los biomarcadores urinarios asociados a la NL son importantes para predecir la enfermedad, entre ellos se destaca la proteinuria (>0,5 g/24 h), TFG normal o ligeramente disminuida (28); formación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (TWEAK, MCP-1/CCL2) (29); algunas moléculas de adhesión celular (CAM) como: (i) la (NGAL) lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (ii) molécula de lesión renal (KIM-1), (iii) CAM1 vascular (30).

8.4.5 Anticuerpos nefropáticos:

- Los anticuerpos nefropáticos relacionados con la NL son los Anti-dsDNA anticuerpos dirigidos contra el ADN de doble cadena, estos tienen la capacidad de unión al ADN y a ciertas moléculas de los tejidos renales (ej. Laminina, anexina II, α -actinina, etc) (31).

8.4.6 Otros factores:

En un estudio realizado en 2021 por Estévez et al. (22), en donde se analizaron 718 pacientes con LES y 124 de ellos desarrollaron NL de los cuales el (39,5%) presentaron antecedentes de tabaquismo, así también estaban relacionados con el inicio abrupto de NL; por lo que consideran al tabaquismo y el inicio abrupto de la enfermedad como posibles variables predictivas.

Tabla 1. Factores predisponentes de NL en pacientes con diagnóstico de LES.

Factores demográficos	
Edad	• > en edades tempranas
Sexo	• > hombres
Origen étnico	• > en personas africanas, isleños, asiáticos o caribeños
Factores genéticos	
Mutaciones monogénicas	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de ADN/ARN: RNASEH2C, DNASE1L3 y DNASE1 • Vía de complemento: deficiencia de C3 y C1q/r/s, variaciones del número de copias en C4. • Detección de ácidos nucleicos: ADN/ARN y genes que actúan en la vía del INF 1: IRF1 y TLR7.
Mutaciones en el antígeno leucocitario humano	• Alelos: HLA-DR15 y HLA-DR3

Factores histológicos (biopsia renal)	<ul style="list-style-type: none"> • Complejos inmunes glomerulares e intersticiales. • Anticuerpos IgG, IgA e IgM; complemento C1q-C3-C4. • Identificación de C3+/- y C1q + y niveles bajos del complemento sérico de C3, C4 y CH50
Biomarcadores	
Uroanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria >0,5 g/24 h • TFG normal/ligeramente aumentado.
Citoquinas/ quimiocinas proinflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> • TWEAK, MCP-1/CCL2
CAM	<ul style="list-style-type: none"> • NGAL • KIM-1 • CAM 1
Anticuerpos nefropáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-dsDNA
Otros	
Antecedentes de tabaquismo	
Inicio abrupto de la enfermedad	

Fuente: Elaboración propia a base de la referencia (22-31).

8.5. DIAGNÓSTICO

En la investigación realizada por Fanouriakis et al. (32), se plantea que la sospecha de NL se debe realizar en pacientes con condiciones de riesgo, acompañados de signos de daño renal como proteinuria, hematuria glomerular, elevación de la creatinina sérica, disminución de la TFGe. También se describe que el análisis de orina debe realizarse en todos los pacientes con diagnóstico de LES. Mientras que Morales et al. (33), resaltan que los pacientes con NL deben tener un enfoque integral en su atención, ya que es crucial para un adecuado diagnóstico y mejor pronóstico.

Los biomarcadores son una de las estrategias diagnósticas empleadas se ha descrito que estos pueden sustituir a la biopsia renal para el diagnóstico de NL y así establecer un tratamiento adecuado para la enfermedad, como por ejemplo la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1-) (34), los microARN exosomales urinarios (35) y el TWEAK (Inductor débil de apoptosis similar al TNF) son algunos de los biomarcadores que reflejan el estado actual del daño renal (36).

Ayoub et al. (37), en su investigación plantean que hasta la actualidad la confirmación, actividad o cronicidad, tratamiento y pronóstico de NL se realiza mediante biopsia renal, la cual da una observación más clara del daño renal mediante las características histológicas. Sumado a esto Hull et al. (38), ponen en manifiesto algunas de las indicaciones para biopsia renal, además enfatizan que esta debe ser realizada en pacientes con diagnóstico de LES y que

se sospeche de daño renal, es decir cuando se obtenga una proteinuria $>0,5$ g/día o más de 3 cruces (+++) en tirilla reactiva o uPCR $>0,5$ además de presentar alguno de los siguientes sedimentos activos (hematuria, leucocituria o cilindruria) dado esto el Colegio Americano de Reumatología (CAR) establece algunos criterios para realización de biopsia en pacientes con NL (Tabla2).

Tabla 2. Criterios según el CAR para Biopsia renal en NL.

Aumento de la creatinina sérica $>1,5$ mg/dl sin causa aparente
Proteinuria $>0,5$ g en orina de 24 H
Cociente proteína/creatinina $>0,5$ g/g
Hematuria/cilindros celulares/leucocituria

Fuente: Hull K. Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist. Clin Med (Lond). 2022.

8.6. CLASIFICACIÓN

Según las características histológicas de la NL se va a determinar su clasificación, misma que ha sido establecida por: Renal Pathology Society (RPS) y la International Society of Nephrology (ISN) (Tabla 2) (6).

Tabla 3. Clasificación de la NL según la ISN/RPS.

Clase 1	<ul style="list-style-type: none"> NL mínima mesangial Depósitos mesangiales en inmunofluorescencia Glomérulos normales al microscopio óptico
Clase 2	<ul style="list-style-type: none"> NL mesangial proliferativa Depósito mesangial en inmunofluorescencia Hiper celularidad mesangial en microscopio óptico
Clase 3	<ul style="list-style-type: none"> NL focal Depósitos subendoteliales Lesiones activas o inactivas con proliferación endocapilar en menos del 50%
Clase 4	<ul style="list-style-type: none"> NL difusa Depósitos subendoteliales difusos son frecuentes Proliferación endocapilar 50% o más.
Clase 5	<ul style="list-style-type: none"> NL membranosa Depósitos subendoteliales de distribución segmentaria o global visualización.
Clase 6	<ul style="list-style-type: none"> NL con esclerosis 90 % o más de afectación glomerular

Fuente: Parkin S. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020.

8.7. TRATAMIENTO

Para evaluar la eficacia de una estrategia terapéutica para la NL, es importante determinar si se ha logrado una remisión completa (CR) o una remisión parcial (PR) basándonos en los

valores de proteinuria, sedimento urinario, albumina sérica y TFGe (39) siendo el principal objetivo poder llegar una RC (Tabla 3) (9).

Tabla 4. Definición de RC/RP/Recaída/No respuesta de la NL.

Respuesta	Definición
RC: Remisión completa	<ul style="list-style-type: none"> • PCR $\leq 0,5$ g/g • Proteinuria $\leq 0,5$ g/día • Sedimento urinario ≤ 5 GR por campo • eGRF normal o $\leq 10\%$ • Albumina sérica $\geq 3,5$ g/dl
RP: Remisión parcial	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria $\geq 50\%$ / 0,6-3,5 g/día • Sedimento urinario ≤ 10 GR por campo • Albumina sérica ≥ 3 g/dl • PCR 0,6 - 3,5 g/g • eGRF normal o $\leq 25\%$
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria ≥ 1 g/día • Reaparición o incremento de hematuria ≥ 15 GR por campo • eGRF $\geq 25\%$ que no corresponda a otras causas
No respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • No existe una remisión completa o parcial

Fuente: Rivera J. Nefropatía lúpica. *Lupus Eritematoso sistémico. Nefrología al día*. 2021.

En la investigación realizada por Moriano et al. (40), sobre diagnóstico y tratamiento de la NL se postula que el tratamiento adecuado consiste en dos fases terapéuticas, la terapia de inducción (3-6 meses) y la fase de mantenimiento, determinando que el objetivo de la primera fase es controlar la respuesta autoinmune y quitar la inflamación renal, mientras que la fase mantenimiento es más larga y se encarga de mantener la remisión, evitar brotes y controlar la inmunidad. Para la clase I y II de NL debido a que son formas el tratamiento es inmunomodulador en base a Hidroxicloroquina (HCQ) (41).

Rojas et al. (42), reportaron que la HCQ retrasa el inicio de la lesión renal, tiene una asociación inversa con el desarrollo de enfermedad renal crónica en etapas avanzadas, previene los episodios de daño renal agudo, además en combinación con micofenolato (MMF) ayuda a prolongar el periodo de remisión y a un mejor pronóstico renal. Los mismos autores consideran que si el paciente tiene nivel de proteinuria <1 g/24h se puede administrar IECA o ARA-II con la finalidad de ser utilizados como reno-protectores y antiinflamatorios, sumándole la monitorización constante de la dislipidemia, presión arterial (PA) y cualquier otro factor de riesgo cardiovascular.

Para la clase III/IV o V el tratamiento inicial son los corticoides en tal caso que no hayan sido contraindicados previamente (43), su uso inicial es en dosis bajas para así evitar efectos adversos (44). Por otro lado, Farrera et al. (45), con sus colaboradores describen

que la ciclofosfamida (CYC) ha demostrado un mejor efecto en lugar de la monoterapia con corticoide o cuando está contraindicado el ácido micofenólico (MPA), sumado a esto también concuerdan en que en la NL proliferativa/mixta se hace uso de MMF o MPA como primera línea, usados en pacientes de origen hispanoamericano al no haber respuesta con CYC. De igual forma Furie et al. (46), demostraron que la terapia de combinación de CYC o MMF y Belimumab representa una mejor respuesta en comparación a la terapia con corticoide y MMF o CYC.

En el ensayo realizado por Rovin et al. (47), sobre el tratamiento para NL, describen que el anticuerpo monoclonal IgG1 humano λ (belimumab) tiene la función de unión a la proteína estimuladora de linfocitos B, con el fin de regularlos debido a que estos aumentan en presencia de LES. Los mismos autores mencionan que este fármaco presenta mayor acogida, debido a que se demostró mejoría significativa de los resultados en pacientes con NL. De igual forma los autores puntualizan que la voclosporina un inhibidor de la calcineurina unida al MMF y corticoides demuestran mejoría en los pacientes ayudando a la función renal.

9. CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica hemos efectuado una breve actualización sobre la NL y sus factores predisponentes, además, hemos podido constatar que en Ecuador la información sobre esta enfermedad es escasa, por lo que consideramos esencial que se realicen investigaciones en el futuro, para poder ahondar en la fisiopatología y manejo actualizado del LES y de su principal complicación la NL. De igual forma es importante destacar que en el marco de esta revisión se han podido identificar factores predisponentes cuyo análisis está aún en proceso de investigación. Uno de los aspectos fundamentales lo constituye el tratamiento de las distintas variantes de la NL.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson G, Peng J, Dönnes P, Coelewij L, Naja M, et al. Disease-associated and patient-specific immune cell signatures in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: patient stratification using a machine-learning approach. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(8):485-96.
2. Pan L, Lu M, Wang J, Xu M, Yang S. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr.* 2020; 16(1):19-30.
3. Banos A, Bertias G. Flares in Lupus Nephritis: Risk Factors and Strategies for Their Prevention. *Curr Rheumatol Rep.* 2023; 25(10):183-91.
4. Alforaih N, Whittall L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Appl Lab Med.* 2022; 7(6):1450-67.
5. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 33(8):1563-9.
6. Parikh S, Almaani S, Brodsky S, Rovin B. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(2):265-81.
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. Criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología de 2019 para el lupus eritematoso sistémico. *Ann RheumDis.* 2019; 78:1151-59.
8. De Rosa M, Rocha A, De Rosa G, Dubinsky D, Almaani S, Rovin B. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(7):1066-8.
9. Rojas J, Praga M. Nefropatía Lúpica. *Lupus Eritematoso Sistémico. Nefrología al día.* 2024; 14(3):2659-06.
10. Obrișcă B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in Lupus Nephritis Pathogenesis: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7):3766.
11. Renaudineau Y, Muller S, Hedrich CM, Chauveau D, Bellière J, De Almeida S, et al. Immunological and translational key challenges in systemic lupus erythematosus: A symposium update. *J Transl Autoimmun.* 2023; 6:10199.

12. Trentin F, Signorini V, Manca L, Cascarano G, Gualtieri L. et al. Gender Differences in SLE: Report from a Cohort of 417 Caucasian Patients. *Lupus Sci. Med.* 2023; 10(1):000880.
13. Renaudineau Y, Brooks W, Belliere J. Lupus Nephritis Risk Factors and Biomarkers: An Update. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(19):14526.
14. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy A, Roth D. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020; 29(9):1011-20.
15. Méndez M, Betancourt A, Rivera S. Eficacia clínica del rituximab en pacientes con nefritis lúpica: Un estudio observacional de centro único. *Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplante.* 2022; 10(2):130-6.
16. Aragón C, Tafúr R, Suarez A, Martinez M, Slas A, Tbón G. Urinary Biomarkers in Lupus nephritis. *J Transl Autoimmun.* 2020; 3:1000042.
17. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold T, Munroe M. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun.* 2021; 119:102615.
18. Margolis L, Sadovsky Y. The biology of extracellular vesicles: The known unknowns. *PLoS Biol.* 2019; 17(7):3000363.
19. Zhao Y, Wei W, Liu ML. Extracellular vesicles and lupus nephritis - New insights into pathophysiology and clinical implications. *J Autoimmun.* 2020; 115:102540.
20. Anders H, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon J, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):7.
21. Parodis I, Tamirou F, Houssiau F. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2020; 7(1):000398.
22. Estévez M, Varela I, Chico A, Ko E, Sánchez Y, Casas N. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin.* 2021; 18(9):513-7.
23. Izmirly P, Parton H, Wang L, McCune W, Lim S, Drenkard C. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers

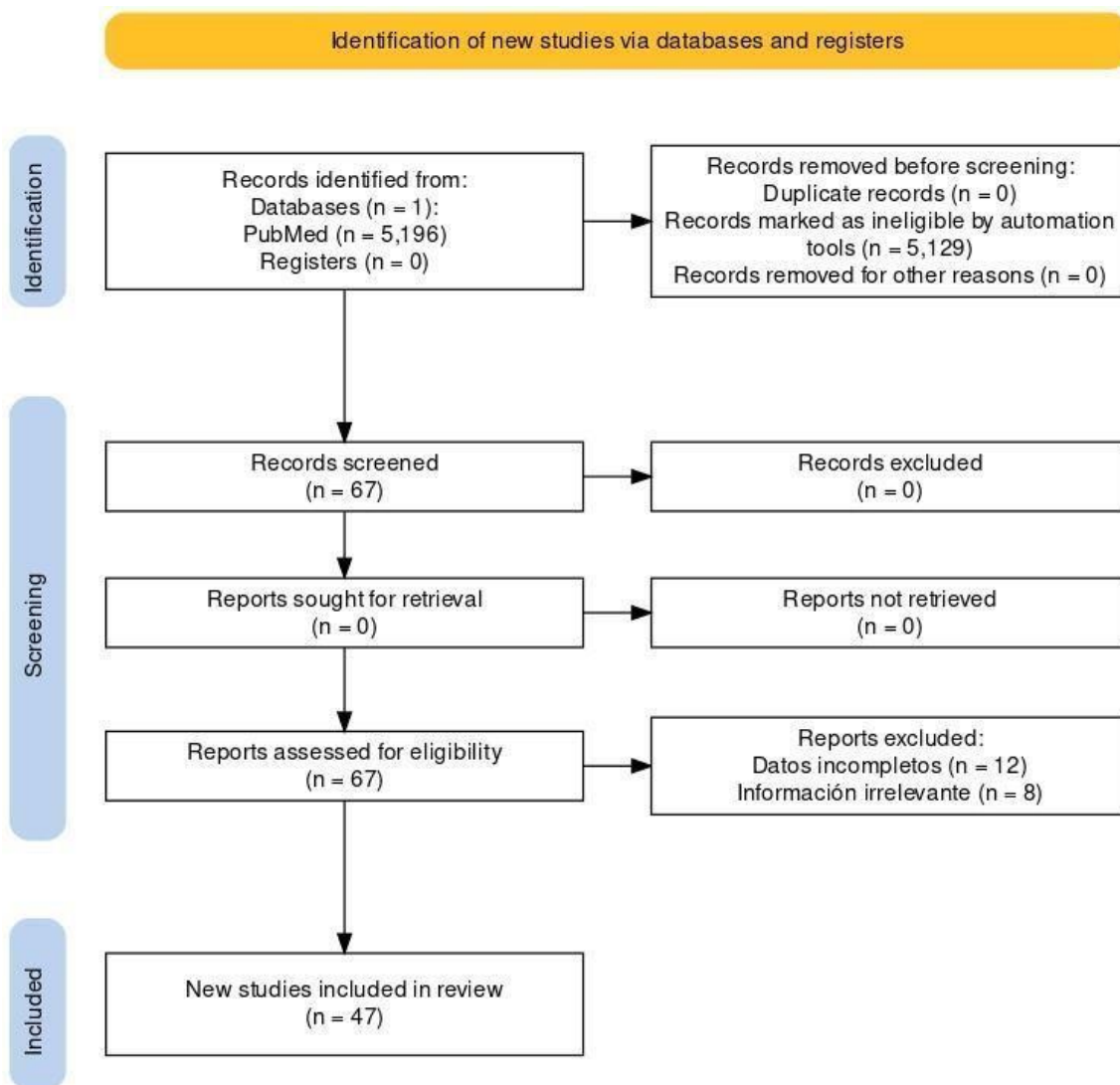
- for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(6): 991-6.
24. Charras A, Haldenby S, Smith E, Egbivwie N, Olohan L, Kenny J, et al. Panel sequencing links rare, likely damaging gene variants with distinct clinical phenotypes and outcomes in juvenile-onset SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(2):210-25.
 25. Hartl J, Serpas L, Wang Y, Rashidfarrokhi A, Perez O, Sally B, et al. Autoantibody-mediated impairment of DNASE1L3 activity in sporadic systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 2021; 218(5):20201138.
 26. Rodríguez E, Gutiérrez E, Rabadán E, Rodríguez P, Alonso M, Carmona L, et al. Searching for a prognostic index in lupus nephritis. *Eur J Med Res.* 2023; 28(1):19.
 27. Koopman J, Rennke H, McMahon G, Waikar S, Costenbader K. Associations between renal deposits of complement factors, disease activity and loss of renal function in lupus nephritis. *J Clin Pathol.* 2022; 75(11):789-90.
 28. Gutiérrez G, Montaña I, Gutiérrez A, Aguilar J, Montaña F, Batista J, et al. Comparison of Urinary Protein/Creatinine Ratio as an Alternative to 24 -h Proteinuria in Lupus Nephritis: TUNARI Study. *Nephron.* 2023; 147(11):643-9.
 29. Guimarães J, Furtado S, Lucas A, Mori B, Barcellos J. Diagnostic test accuracy of novel biomarkers for lupus nephritis-An overview of systematic reviews. *PLoS One.* 2022; 17(10):0275016.
 30. Soliman S, Stanley S, Vanarsa K, Ismail F, Mok C, Mohan C. Exploring urine:serum fractional excretion ratios as potential biomarkers for lupus nephritis. *Immunol.* 2022; 13:910993.
 31. Gómez E, Fava A, Andrade F. An update on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2023; 35(2):61-7.
 32. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders JH, Aringer M, Bajema I, et al. Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23.
 33. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron.* 2021; 145(1):1-13.

34. Urrego T, Álvarez S, Arias L, Reyes B, Vanegas L, González L, et al. Urinary levels of ceruloplasmin and monocyte chemoattractant protein-1 correlate with extra- capillary proliferation and chronic damage in patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(5):1853-9.
35. Pérez J, Martínez O, Ortega A, Galera M, Solís M, Chaves F, et al. Urinary exosomal miR-146a as a marker of albuminuria, activity changes and disease flares in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2020; 34(4):1157-67.
36. Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi J, Cortés J. An exosomal urinary miRNA signatura for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis. *Cells*. 2019; 8(8):773.
37. Ayoub I, Cassol C, Almaani S, Rovin B, Parikh S. The kidney biopsy in systemic lupus erythematosus: a view of the past and a vision of the future. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019; 26(5):360-68.
38. Hull K, Adenwalla S, Topham P, Graham M. Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist. *Clin Med (Lond)*. 2022; 22(1):34-40.
39. Rovin B, Adler S, Barratt J, Bridoux F, Burdge K, Chan T, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021; 4:276-80.
40. Moriano C, Bellido D, San Román C, Rodríguez E. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la nefritis lúpica en España. *Reumatol Clínica*. 2022; 43(6):668-75.
41. Xipell M, Lledó G, Blasco M, Castrillo C, Ventura R, García A, et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica. *Hospital Clínic de Barcelona*. 2022; 78(9):1151-9.
42. Rojas J, García C, Ávila A, Espino M, Espinosa M, Fernández G, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el Diagnóstico y Tratamiento de la Nefritis Lúpica. *Nefrología*. 2022; 43(1):1-160.
43. Ruiz G, Ugarte A, Ruiz I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: Revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29(10):1155-67.

44. Zheng Z, Zhang H, Peng X, Zhang C, Xing C, Xu G, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients With Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(3):224492.
45. Farrera J, Iriarte M, Pascual S, Ribas A, Salman T, Márquez E, et al. Estudio comparativo de eficacia y tolerabilidad entre pauta estándar y dosis minimizadas de esteroides en el tratamiento de nefritis lúpica. *Nefrología*. 2021; 13(8):145-67.
46. Furie R, Rovin B, Houssiau F, Malvar A, Teng Y, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020; 383(12):1117-28.
47. Rovin B, Teng Y, Ginzler E, Arriens C, Caster D, Romero J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-80.

11. ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

Fuente: https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Nayely Sthefania Chuquimarca Jungal portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1106024365**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Factores predisponentes en el desarrollo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 23 de julio del 2024

F: 

Nayely Sthefania Chuquimarca Jungal
C.I. 1106024365