



**Caracterización de la actividad lúpica en sistema nervioso central y periférico de
pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final**

Autor: Andres Mauricio Bonilla Navarrete

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Neurólogo

Bogotá - Colombia

2021

**Caracterización de la actividad lúpica en sistema nervioso central y periférico de
pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final**

Autor

Andres Mauricio Bonilla Navarrete

Tutores

Paola Andrea Ortiz Salas

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Programa de Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de medicina y ciencia de la salud – Postgrado en neurología

Título de la investigación: Caracterización de la actividad lúpica en sistema nervioso central y periférico de pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final

Instituciones participantes: Fundación cardiointantil – Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Estudio de tipo Descriptivo

Investigador principal: Andres Mauricio Bonilla Navarrete

Investigadores asociados: Paola Andrea Ortiz Salas

Asesor clínico o temático: Paola Andrea Ortiz Salas

Asesor metodológico: Paola Andrea Ortiz Salas

1 Contenido

1. Introducción	7
1.1 Planteamiento del problema	7
1.2 Justificación	8
2. Marco Teórico	9
3. Pregunta de investigación	10
4. Objetivos	11
4.1 Objetivo general	11
4.2 Objetivos específicos	11
5. Formulación de hipótesis	11
6. Metodología	11
6.1 Tipo y diseño de estudio	11
6.2 Población y muestra	11
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	12
6.3.1 Criterios de inclusión:	12
6.3.2 Criterios de exclusión:	12
6.4 Tamaño de muestra	12
6.5 Muestreo	12
6.6 Definición y operacionalización de variables	13
6.6.1 Definiciones:	¡Error! Marcador no definido.
6.6.2 Operacionalización de variables:	13
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	19
6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas	¡Error! Marcador no definido.
6.9 Plan análisis de datos	19
6.10 Alcances y límites de la investigación	20
7. Aspectos éticos	20
7.1 Equipo de investigación	21
7.2 Categoría de la investigación	21
7.3 Población sujeta de investigación	21
7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado	21
7.5 Uso de datos personales	22

7.6	<i>Riesgos y Beneficios</i>	22
7.7	<i>Titularidad de la información</i>	¡Error! Marcador no definido.
7.8	<i>Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	¡Error! Marcador no definido.
8.	Administración del proyecto	22
8.1	<i>Presupuesto</i>	22
8.2	<i>Cronograma</i>	23
9.	Resultados	14
10.	Referencias	¡Error! Marcador no definido.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica de causa aún desconocida. El compromiso neuropsiquiátrico es una complicación relativamente frecuente durante la actividad lúpica y se caracteriza por síndromes neurológicos focales, síndromes psiquiátricos difusos y/o compromiso del sistema nervioso periférico. Existe una importante variabilidad en la prevalencia e incidencia de estas manifestaciones con un rango de 4-91% para el compromiso del SNC y 8-40% para el SNP. Usualmente ocurre durante el curso temprano de la enfermedad y puede ser el síntoma de debut en el 39-50% de los pacientes con LES. La enfermedad renal crónica en estadio final es una complicación frecuente de los pacientes con LES y la terapia dialítica se ha relacionado con remisión de la enfermedad.

Sin embargo algunos estudios recientes han encontrado persistencia de la actividad de la enfermedad después del advenimiento de las complicaciones renales. Datos recientes muestran que más del 50% de los pacientes con LES desarrollarán una nefritis clínicamente relevante en algún momento durante el curso de su enfermedad, mientras en el 20% de estos pacientes, el daño renal progresa a enfermedad renal en estadio final (ERC5D).

En este estudio descriptivo encontramos que la actividad lúpica en el sistema nervioso es menos frecuente en los pacientes con TRR vs sin TRR. Adicionalmente después de 1 año de iniciada la TRR parece disminuir el riesgo de actividad autoinmune.

Metodología: Estudio descriptivo observacional, retrospectivo en un centro hospitalario, que incluye todos los pacientes con LES en actividad lúpica de SNC y ERC5D, durante un periodo determinado (2017 a 2020).

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal crónica, actividad lúpica, actividad autoinmune, diálisis.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida, con un amplio espectro de manifestaciones sistémicas durante su forma activa, que incluyen piel, riñones, pulmones, sistema cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematológico, musculoesquelético e inmunológico (1). Aunque la etiología es desconocida, se han identificado gran variedad de factores de riesgo como deficiencia de proteínas del sistema de complemento, Predisposición genética, uso de drogas y factores medioambientales (2).

Las tasas de incidencia y prevalencia difieren según la ubicación geográfica; en Estados Unidos se estima una incidencia de 52 por 100.000 habitantes al año, 28 – 71 por 100.000 habitantes en Europa occidental y en Asia es de 30-60 casos por 100.000 habitantes (6, 7). En Latinoamérica los datos epidemiológicos son limitados, pero se estima una prevalencia de 47 a 98 casos por 100,000 habitantes según un estudio realizado en Argentina (6, 7).

La enfermedad renal es una característica común del LES y se manifiesta frecuentemente en los primeros años de la enfermedad (9). Datos recientes sugieren que más del 60% de los pacientes con LES desarrollarán una nefritis clínicamente relevante en algún momento del curso de su enfermedad y en el 10-30% de estos pacientes el daño renal progresará a un estadio final de enfermedad renal (ERC5D) en los siguientes 10 años al diagnóstico, definido como una pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular, con una tasa $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, requiriendo terapia dialítica o trasplante renal y constituyendo la mayor causa de morbi-mortalidad en esta población (1, 8, 9).

Se ha propuesto que el LES con disfunción renal en estadio final se asocia con un deterioro de la actividad inmunológica de la enfermedad, motivando la realización de estudios que han evaluado datos clínicos y paraclínicos de actividad lúpica en pacientes con ERC5D, sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios en definir el declive de las manifestaciones de la enfermedad en este punto (2). En muchos de los estudios se han incluido pacientes con trasplante renal, usuarios de fármacos inmunomoduladores que pueden impactar en la actividad de la enfermedad e incrementan el riesgo de sesgos.

Existe la percepción común entre el gremio médico y reumatólogos, que el lupus eritematoso sistémico es clínicamente inactivo después del desarrollo de una enfermedad renal en estadio final, sin embargo, los datos epidemiológicos disponibles hasta el momento son deficientes (2).

El compromiso neuropsiquiátrico del LES es un desafío diagnóstico y terapéutico para los médicos implicados en el manejo de estos pacientes, con un amplio rango de prevalencia que incluye el 37% hasta 95% (3); esto debido a múltiples factores que van desde la población afectada, hasta el efecto neurológico de los tratamientos usados, como es el caso de los corticoides, que se han asociado a un importante efecto neuropsiquiátrico especialmente sobre el ánimo, con una relación inversamente proporcional a la dosis y la salud emocional

(4). Por esta razón los efectos sobre el sistema nervioso central pueden ser más frecuentes de lo que se pensaba previamente, no solo por compromiso autoinmune directo, sino también por efectos derivados del tratamiento; con efectos deletéreos importantes sobre la salud de los pacientes y considerándose así como un marcador independiente de mal pronóstico para los paciente con LES (3) y al mismo tiempo en estrecha relación con la preexistencia de enfermedad renal, ambos con efecto sinérgico sobre la mortalidad y malos desenlaces funcionales (5).

Por esto es importante conocer cuál es el curso de la actividad clínica sistémica y del sistema nervioso en los pacientes con LES y etapas finales de una disfunción renal, dado que impacta dramáticamente en el manejo y pronóstico de estos pacientes, Para lo cual consideramos importante caracterizar el efecto de la diálisis en la actividad lúpica de pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final.

1.2 Justificación

La enfermedad renal crónica en estadio final es una complicación frecuente de los pacientes con LES y la terapia dialítica se ha relacionado con remisión de la enfermedad (10), sin embargo algunos estudios recientes han demostrado persistencia de la actividad de la enfermedad después del advenimiento de esta complicación (11-15); La divergencia en la información obliga a realizar nuevos estudios que permitan dilucidar el comportamiento de la enfermedad antes y después del inicio de terapias de reemplazo renal, permitiendo modificar las estrategias terapéuticas y diagnósticas, así como establecer el pronóstico con mayor precisión, basado en un mejor conocimiento del comportamiento de la actividad lúpica.

El lupus neuropsiquiátrico caracterizado por síndromes neurológicos focales, síndromes psiquiátricos difusos y/o compromiso del sistema nervioso periférico, es una de las manifestaciones durante la actividad lúpica, que usualmente ocurre durante el curso temprano de la enfermedad y puede ser el síntoma de debut en el 39-50% de los pacientes con LES; Existe una importante variabilidad en la prevalencia e incidencia de estas manifestaciones con un rango de 4-91% y 8-40% respectivamente (18).

Con relativa frecuencia los pacientes con LES requieren un manejo interdisciplinario entre internistas, reumatólogos y neurólogos para el manejo de complicaciones neuropsiquiátricas durante la actividad lúpica, sin embargo en menos del 40% de los pacientes con LES y síntomas neuropsiquiátricos, estos pueden ser atribuidos específicamente al daño directo de la enfermedad sobre el sistema nervioso (18), por lo que otros factores pueden contribuir a las manifestaciones clínicas, como el efecto de medicamentos o enfermedades neuropsiquiátricas de base. Por esto es esencial el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas con el propósito de aclarar el riesgo de actividad lúpica en pacientes con enfermedad renal en diálisis y definir la necesidad de continuar o no la búsqueda de actividad lúpica mediante diferentes métodos de estudio diagnóstico en este punto de la enfermedad, que incluye formas invasivas y no invasivas que no solo pueden someter a riesgos

procedimentales al paciente, sino que incrementan los gastos del sistema de salud en investigaciones que podrían ser fútiles.

El compromiso renal y neuropsiquiátrico en pacientes con LES son marcadores pronósticos independientes de mortalidad. Sin embargo se desconoce con claridad la asociación de causalidad entre estos factores que podría tener un mayor impacto en los desenlaces de salud. Por eso es importante caracterizar la actividad lúpica del sistema nervioso entre pacientes con enfermedad renal crónica en estadio final para entender mejor el verdadero impacto de los marcadores de mortalidad en conjunto y la probable facilitación de compromiso neurológico que tiene la insuficiencia Renal.

Conocer con mayor exactitud el curso natural de la enfermedad después de esta complicación es útil para dilucidar la necesidad de continuar o suspender la búsqueda sistemática de actividad lúpica, el riesgo de complicaciones derivadas de la actividad autoinmune en diferentes sistemas y el pronóstico de morbilidad una vez se establece esta condición subyacente, evitando igualmente posibles sobrecostos para el sistema de salud en la realización de estudios o tratamientos con propósitos poco claros.

Por ello el objetivo del estudio es evaluar el efecto de la diálisis en la actividad lúpica de pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final.

2. Marco Teórico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica de causa aún desconocida. Los probables factores de riesgo incluyen predisposición genética, deficiencia de proteínas del sistema del complemento, uso de drogas y factores ambientales. Las manifestaciones del LES son variables e incluye anomalías en la piel, los riñones, los pulmones, sistemas musculoesquelético, cardiovascular, gastrointestinal, neuropsiquiátrico, hematológico e inmunológico (2). La lesión renal es una característica común del LES y ocurre con frecuencia en los primeros años de la enfermedad (2). Datos recientes muestran que más del 50% de los pacientes con LES desarrollarán una nefritis clínicamente relevante en algún momento durante el curso de su enfermedad, y en el 20% de estos pacientes, el daño renal progresa a enfermedad renal en etapa terminal (ERC5D) (2).

Estudios previos que evaluaron la actividad del LES por parámetros clínicos y serológicos en pacientes con ERC5D, mostraron una disminución en las manifestaciones de la enfermedad en este punto, por lo que la diálisis se ha asociado con remisión de la enfermedad (2). Este fenómeno, frecuentemente denominado "burnout", fue reportado inicialmente por Fries et al. Y posteriormente confirmado por una serie de estudios, sin embargo, estudios posteriores encontraron una reactivación de la enfermedad durante esta etapa de la

enfermedad, lo cual ha generado controversia en relación al curso natural del LES después del desarrollo de ERC5D (10).

Las posibles causas de la disminución en la actividad lúpica incluyen la inmunodeficiencia relacionada con el estado urémico o la diálisis y una probable evolución natural de la enfermedad. Por otro lado, la reactivación del LES durante el tratamiento de diálisis no es rara (2).

Un gran número de estudios han demostrado una disminución en la actividad clínica y/o serológica en esta etapa de la enfermedad. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en este proceso, sin embargo, no son del todo conocidos. Las posibles causas incluyen: (A) un estado de anergia inmunológica debido a la uremia, como por ejemplo, disfunción en la fagocitosis inducida por granulocitos y en la activación celular por antígenos específicos. Sin embargo, los estudios han demostrado que el sistema inmunitario de los pacientes sometidos a diálisis a largo plazo tiende a recuperar su función normal; (B) eliminación, a través de la diálisis, de factores plasmáticos que inducen la reactivación del lupus y/o la permanencia de factores que suprimen la actividad del LES; y (C) un aumento en el número de células supresoras relacionadas con la hemodiálisis a largo plazo (2).

El compromiso neuropsiquiátrico en pacientes con LES es relativamente frecuente en especial en las etapas tempranas de la enfermedad (3,4), teniendo un impacto significativamente negativo sobre los desenlaces de los pacientes y junto con la insuficiencia renal son marcadores independientes de mortalidad (5), por lo que puede existir una asociación de causalidad entre la enfermedad renal crónica y el desarrollo de manifestación neurológicas, generando un efecto acumulativo sobre el riesgo de mortalidad en los pacientes con concomitancia de compromiso órgano específico.

La encefalopatía posterior reversible (PRES) es una de la manifestaciones neurológicas más frecuentes entre los paciente con enfermedad renal y se ha documentado una clara asociación entre la presencia de nefritis y anemia secundaria a la enfermedad renal, como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de PRES y su respectivo alto impacto en la mortalidad (5). Sin embargo no se ha descrito en la literatura, la asociación directa entre la presencia de compromiso renal y el desarrollo de otras manifestaciones neurológicas específicas como la neuropatía periférica o craneal, epilepsia, trastorno cognitivo, etc.

3. Pregunta de investigación

Cuáles son las característica de la actividad lúpica en sistema nervioso de pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características de la actividad lúpica del sistema nervioso en pacientes con LES y enfermedad renal crónica en estadio final.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes LES con actividad de SNC y/o SNP con enfermedad renal crónica en diálisis.
2. Determinar la frecuencia de presentación de actividad lúpica de SNC y periférico en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis
3. Evaluar el comportamiento serológico de los pacientes con actividad lúpica de SNC y SNP con enfermedad renal crónica en diálisis.
4. Analizar la relación de actividad lúpica según variables clínicas del Lupus y del tiempo con diálisis.

5. Formulación de hipótesis

No aplica

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio de tipo Descriptivo observacional retrospectivo, serie de casos de todos los pacientes con Lupus y Diálisis que ingresaron a Fundación Cardioinfantil con sospecha de actividad lúpica de SNC.

6.2 Población y muestra

Pacientes con diagnóstico confirmado de LES y enfermedad renal crónica en estadio final, de una población de Bogotá que asiste a una institución de cuarto nivel de complejidad, Fundación Cardioinfantil, durante el periodo de enero 2017 a junio 2020 con sospecha de actividad lúpica de SNC.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Diagnóstico confirmado de LES según los criterios. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)
- IRC en estadio final (TFG < 15 ml/min/1,73 m²)
- Pacientes en diálisis de cualquier tipo y tiempo de evolución.
- Asisten a Fundación Cardio infantil y están en seguimiento al menos un año antes de inicio de diálisis.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan todos los marcadores séricos de LES en actividad.
- Pacientes con datos insuficientes
- Pacientes con trasplante renal
- Diabetes mellitus

6.4 Tamaño de muestra

Se estima un tamaño de muestra de al menos 30 pacientes, según el volumen de pacientes con diagnóstico de Lupus y Enfermedad Renal Crónica en la institución

6.5 Definición y operacionalización de variables

6.5.1 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Edad del paciente en años	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino
Raza	Característica étnica distintiva	Cualitativa	Nominal	Blanca Negra
Evolución de enfermedad	Tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Meses
Inicio terapia de reemplazo renal	Tiempo desde el inicio de terapia de reemplazo renal a la probable recaída	Cuantitativa	Discreta	Meses
Tipo de diálisis	Tipo de diálisis usada en el paciente	Cualitativa	Nominal	1. Hemodialisis 2. Peritoneal
Tratamiento	Terapia de manejo crónico del lupus y terapia en agudo de la recaída	Cualitativa	Nominal	NA
Crisis epilépticas	Presencia de Signos y síntomas paroxísticos y de inicio súbito como resultado de una actividad neuronal excesiva y sincrónica. Antes y	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	después de reemplazo renal.			
Psicosis	Alteración grave en la percepción de la realidad, incluye alucinaciones, incoherencia, catatonía, pensamiento ilógico y desorganizado, Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	No, Leve, moderada o severa
Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada de carácter fluctuante, con fallas en la orientación, memoria, funciones ejecutivas, alteración de la conciencia y disprosexia. Descartando causas metabólicas, tóxicas o infecciosas. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa Nominal	Nominal	1. Si 2. No
Alteraciones Visuales	Cambios en la agudeza o campos visuales, incluye retinopatía y neuropatía óptica. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
	Disfunción reciente de pares craneales.	Cualitativa Nominal	Nominal	1.Si 2.No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Alteraciones de pares craneales	sensitivo, motor o mixto. Antes y después de inicio de reemplazo renal			
Cefalea relacionada a lupus	Cefalea intensa, persistente con poca respuesta a analgésicos, descartando causas infecciosas o neoplásicas. Puede tener características tipo migraña. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa Nominal	Nominal	1.Si 2.No
ACV isquémico	Ataque cerebrovascular isquémico agudo. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Vasculitis	Proceso inflamatorio vascular caracterizado por ulceración, gangrena, nódulos dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla y/o biopsia o angiografía que confirme vasculitis. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Miositis	Proceso inflamatorio muscular caracterizado por debilidad, mialgias, elevación de cpk/aldolasa, EMG sugestiva de Miositis o confirmación por biopsia. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Neuropatía periférica	Compromiso inflamatorio del nervio periférico en diferentes presentaciones, mononeuropatía, mononeuritis múltiple, polineuropatía. Excepto nervio craneal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Artritis	Signos Inflamatorios de 2 o más articulaciones. Excluyendo causas infecciosas. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Exantema	Comienzo reciente de erupción cutánea inflamatoria. antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Alopecia	Perdida difusa o en placas del cabello, de	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	inicio reciente o recurrente. Antes y después de inicio de reemplazo renal			
Ulceras orales	Lesiones ulceradas en mucosa oral o nasal. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Pleuritis	Proceso inflamatorio de la pleura, caracterizado por dolor pleurítico, frote, derrame o engrosamiento pleural. Excluyendo causas infecciosas. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Pericarditis	Proceso inflamatorio del pericardio con dolor pericárdico y al menos 1 de los siguientes: 1) frote 2) derrame 3) cambios electrocardiográficos 4) confirmación ecocardiográfica Excluyendo causas infecciosas. Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Fiebre no infecciosa	Temperatura corporal > 38 C, excluyendo causas infecciosas. Después del inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Trombocitopenia	Plaquetas menores a 100.000 por mm ³ . Antes y después de inicio de reemplazo renal, excluyendo metabólica o medicamentosa-toxica.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Cilindros urinarios	Presencia de cilindros hemáticos-granulares o cilindros de glóbulos rojos en el uroanálisis	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Hematuria	Presencia de más de 5 glóbulos rojos por campo de alto poder en el uroanálisis excluyendo urolitiasis, infección u otras causas.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Piuria	Presencia de más de 5 glóbulos blancos por campo de alto poder en el uroanálisis excluyendo infección.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Anemia	Recuento bajo de hemoglobina, en rango de anemia.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Leucopenia	Leucocitos < 3000 por mm ³ . Antes y después de inicio de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Consumo de complemento	Descenso de complemento C3 o	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	C4 menor al límite inferior de laboratorio.			
Anticuerpos anti DNA	Anticuerpo anti DNA por técnica de farr > 25% o por encima del valor habitual de laboratorio, positivo.	Cualitativa	Nominal	1.Positivo 2.Negativo
Actividad lúpica	Síntomas y/o signos clínicos o paraclínicos de compromiso de órganos por mecanismos inmunológicos no infecciosos	Cualitativa	Nominal	1.Neurologica 2.Sistémica no neurológica 3.Sistémica y neurológica 4.Ninguna

6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se solicitó la base de datos de pacientes con diálisis y LES en actividad lúpica de SNC durante el periodo enero 2017 a junio 2020 que asistieron por urgencias y hospitalización de FCI.

Para cada registro de la base de datos, se realizó una revisión de la historia clínica del paciente, de manera que fué posible verificar su elegibilidad para este estudio. Para aquellos pacientes que cumplían los criterios de selección, se realizó una revisión completa de la historia clínica para recolectar la información de las variables de estudio. Se verificaron tanto los exámenes de laboratorio, como los registros de imágenes diagnósticas, para recopilar la información relacionada con estas variables. Se registró el puntaje de SLEDAI.

6.7 Plan análisis de datos

Se creó una base de datos en Excel versión 2017, que incluía el registro del paciente, datos personales, y las variables del cuestionario. El procesamiento de la información se realizó usando los paquetes estadísticos JAMOVI versión 1.6.15.0.

En la descripción de las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencia y distribuciones porcentuales. En las variables de tipo cuantitativo medidas de tendencia

central como el promedio, la mediana y la moda, y medidas de variabilidad y dispersión como el rango, la varianza y la desviación estándar y sus respectivos coeficientes de variación para medir la homogeneidad de los datos.

Se realizó un análisis bivariado para determinar si la variable cualitativa dependiente actividad lúpica SNC o SNP (presencia/ausencia) es modificada por variables independientes que son las variables clínicas (tipo inmunosupresión en LES, edad, sexo, tipo actividad) y variables independientes relacionadas con la terapia dialítica (tiempo con diálisis y tipo de diálisis) determinan la presencia o ausencia de actividad.

Para estos análisis bivariados, las variables cualitativas se analizaron usando test de X^2 . Para variables cuantitativas, se realizó la prueba de normalidad. Si tenían distribución normal se analizó mediante la prueba t Student. En aquellas con distribución no normal, se realizó la prueba U-MannWhitney. Para las variables cualitativas politómicas, se usó una Anova paramétrica (prueba F) y cuando se requería, una anova no paramétrica (Prueba H de Kruskal Wallis).

6.8 Alcances y límites de la investigación

Alcance: Da a conocer los cambios en la actividad autoinmune del lupus eritematoso sistémico después del desarrollo de enfermedad renal en estadio final.

Orienta en la necesidad de estudios o tratamientos adicionales después del inicio de terapia de reemplazo renal, así como identificación de grupos vulnerables.

Limitaciones: La investigación incluye solamente pacientes tratados en un centro hospitalario y la no posibilidad de realizarlo prospectivo para evaluar pre y post diálisis.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (13)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (17)

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo,

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estuvieron prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7.1 Equipo de investigación

Andres Mauricio Bonilla Navarrete: Medico general, residente de neurología Universidad del Rosario. Desarrollo de protocolo de investigación, recolección de datos y análisis de resultados.

Paola Andrea Ortiz Salas: Neuróloga Universidad del Rosario. Apoyo metodológico y temático.

7.2 Categoría de la investigación

Según resolución No 008430 de 1993: 1) investigación sin riesgo

7.3 Población sujeta de investigación

Pacientes con diagnóstico confirmado de LES y enfermedad renal crónica en estadio final, de una población de Bogotá que asiste a la Fundación Cardioinfantil, durante el periodo de enero 2017 a junio 2020.

No considerada población vulnerable por ser mayores de edad, con cobertura del sistema de salud nacional y con completa preservación de sus datos personales. Se seleccionaron 34 pacientes por cumplimiento de criterios de inclusión, independiente de su edad, sexo, raza, condición política, socioeconómica o de identidad de género.

7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado

No requerido

7.5 Uso de datos personales

No se utilizan datos personales de identificación de los sujetos participantes ni se entregan resultados del estudio. Cada paciente se encuentra cifrado por código único en la base de datos.

7.6 Riesgos y Beneficios

No existen riesgos ni beneficios para los sujetos participantes del estudio

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Personal	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Software	\$ 200.000	\$ 200.000
Materiales y Suministros	\$ 50.000	\$ 100,000
Material Bibliográfico	\$ 100.000	\$ 100.000
Publicaciones	\$ 200.000	\$ 200.000
Servicios Técnicos	\$ 80.000	\$ 80.000
TOTAL	\$ 1.630.000	\$ 1.680.000

9. RESULTADOS

Se revisaron 34 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en terapia de reemplazo renal (TRR) con una edad 35 (+/-10,6) años, 82,4% eran mujeres, con un promedio de tiempo de evolución del LES de 10 años (IQR: 5-14,8). La mediana del tiempo de remplazo renal eran 3 años (IQR 11meses- 5,7 años); 23 pacientes (67,6% estaban en hemodiálisis). En promedio los pacientes usaban 2 medicamentos inmunosupresores de base, siendo el medicamento más común usado los corticoesteroides en un 73,5% seguido por la cloroquina 61,8% (VER FIGURA 1)

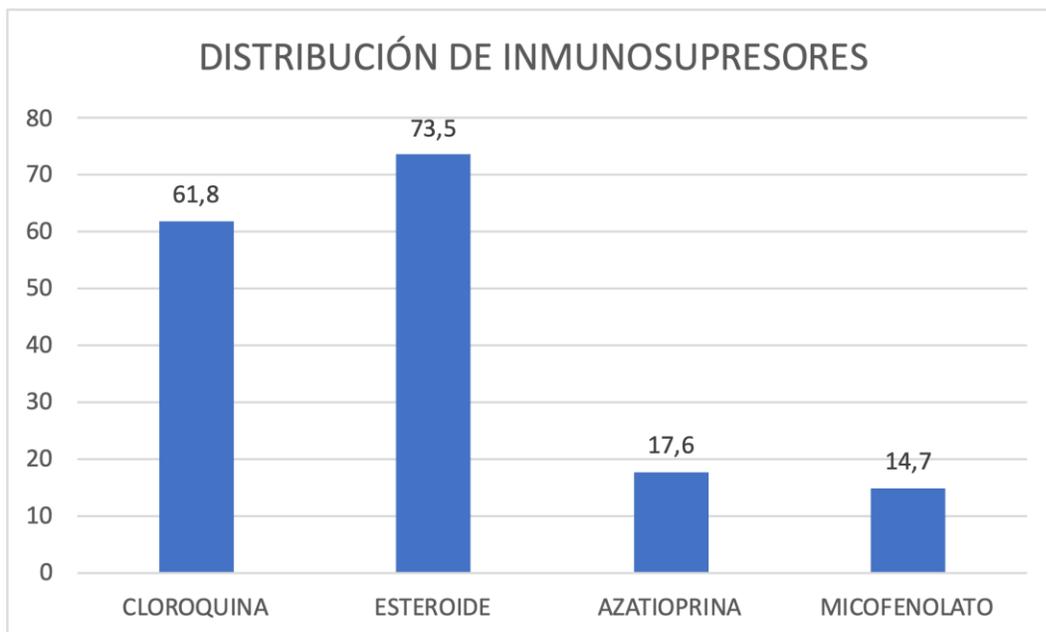


Figura1: Distribución del uso de inmunosupresores en la población a estudio

De los 34 pacientes evaluados, 8 pacientes (23,5%) tenían actividad lúpica; de estos sólo 1 paciente (3%) tenía manifestaciones neuropsiquiátricas (Ver figura 2). EL 87,5% eran mujeres, con una edad promedio de 30 (+/-11,3) años, mediana de evolución del LES de 5,5 (IQR: 2-11) años y mediana de TRR de 6,5 meses. El 75% (6 pacientes) estaban en Hemodiálisis, el resto en diálisis peritoneal.

La mediana del SLEDAI de los pacientes con actividad fue 12 puntos (IQR: 7-22), con una mediana de inmunosupresores usados previamente de 2. La distribución de los hallazgos clínicos y paraclínicos de los pacientes con actividad lo observamos en la Figura 3; Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron Alopecia en un 50% seguidos de vasculitis sistémica, úlceras orales y hematuria, cada una en un 37,5%; el 87,5% tenían consumo de complemento y 62,5% anti DNA positivo.

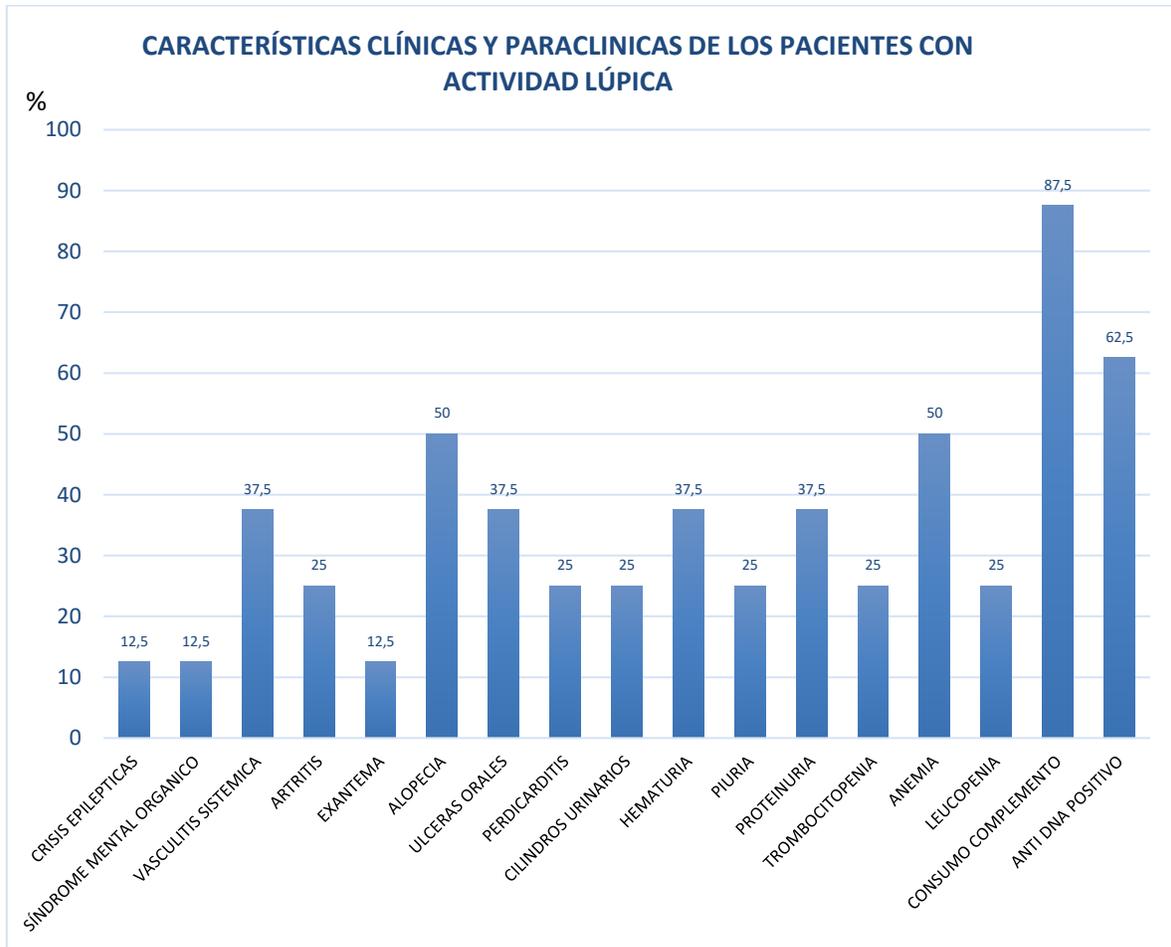


Figura 3: Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con actividad lúpica

En la tabla 2 se compara los pacientes con Actividad lúpica versus quien no la tenía. No se evidencio diferencia entre los dos grupos en la edad, sexo, tipo de diálisis y tiempo de evolución de la enfermedad. La diferencia significativa se evidenció en el tiempo de TRR.

TABLA 1: Característica de los pacientes con actividad Lúpica

	PACIENTE No.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
SEXO	F	M	F	F	F	F	F	F
EDAD (AÑOS)	54	36	18	24	28	20	30	28
TIEMPO DE LES (AÑOS)	16	2	<1	1	7	9	16	4
TIEMPO TRR (MESES)	1	12	4	8	5	84	1	24
TIPO DE TRR	Hemodiálisis	Peritoneal	Hemodiálisis	Hemodiálisis	Peritoneal	Hemodiálisis	Hemodiálisis	Hemodiálisis
SLEDAI	22	6	24	8	16	38	7	9
CRISIS ICTALES	No	No	No	No	No	Si	No	No
SINDROME MENTAL ORGÁNICO	No	No	No	No	No	Si	No	No
VASCULITIS SISTÉMICA	Si	No	Si	No	No	Si	No	No
ARTRITIS	No	No	No	Si	No	Si	No	No
EXANTEMA	No	No	No	No	No	No	No	Si
ALOPECIA	Si	No	No	Si	No	No	Si	Si
ULCERAS ORALES	Si	No	No	Si	No	Si	No	No
PERICARDÍTIS	No	Si	No	No	Si	No	No	No
CILINDROS URINARIOS*	Si	No	No	No	Si	No	No	No
PIURIA*	Si	No	Si	No	Si	No	No	No
HEMATURIA*	Si	No	Si	No	No	No	No	No
PROTEINURIA*	Si	No	Si	No	Si	No	No	No
TROMBOCITOPENIA	No	No	No	No	No	Si	Si	No
ANEMIA	Si	No	Si	No	No	Si	No	Si
LEUCO- PENIA	No	No	No	No	No	Si	No	Si
CONSU-MO C3/C4	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
ANTI DNA	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo

***hallazgos que pueden estar relacionados directamente al daño renal crónico y no necesariamente al compromiso autoinmune activo, por lo que se tuvieron en cuenta variables adicionales para clasificar como enfermedad activa.**

TABLA 2: Comparación de los pacientes con Actividad lúpica Vs sin actividad lúpica que se encontraban en TRR

	Con actividad lúpica N:8	Sin -actividad lúpica N: 26	Valor de p
1. EDAD (Años) ¹	30 (11,33)	37(10,04)	0,072
2. Sexo Mujeres/Hombres (% mujeres) ²	7/1 (87,5)	21/5 (80,8)	0,91
3. Tipo de diálisis: hemodiálisis / diálisis peritoneal (%hemodiálisis) ²	6/2 (75)	17/9 (65,3)	0,25
4. Número de inmunosupresores ²	2	2	No aplica
5. Tiempo de evolución de LES (AÑOS) ³⁻⁴	5,5	11,5	0,06
6. Tiempo de TRR (meses) ³⁻⁴	6,5	48	0,004
7. Tiempo menor o igual a un año de TRR (%)	5(62,5)	4(18,2)	0,001

¹Los datos son expresados en media (desviación estándar), las variables cuantitativas fueron evaluadas con el chi cuadrado. ²Las variables cualitativas fueron evaluadas por medio del T student. ³Los datos son expresados en medianas. ⁴Las variables cuantitativas no paramétricas se evaluaron por medio Prueba U de Mann-Whitney

DISCUSION:

En este estudio se incluyeron 34 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad renal crónica en estadio final, usuarios de terapia de reemplazo renal (TRR). Encontrando que la mayoría de los pacientes pertenecían al sexo femenino (82,4%) y con un promedio de edad de 35 años.

La mediana de tiempo en terapia de reemplazo renal fue de 3 años y la mayoría (67,6%) se encontraban en hemodiálisis.

La población tenía un uso promedio de 2 medicamentos inmunomoduladores, destacando los corticoides (73,5%) seguidos de cloroquina (61,8%) y llamando la atención la baja frecuencia de uso de medicamentos inmunosupresores en esta población, probablemente influenciado por el concepto de inmunosupresión inducida de forma directa por la enfermedad renal en estadio final y la sensación secundaria de menor necesidad en el uso de esta terapia.

Del total de la población con LES en diálisis el 23,5% (8 pacientes) presentaron actividad de la enfermedad de base, lo cual podría estar explicado por la menor proporción de uso de terapia inmunosupresora entre pacientes con la coexistencia de enfermedad renal crónica en estadio final y LES, que podría condicionar un estado subóptimo de control autoinmune; solo el 3% de ellos (1 paciente) con manifestaciones del Sistema nervioso central (SNC), caracterizado por crisis epilépticas y síndrome mental orgánico acompañado de otros signos de actividad sistémica como anemia, trombocitopenia, vasculitis, proteinuria, consumo del complemento y anti DNA positivo, lo cual contrasta con la incidencia estimada de compromiso neurológico en pacientes sin TRR que se encuentra reportada en la literatura al rededor del 12% y representado en su mayoría (90%) por compromiso del SNC (19).

No se documentaron pacientes con compromiso del Sistema nervioso periférico, lo cual puede estar en relación a una menor incidencia de este compromiso reportado en la literatura como un estimado del 8% del total de pacientes con lupus neuropsiquiátrico y que adicionalmente, la mayoría de los pacientes con compromiso radicular, neuropático o de fibra pequeña, tienen síntomas leves que pueden sesgar este resultado por la baja tasa de hospitalización en instituciones de alto nivel por estas condiciones (19). Sin embargo, no se documentaron otros compromisos severos como síndromes miasteniformes o poliradiculoneuropatía aguda que tienen una menor prevalencia.

Entre los pacientes con actividad sistémica sin compromiso del sistema nervioso, la manifestación clínica más frecuente fue alopecia en un 50%, seguido de úlceras orales, vasculitis sistémica y hematuria en un 37,5% cada una.

El hallazgo paraclínico más común entre los pacientes con actividad lúpica fue el consumo del complemento en el 87,5%, seguido de anticuerpos anti DNA positivos en el 62,5%, anemia 50% y proteinuria 37,5%.

La mediana de evolución del LES al momento de la actividad autoinmune fue de 5,5

años y la mayoría de ellos en el primer año de TRR, observándose una diferencia en el tiempo de TRR de 6,5 meses vs 48 meses entre los pacientes con actividad lúpica y los paciente sin actividad respectivamente, lo cual concuerda con el periodo de primer año desde el inicio de TRR como el periodo de mayor riesgo de actividad autoinmune descrito en la literatura (1).

El compromiso cognitivo por síndrome cerebral orgánico se reporta en aproximadamente el 42,1% de los casos y estaba presente en el paciente detectado con lupus neuropsiquiátrico en nuestro estudio, además de crisis epilépticas que se han descrito como manifestación en aproximadamente un 9% de los casos con actividad del SNC (19).

Aunque en la literatura se ha descrito la asociación directa entre la encefalopatía posterior reversible y la presencia de nefritis; no hay estudios que evalúen la presencia de enfermedad renal como factor causal directo de otros compromisos neurológicos. Sin embargo, es bien conocido que la enfermedad renal crónica puede favorecer el desarrollo de deterioro cognitivo incluso en ausencia de enfermedad autoinmune, así como aumento en el riesgo cardiovascular y por consecuencia de ataque cerebrovascular; además de la presencia de trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos que pueden favorecer el desarrollo de encefalopatía o crisis epilépticas y que pueden confundir en la interpretación de esta relación (20, 21, 22).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES tiene un amplio espectro de presentación y de severidad (23), por lo que un porcentaje importante de paciente con manifestaciones menos severas pueden no estar incluidos en este estudio por la selección intrahospitalaria de los pacientes.

En conclusión, nosotros encontramos que la actividad lúpica en el sistema nervioso es menos frecuente (3%) en los pacientes con TRR vs (12%) en los pacientes sin TRR. Adicionalmente después de 1 año de iniciada la TRR parece disminuir el riesgo de actividad autoinmune.

Los hallazgos de este estudio están limitados por el bajo número de pacientes reclutados, las características descriptivas y retrospectivas del estudio, la baja incidencia de pacientes con lupus neuropsiquiátrico y la selección de pacientes en una institución de alto nivel que puede influir en la baja frecuencia de manifestaciones neurológicas menos severas en el servicio de hospitalización, teniendo una representación de baja este tipo de compromiso neurológico por la menor necesidad de manejo de urgencia o intrahospitalario.

10. RERENCIAS

1. Barrera-Vargas A, Quintanar-Martínez M, Merayo-Chalico J, Alcocer-Varela J, Gómez-Martín D. Risk factors for systemic lupus erythematosus flares in patients with end-stage renal disease: a case-control study. *Rheumatology*. 21 de septiembre de 2015;kev349.
2. Mattos P, Santiago MB. Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. junio de 2012;31(6):897-905.
3. Irene Carrión-Barberà, Tarek Carlos Salman-Monte, F. Vílchez-Oya, Jordi Monfort, Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review, *Autoimmunity Reviews*, Volume 20, Issue 4, 2021, 102780.
4. Miyawaki, Y., Shimizu, S., Ogawa, Y. *et al.* Association of glucocorticoid doses and emotional health in lupus low disease activity state (LLDAS): a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* **23**, 79 (2021).
5. Damrongpipatkul, U., Oranratanachai, K., Kasitanon, N., Wuttiplakorn, S., & Louthrenoo, W. (2017). *Clinical features, outcome, and associated factors for posterior reversible encephalopathy in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study*. *Clinical Rheumatology*, 37(3), 691–702. doi:10.1007/s10067-017-3892-2
6. Cardiel MH, Soriano ER, Bonfá ESD de O, Alarcón GS, Izcovich A, Amigo Castañeda MC, et al. Therapeutic Guidelines for Latin American Lupus Patients: Methodology. *JCR J Clin Rheumatol*. diciembre de 2017;1.
7. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Med Lab*. 2008;14(5):211–23.
8. Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus*. 2003;12 (11):827–832
9. Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK et al. The evolution of lupus activity among patients with endstage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J*. 2004;45(2):199–206
10. Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol*. 2005;25(6):596–603
11. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic

- lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2797–2802
12. Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, Broder A. Improving Outcomes in Patients with Lupus and End-Stage Renal Disease. *Semin Dial*. septiembre de 2013;26(5):590-6.
 13. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci*. 2013;346(4):319–323.
 14. Moon SJ, Park HS, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Predictors of end-stage renal disease and recurrence of lupus activity after initiation of dialysis in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:31–39.
 15. Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med*. 2011;26(1):60–67
 16. 59^a Asamblea General. Declaración de Helsinki. Seúl, Corea, octubre de 2008.
 17. Ministerio de Salud de la República De Colombia. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Resolución Número 8430. 1993:1:2-5.
 18. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. marzo de 2016;76(4):459-83.
 19. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics*. 2020;75:e1515.
 20. Nayak-Rao, S, and M P Shenoy. “Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease...: How do we Approach and Manage it?.” *Indian journal of nephrology* vol. 27,3 (2017): 167-171.
 21. Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. *Front Neurol*. 2021;12:985.
 22. Guenzani, D., Buoli, M., Carnevali, G. S., Serati, M., Messa, P., & Vettoretti, S. (2018). Is there an association between severity of illness and psychiatric symptoms in patients with chronic renal failure? *Psychology, Health & Medicine*, 23(8), 970–979.
 23. Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zandman-Goddard, G. *et al.* Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med* 13, 43 (2015).