



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**NEFROPATÍA LÚPICA: ASPECTOS CLÍNICOS Y ALTERNATIVAS
TERAPÉUTICAS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Nefrología

Aracely de los Ángeles Siu Blanco

Tutor: Eddy A. Hernández V.

Caracas, noviembre de 2013

Eddy A. Hernández V.
Tutora y Coordinador del Curso

Ezequiel Bellorin Font
Director del Curso de Especialización

Douglas Angulo
Asesor Estadístico

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	24
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	31
REFERENCIAS	38
ANEXOS	49

NEFROPATÍA LÚPICA: ASPECTOS CLÍNICOS Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Aracely de los Ángeles Siu Blanco, Pasaporte C1613788. Sexo: Femenino,

E-mail: drasiu@hotmail.com Telf: 0424-1296338. Dirección: Hospital

Universitario de caracas. Los Chaguaramos.

Curso de Especialización en Nefrología

Tutor: Eddy A. Hernández V, C.I.9207440 Sexo: Femenino, E-

mail: draeahv@hotmail.com Telf: 04140626134. Dirección: Instituto La Floresta

Anexo B piso 2. Especialista en Nefrología

RESUMEN

Objetivo: Conocer la evolución de la nefropatía lúpica y su respuesta al tratamiento en pacientes en consulta en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del HUC de 2000 a 2010. **Método:** se evaluaron retrospectivamente 280 pacientes con nefritis lúpica. Revisamos variables epidemiológicas, clínicas (SLEDAI, HTA, TFGe), creatinina sérica, proteinuria, ANA y anti-DNA, C3, C4, y la histopatología renal. **Resultados:** El sexo femenino prevaleció (92,9%), con edades comprendidas entre 35 y 45 años (29,3%) y 62.1% raza mestiza. Según la TFGe, el 60% de los pacientes estaba en estadio 1, el 14,6% en estadio 2, 20,7% en estadio 3 y sólo 4,6% se encontraban en estadios 4 y 5 de ERC. El 62,9% de los pacientes tenía proteinuria entre 0,5-1,05 gr/24horas, y 37.2% era mayor de 3,5 gr/24 horas. 40.4% de los pacientes tenía ANA y 35,7% Anti DNA fuertemente positivo y consumo de C3 y C4. El 60,4% presentó un SLEDAI severo. Se realizó biopsia renal en el 54.3% de los pacientes. El tipo de nefropatía lúpica predominante fue la clase IV (38%). El 51,32% de estos recibió de 8 a 12 pulsos de ciclofosfamida endovenoso asociada a corticosteroides. La respuesta fue adecuada con reducción de la proteinuria y estabilización de la TFGe en la mayoría de los pacientes, el 6,7% progresó a ERC estadio 5. El 7,1% presentó complicaciones infecciosas. El 4,2% falleció. **Conclusión.** El tratamiento con pulsos de ciclofosfamida IV determinó una franca mejoría de la nefropatía lúpica y de la actividad sistémica de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: nefropatía lúpica, lupus eritematoso sistémico, tratamiento.

LUPUS NEPHROPATHY: CLINICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES.

Aracely de los Ángeles Siu Blanco, Pasaporte C1613788. Sexo: Femenino,

E-mail: drasiu@hotmail.com Telf: 0424-1296338. Dirección: Hospital

Universitario de caracas. Los Chaguaramos.

Curso de Especialización en Nefrología

Tutor: Eddy A. Hernández V, C.I.9207440 Sexo: Femenino, E-

mail: draeahv@hotmail.com Telf: 04140626134. Dirección: Instituto La Floresta

Anexo B piso 2. Especialista en Nefrología

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to examine the evolution of lupus nephropathy and its response to treatment in patients under control at the Servicio de Nefrología and Renal Transplantation of the HUC from 2000 to 2010. **Methods:** 280 patients with lupus nephropathy were followed retrospectively. Epidemiologic and clinical variables (SLEDAI, AH, GFR_e, proteinuria, ANA, Anti-DNA antibodies, C3, C4, and renal histopathology) were examined. **Results:** 92.9% of the patients were female with an age range of 35 to 45 years. According to GFR_e, 60% of the patients were in CKD stage 1, 46% in stage 2, 20.7% in stage 3 and 4.6% in stages 4 and 5. Proteinuria ranging 0.5 to 1.05 gr/24 hours was present in 62.9% of patients, whereas 37.2% showed proteinuria greater than 3.5 gr/24 hours. Most patients had strongly positive ANA and anti-DNA antibodies, and low levels of C3 and C4. Severe SLEDAI was observed in 60.7% of the subjects. Kidney biopsy performed in 54.3% of the patients showed class IV nephropathy as the most prevalent (38%). Of these, 51.32% received 8 to 12 boluses of IV ciclophosphamide, and corticosteroids. Response to treatment as assessed by decrease of proteinuria and improvement or stabilization of eGFR was good in the majority of patients. Whereas, progression to CKD stage 5 occurred in 6.7% of the cases. Infection complications occurred in 7.1% of patients. Total mortality was 4.2%. **Conclusions:** Treatment of lupus nephritis with IV ciclophosphamide is effective to control both, nephropathy and systemic activity of SLE.

Key words: lupus nephropathy, systemic lupus erythematosus, treatment.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad compleja en cuya patogenia involucra muchos de los componentes claves del sistema inmunológico. Se estima que 30 a 50% de los pacientes con esta enfermedad, presentaran algún tipo de afectación renal. 60% de los adultos y 80% en niños que son diagnosticados con lupus, llegaran a desarrollar algún tipo de anomalía renal ⁽¹⁾ constituyendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad, y que pueden ocurrir en cualquier momento de su evolución. Las manifestaciones renales de la nefritis lúpica son variables en su presentación clínica y pueden cursar desde una proteinuria asintomática hasta una glomerulonefritis que conduce a enfermedad renal crónica estadio 5D (10-20%) ⁽²⁾.

Hasta hace pocos años la expectativa de vida para los pacientes con nefritis lúpica era muy pobre, pero los recientes progresos en la terapia específica y de soporte han mejorado considerablemente el pronóstico según los datos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Así en los años 70' la sobrevida a 5 años con afectación renal era del 50% en los pacientes con LES, mientras que al inicio y finales de los 90' se situaba entre el 82% - 88%, respectivamente ^(2,3) En las últimas décadas el promedio de sobrevida en estos pacientes, ha alcanzado del 95-100 % a los 5 años y del 90% a los 10 años. ⁽⁴⁾ Esta importante mejoría en la tasa de morbi-mortalidad y afectación renal se relaciona con un diagnóstico temprano e identificación de factores clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histopatológicos como predictores de desenlace renal ^(5,6). Así mismo, la introducción de terapias inmunodepresoras ha mejorado en gran medida la evolución de estos pacientes con nefritis lúpica en los últimos decenios. Sin embargo aún se desconoce el impacto de los tratamientos más actuales respecto al pronóstico. ⁽⁶⁾ Estudios recientes han demostrado un curso altamente favorable en la mejoría de la función renal con los diferentes protocolos terapéuticos. Por lo que resulta interesante la realización del presente estudio a fin de conocer la evolución clínica de esta enfermedad en nuestro medio hospitalario y población enferma y su relación

con las alternativas terapéuticas que han sido propuestas y estudiadas durante más de dos décadas en los pacientes con nefritis lúpica

Planteamiento y delimitación del problema

La nefritis lúpica es una de las formas más severa de daño renal en el paciente con LES que a menudo requiere tratamiento inmunosupresor agresivo⁽⁷⁾. Al evaluar a estos pacientes es necesario tener conocimiento del sedimento urinario, así como la presencia de proteinuria, hematuria y cilindros de cualquier tipo, lo cual nos indicará actividad renal; estas anormalidades en la orina se producen hasta un 60% de estos pacientes.

La nefritis lúpica sigue siendo catalogada como un poderoso predictor de pobres resultados. Si bien la morbilidad y mortalidad global de los pacientes con LES ha mejorado, la supervivencia renal en la nefritis lúpica se mantiene sin cambios a pesar de la introducción de nuevos tratamientos en los últimos decenios⁽⁸⁾. Durante este tiempo muchos de los ensayos controlados en nefritis lúpica cumplen con los criterios de medicina basada en evidencia y han, permitido una revisión del tratamiento actual y los paradigmas en las medidas terapéuticas alternativas en los pacientes con dicha entidad clínica.

En relación a lo antes mencionado se plantea la presente investigación a fin de analizar la evolución clínica de los diferentes tipos de nefropatía lúpica y su respuesta al tratamiento, así como ayudar a aclarar el pronóstico de nuestros pacientes y orientar al médico nefrólogo en las decisiones terapéuticas; de acuerdo con la siguiente interrogante: ¿Qué evolución clínica presentaron los pacientes con los diferentes tipos de nefritis lúpica y cuál fue su respuesta al tratamiento, utilizado para inducir y mantener la remisión en pacientes tratados en la consulta externa del servicio de Nefrología y Trasplante Renal durante Noviembre 2000 a Noviembre 2010?

Justificación e importancia

El LES es una patología frecuente en instituciones hospitalarias a nivel mundial. En el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas se creó una consulta de nefropatía lúpica en el año 2000, en donde se atienden pacientes con LES referidos por la presencia de alguna alteración renal. Actualmente se atienden 353 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica. Anualmente ingresan de 30 a 50 casos nuevos a esta consulta. Si bien es cierto que esta patología aún no se ha logrado catalogar como problema de salud pública, es una enfermedad relativamente común en nuestro medio por que representa la primera glomerulopatía según género (9:1) ⁽⁹⁾ en mujeres jóvenes y en edad reproductiva; por ello la importancia de realizar diagnósticos cada vez más precoces a fin de unificar criterios en el tratamiento como puntos claves para el manejo de esta entidad.

En este estudio se evaluara cual es el comportamiento actual en las diferentes clases de nefritis lúpica y la repuesta al tratamiento actual en estos pacientes tratados en el servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas en los últimos diez años.

En revisiones internacionales se conoce que la nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con LES. Su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad particularmente, el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un 25% de los pacientes. Diversos estudios indican que terapia con ciclofosfamida ofrece la perspectiva de inducir la remisión del LES y de la nefritis por lupus, logrando en muchos casos una remisión completa, en relación a otras terapias modernas ⁽¹⁰⁾. Este estudio permitirá conocer el funcionalismo renal y el pronóstico de nuestros pacientes con nefritis lúpica que han recibido tratamiento con diferentes protocolos terapéuticos en la consulta de lupus en los últimos diez años.

Antecedentes

En 1984 Balow Jame, médico investigador de la historia natural sobre nefritis lúpica, fue el primero en demostrar que la ciclofosfamida por vía oral o intravenosa mejoraba el pronóstico de la glomerulonefritis lúpica, inicialmente

utilizada por vía oral a dosis de 2-3 mg/kg/día.^(11,13) Se reportó la experiencia de la administración de la ciclofosfamida intravenosa a 0,5-1,0gr/m²/mes SC (Superficie Corporal) mensual durante seis meses, y luego cada tres meses por tres años, demostrándose estadísticamente la superioridad de este régimen terapéutico.^(12,13) Boumpas et al, reportaron el estudio de 45 pacientes que recibieron pulsos corto y largos de ciclofosfamida o pulsos de metilprednisolona comprobándose que los pulsos de ciclofosfamida eran superiores al pulso de metilprednisolona.⁽¹³⁾ Hasta el momento son muchos los estudios internacionales reportados en el tratamiento de la nefritis lúpica. El estudio Asprevas lupus (ALMS), uno de los mayores estudios prospectivos, aleatorizado y controlado que compara el micofenolato mofetilo (MMF) vs la ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento inicial de la nefritis lúpica grave. El propósito de ALMS era demostrar la superioridad de MMF versus la ciclofosfamida intravenosa para la inducción de la remisión en pacientes con nefritis lúpica.

El estudio ALMS incluyó una cohorte de 370 pacientes con LES que evolucionaron a nefritis lúpica clase III, IV, V, reportados por biopsia renal. En el estudio ALMS, no demostró superioridad de remisión completa en los pacientes tratados con MMF en relación a los pacientes tratados con ciclofosfamida.⁽¹⁴⁾

Contreras et al, fueron de los primeros en comparar prospectivamente la eficacia de las terapias alternativas de mantenimiento después de la remisión inducida por ciclofosfamida de la nefritis lúpica.⁽¹⁵⁾ Los pacientes fueron asignados al azar en diferentes etapas de tratamiento: Ciclofosfamida pulso trimestral, azatioprina o MMF. Los resultados sugeridos fueron que tanto la azatioprina como el MMF fueron eficaces como los pulsos trimestrales de ciclofosfamida en la prevención de la recaída, insuficiencia renal progresiva y muerte. Los críticos de estos resultados estaban preocupados que las tasas de resultados adversos en los pacientes tratados con ciclofosfamida fueron sustancialmente más altas que los observados en estudios previos y sugieren la posibilidad de que los factores demográficos pueden haber dado los resultados previstos.

En el estudio internacional reportado recientemente por Dooley et al, compararon azatioprina y micofenolato mofetil como terapias de mantenimiento para la nefritis lúpica.⁽¹⁶⁾ Los investigadores encontraron que la tasas de fracaso del tratamiento fue dos veces mayor aproximadamente en el grupo tratado con azatioprina comparado con el grupo que recibió terapia de micofenolato mofetil mantenimiento (P = 0,003).

En 1993, Abadí y González calcularon que la incidencia del LES en Caracas era de 1.87/100.000 habitantes (IC: 0.19 - 3.54). La prevalencia calculada fue de 9.53/100.000 habitantes (IC: 8.52 - 10.55). La mortalidad observada en el Hospital Universitario de Caracas fue superior a la esperada utilizando la esperanza de vida del Venezolano para 1975 (p < 0.001). Actualmente se estima una incidencia de 8 a 10 casos por cada 100.000 habitantes.⁽¹⁷⁾

Hernández et al, en el 2000 realizaron un estudio sobre la experiencia del tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes del Hospital universitario de caracas. Los resultados mostraron que la población más afectada fue el sexo femenino, la lesión histopatológica predominante fue la clase IV, y no hubo diferencias en la evolución renal de los pacientes tratados con ciclofosfamida o MMF. Estos hallazgos coinciden con los reportados por otros estudios internacionales.⁽¹⁷⁾

Andrade R, Smith et al, en 2006 presentaron un estudio con una cohorte de 78 historias de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica donde se determinaron los hallazgos histopatológicos renales. Solo a 31 se le realizó biopsia renal, las estadísticas reportadas fueron similares a las reportadas por la literatura a nivel mundial en orden de frecuencia a la nefritis lúpica fue: clase IV, la clase III y a la clase V como las más frecuentes.⁽¹⁸⁾

Marco teórico

EL LES es una enfermedad multisistémica de causa desconocida y de naturaleza autoinmune, crónica, cíclica e inflamatoria, que aparece en personas predispuestas y se expresa por síntomas constitucionales con

diferentes aspectos clínicos y patológicos en su evolución y en su respuesta al tratamiento.

Definición del compromiso renal en LES

Los pacientes lúpicos tienen evidencia histológica de daño renal, sugestivos de compromiso renal como: sedimento urinario anormal (hematuria, cilindros celulares), proteinuria persistente (>0,5 gramos/día), valores elevados de creatinina sérica, hipocomplementemia y títulos altos de anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti DNA-ds) ⁽¹⁹⁾.

Wallace y Dubois, establecieron los siguientes criterios para determinar nefritis lúpica, con una sensibilidad mayor del 95%. Al menos uno de los siguientes debe estar presente ^(11,20):

1. Biopsia renal que muestre glomerulonefritis proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Una disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de nefritis lúpica ⁽¹¹⁾:

1. Albúmina sérica menor de 3 gr/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+.
3. Cuerpos ovoides grasos o cilindros granulosos, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina). Por cada uno de los criterios mencionado se deben excluir otras causas.

La Asociación América de Reumatología (ACR), ⁽²⁰⁾ Publicó en 2012 las directrices respecto a la detección, gestión y tratamiento de la nefritis lúpica, definida por los criterios de proteinuria persistente (>0,5gr/d o >3+) o cilindros celulares de cualquier tipo. ^(12, 13)

Epidemiología

La prevalencia del compromiso renal en LES varía según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes (39%) y más rara en mayores de 50 años (22%) ⁽¹⁶⁾. En los pacientes con LES se dan hallazgos anormales de la función renal o en el uroanálisis en la enfermedad temprana, mientras que un 60% de los adultos y un 80% de los niños desarrollan compromiso renal clínico en enfermedad de mayor evolución ^(3,13,17). En mayores de 50 años menos del 5% tienen nefritis lúpica al inicio de la enfermedad ^(16,17).

Con respecto a los resultados obtenidos por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), se encontró enfermedad renal significativamente más frecuente en mestizos y afro-latinoamericanos que en blancos. La falla renal aguda o crónica y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en mestizos que en blancos y los afro-latinoamericanos tuvieron una frecuencia significativamente mayor de síndrome nefrótico en comparación con la población blanca ⁽¹⁴⁾.

Importancia de la raza

La raza es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de falla renal progresiva debido a nefritis lúpica proliferativa difusa. Los afro-americanos tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, hipertensión, fibrosis intersticial, mayores índices de cronicidad, hipocomplementemia y una respuesta más pobre a ciclofosfamida ⁽²⁰⁾.

El pronóstico entre los pacientes con nefritis lúpica se ilustró en los estudios reportados por el Glomerular Disease Collaborative Network (GDCN) y el Instituto Nacional de Salud (NIH). En ambos el riesgo de enfermedad renal crónica estadio 5 fue significativamente mayor para los afro-americanos, a pesar del tratamiento intensivo con esteroides y pulsos de ciclofosfamida. Factores genéticos pudieran predisponer a los afro-americanos a formas más agresivas y refractarias a la inmunosupresión. Igualmente, su condición socioeconómica tiene un impacto en la severidad de la enfermedad ya que limita sus posibilidades de acceder a los cuidados de la salud ^(18,21).

Etiología:

La etiología de la enfermedad no es conocida. En su etiopatogenia parecen influir factores genéticos, infecciosos, hormonales y otros factores medioambientales. Algunos casos se relacionan con deficiencias hereditarias del complemento y otros pueden ser inducidos por medicamentos. El desarrollo de autoinmunidad ha sido atribuido a eliminación inadecuada de linfocitos autorreactivos. Parecen importantes en la patogenia una disregulación de la apoptosis e inadecuada remoción de células apoptóticas y remanentes nucleares. ^(19,20)

Manifestaciones clínicas de la nefritis lúpica

Las manifestaciones renales del LES son tan variadas como las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas se correlacionan con la severidad del compromiso glomerular; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar enfermedad severa debido a compromiso vascular, sea por vasculitis o síndrome antifosfolípido. La enfermedad renal es la forma de presentación inicial del LES en el 3% al 6% de los casos ⁽²²⁻²⁴⁾. De acuerdo con la literatura, la nefritis lúpica se diagnostica en los primeros cinco años del LES, mientras que su inicio es poco frecuente después de 10 años de evolución del LES ^(25,26).

Los pacientes lúpicos tienen una alta incidencia de disfunción tubular renal, la cual se caracteriza por una acidosis tubular renal proximal o distal, particularmente en aquellos que presentan síndrome de Sjogren ⁽²⁷⁾. Entre las manifestaciones sugestivas de disfunción tubular renal están los defectos en la capacidad para concentrar la orina, acidosis con anión gap normal, hipokalemia y síndrome de Fanconi (acidosis tubular renal proximal tipo 2) ⁽³⁾.

Presentación clínica de la nefritis lúpica. Un 20 a 50% de los pacientes con LES presentan hallazgos anormales en el uroanálisis o en la función renal en el curso temprano de la enfermedad, mientras que un 60% de los adultos y 80% de los niños desarrollan enfermedad clínica posteriormente ^(22, 23).

La proteinuria es el hallazgo dominante en la nefritis lúpica y con frecuencia progresa a síndrome nefrótico, el cual se presenta entre el 29% y el 65% de los

casos de NL ⁽¹⁵⁻²⁰⁾. La proteinuria en rango nefrótico se presenta en dos tercios de los pacientes con glomerulonefritis membranosa, en 50% con glomerulonefritis proliferativa difusa, en 25% a 30% con glomerulonefritis proliferativa focal y es extremadamente rara en la forma mesangial. En este caso, si hay proteinuria en rango nefrótico se debe pensar en la presencia concomitante de una enfermedad de cambios mínimos ⁽³⁾.

La hematuria microscópica persistente es frecuente y se puede encontrar entre el 32% y 80% de los casos, y nunca se presenta como una manifestación aislada; la hematuria macroscópica es rara (1 a 2%) y se ha descrito en lupus pediátrico. Algunos autores señalan que la hematuria caracterizada por la presencia de más de 10 eritrocitos por uL se asocia con pobres resultados ^(3,28). La presencia de cinco leucocitos o eritrocitos (piuria y/o hematuria aislada) en una muestra de orina tomada en la mitad del chorro urinario, especialmente en presencia de trazas de albúmina, es sugestiva de nefritis activa ^(29, 30).

La hipertensión arterial se presenta en el 15% a 50% de los pacientes con nefritis lúpica. La hipertensión arterial es más común en aquellos que presentan formas más severas (clase IV, 55%). La hipertensión acelerada es rara y la retinopatía es generalmente leve. Sin embargo, en presencia de retinopatía se debe descartar compromiso del sistema nervioso central ⁽³⁾.

El 50% de los pacientes cursan con una disminución del índice de filtración glomerular y un aumento en los niveles de creatinina sérica. Ocasionalmente, la nefritis lúpica se presenta como una insuficiencia renal aguda, explicable por diferentes causas, tales como nefritis crescéntica severa difusa, trombosis diseminada que compromete los capilares glomerulares, nefritis intersticial aguda severa y trombosis de la vena renal o de la arteria renal en presencia o no de anticuerpos antifosfolípidos. ^(3, 32)

Las manifestaciones extrarrenales son amplias y muy variables e incluyen alteraciones de la piel, articulares, hematológicas (citopenias), neurológicas (convulsiones, psicosis, afectación de sistema nervioso periférico), cardíacas, pulmonares, de mucosas (ulceraciones), serositis, etcétera.

Diagnóstico inmunológico.

Los niveles bajos de fracción del sistema de complemento y elevación de ACS Anti- DNA encontrados en la serie de pacientes estudiados son considerados por muchos autores como índice de enfermedad sistémica^(15,38,45) Estos autores encontraron niveles de complemento más bajos en pacientes con nefritis lúpica que con otras formas de actividad. El C4, CH50 y C19 bajan primero seguido de C3, con recuperación más rápida de C4. Hay una variedad de autoanticuerpos que pueden detectarse en el suero: ANAs, anti-dsDNA, anti-Sm (muy específicos pero poco sensibles), anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-histona y otros; los anticuerpos anti-ADN parecen importantes en la patogénesis de la nefritis lúpica activa.

Índice de actividad LES (SLEDAI-TORONTO).

Otros parámetro que es útil en la práctica clínica para la evaluación del paciente con lupus eritematoso sistémico es el Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) creado por un grupo de expertos reumatólogos de Canadá y diferentes centros de Estados Unidos durante una conferencia de estudio de pronóstico del LES, celebrada en Toronto en 1985. Consiste en 24 aspectos con una revisión sistemática (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización. Comprende una serie de diferentes puntos e incluye la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente, se clasificará al paciente en remisión, actividad leve, moderada y severa, su puntuación va de (1 o mayor de 8)⁽³³⁾.

Clasificación histológica de la nefritis lúpica:

Dada la importancia de las lesiones histológicas como indicadores de la severidad de la enfermedad y pronóstico, así como una orientación del tratamiento, es necesario que se logren estandarizar de manera uniforme

términos similares para la descripción de lesiones con el fin de determinar mejores conductas terapéuticas, conocer la evolución de dicha enfermedad y aprender más acerca de la fisiopatogénia.

La clasificación de la nefritis lúpica ha evolucionado mucho en las últimas tres décadas; desde las primeras propuestas en los setenta hasta hoy se conoce mucho sobre la correlación entre la histología, evolución clínica y respuesta al tratamiento.

La clasificación de la OMS formulada en 1982 y modificada en 1995 fue la más utilizada hasta el 2004 ⁽²⁴⁾ un prestigioso grupo de expertos en el tema, incluyendo patólogos, reumatólogos y nefrólogos, y auspiciada por la Sociedad de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS) formularon una clasificación revisada, basada en todo el conocimiento clínico y epidemiológico acumulado hasta entonces ⁽²⁵⁾. Además de esta clasificación, llamada ISN/RPS, se determinó claramente cuáles son las lesiones indicadoras de actividad y la severidad con respecto de las lesiones crónicas.

Clasificación de la nefropatía lúpica según Consenso 2004:

Clase I: Se refiere a la nefritis lúpica mesangial. En esta categoría no se observan lesiones al microscopio de luz, pero existe acumulación de complejos inmunes que son identificados por inmunofluorescencia o microscopia electrónica.

Clase II: Existe cualquier grado de hiper celularidad mesangial (más de 3 células mesangiales por sección histológica) y dicha hiper celularidad se asocia a depósitos inmunes mesangiales: siendo posible encontrar por inmunofluorescencia o el microscopio electrónico pequeños depósitos inmunes alrededor de la pared de los capilares periféricos.

Clase III: Esta se define como una nefropatía lúpica focal que afecta menos del 50% del total de glomérulos. En los glomérulos afectados usualmente se observa una lesión proliferativa endocapilar segmentaria o cicatrices inactivas, con o sin necrosis de la pared capilar y crescénticas, con depósitos segmentarios subendoteliales. Las alteraciones focales o difusas mesangiales,

incluyendo proliferación mesangial o depósitos inmunes mesangiales pueden acompañar a las lesiones glomerulares focales.

Las lesiones clase III son generalmente segmentarias y raramente globales. Las lesiones de vasculitis caracterizadas por necrosis capilar segmentaria en la ausencia de proliferación endocapilar son raras.

Clase IV: Se define como una nefritis lúpica difusa que afecta más del 50% de los glomérulos en la biopsia. En los glomérulos afectados, las lesiones que se describen a continuación pueden ser segmentarias, es decir que afectan menos del 50% del ovillo glomerular, o globales cuando afectan más de la mitad del ovillo glomerular.

Esta clase comprende la nefritis lúpica segmentaria difusa (Clase IV-S) cuando más del 50% de los glomérulos lesionados presentan lesiones segmentarias, y la nefritis lúpica global difusa (Clase IV-G) cuando más del 50% de los glomérulos afectados presentan lesiones globales. La clase IV-S típicamente muestra proliferación endocapilar segmentaria que sobrepasa la luz capilar con o sin necrosis y puede existir esclerosis glomerular también segmentaria sobreimpuesta a esta proliferación. La clase IV-G, se caracteriza por una proliferación global y difusa mesangiocapilar, extracapilar o endocapilar, en forma extensa y total a todas las asas capilares. Cualquier lesión de actividad puede ser observada en la clase IV-G incluyendo cariorrexis, necrosis del asa capilar y formación de crescénticas.

Clase V: Se define como una nefritis membranosa lúpica con depósitos inmunes granulares subepiteliales continuos globales o segmentarios, a menudo y concomitantemente depósitos inmunes mesangiales. Cualquier grado de hiper celularidad puede ocurrir en la clase V. Por inmunofluorescencia o microscopía electrónica se pueden identificar depósitos inmunes subendoteliales dispersos. Si se observan a microscopio de luz, depósitos subendoteliales, y dependiendo de su distribución, se puede diagnosticar una combinación de nefritis lúpica III y V, o clases IV y V. Una lesión membranosa difusa se puede asociar con lesiones activas de las clases III y IV. La clase V evoluciona hacia la cronicidad, existiendo glomeruloesclerosis segmentaria o global, sin nefritis lúpica proliferativa sobreañadida.

Sin embargo, si las cicatrices glomerulares son secuelas de proliferación previa, de lesiones necróticas o crescénticas glomerulares, entonces se deben designar como una combinación de nefritis lúpica clases III y V, o nefritis lúpica clases IV y clase V dependiendo de la distribución de las cicatrices glomerulares.

Clase VI: Se trata de una nefritis lúpica en estadios muy avanzados, en este caso la biopsia muestra una glomeruloesclerosis global en más o menos el 90% de los glomérulos y que además presenta evidencia clínica y patológica de que la esclerosis es debida a la nefritis lúpica. No debe existir evidencia de enfermedad glomerular activa.

La clase VI es sin duda el producto final de la progresión de las lesiones de cronicidad de las clases III, clase IV o V de la nefritis lúpica. Sin la ayuda de la biopsia renal no se puede determinar qué tipo de lesión glomerular esclerótica es la responsable de la evolución final de la nefritis lúpica ^(24,26). (Anexo 2)

En la clasificación actual las lesiones glomerulares se definen como lesiones activas y crónicas. (Anexo 3)

Factores Asociados con Incremento del riesgo para insuficiencia renal

Solamente del 25% a 50% de los pacientes no seleccionados con LES han presentado nefritis lúpica temprana en el curso de su enfermedad. Sin embargo más del 60% los adultos y 80% de los niños, en poblaciones seleccionadas, desarrollaron anormalidades renales tardías durante el curso de su enfermedad. ^(5, 9,24,27)

Aunque han sido asociados más de 20 factores de riesgo con nefritis lúpica progresiva, solamente 11 han demostrado tener valor predictivo independiente en análisis multivariados. Estos factores de riesgo pueden ser separados en 2 grupos, los que no pueden ser modificados, ^(12,23) y los modificables.

Los factores que pueden ser modificados incluyen tratamiento solo con esteroides para formas proliferativas de nefritis lúpica, creatinina Sérica inicial alta que no se normaliza con tratamiento las primeras 48 semanas, síndrome

nefrótico que no remite con tratamiento, hipertensión, pobre cumplimiento del tratamiento y anemia. ^(11, 12,17)

Progresión de la nefritis lúpica

La progresión de la nefropatía lúpica, está unida a su remisión bajo los tratamientos pasados y presentes. En otras palabras la progresión, es muy variable y es diferente cuando se trata de pacientes caucásicos o de origen africano ^(24,25). Se conoce por ejemplo que la nefropatía lúpica de tipo membranoso es menos grave que aquellas que se acompañan de proliferación extracapilar y necrosis ⁽²⁶⁾. Además las recaídas de la nefropatía lúpica constituyen uno de los elementos más importantes para la progresión desfavorable de la nefropatía lúpica ⁽²⁷⁾. Estudios recientes muestran que la supervivencia del paciente y del riñón luego de 10 años pasa de 95 % y 94 % contra 60% para la supervivencia global y solo el 31% para la supervivencia renal si no hay remisión ⁽²⁹⁾.

Otros estudios demuestran que la remisión de la nefropatía lúpica a los 6 meses, definida por una disminución de la creatinina plasmática y de la proteinuria por debajo de un gramo es uno de los mejores elementos predictivos de la evolución a largo plazo de la enfermedad renal ⁽²⁵⁾.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la nefropatía lúpica, también influyen sobre la progresión de la enfermedad renal. Así, la suma de esteroides y ciclofosfamida tiene ventajas para la protección renal ⁽²⁸⁾, pero de acuerdo con algunos estudios, al cabo de un año la progresión de la enfermedad renal en cuanto a su función depende fundamentalmente de la corticoterapia ⁽²⁾. También recientemente se ha demostrado que el uso de MMF asociado a esteroides y nefroprotectores tiene efectos beneficiosos en cuanto a la progresión de la enfermedad renal tomando en consideración los niveles de creatinina plasmática y la disminución de la proteinuria, la función renal permanecía estable o mejoraba ^(29,30).

Tratamiento de la nefropatía lúpica

La nefropatía lúpica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. El uso de un tratamiento inmunosupresor agresivo ha

mejorado la supervivencia renal y de los pacientes. Los objetivos de esta terapia inmunosupresora son la obtención de una remisión temprana, evitar la aparición de exacerbaciones y la progresión a enfermedad renal crónica (ERC) con la mínima toxicidad posible ⁽²⁾. El tratamiento de la nefritis lúpica se compone de una fase de inducción para conseguir la remisión de brote renal y evitar la cronicidad y una segunda fase de mantenimiento para evitar nuevos brotes, cuya duración puede ser de hasta 5 a 8 años, observándose una tasa de recaídas muy bajas ^(30,31). En los pacientes con histología clase I o II no existen datos basados en la evidencia sobre el tratamiento.

Pacientes con histología clase III, IV, V o clase mixta con componente proliferativo (III más V o IV más V), se han descrito diferentes esquemas, de acuerdo a la experiencia de los clínicos.

Terapia de inducción

Terapia convencional del Instituto Nacional de Salud (NIH). La terapia con ciclofosfamida ha sido efectiva en el manejo de la nefritis lúpica proliferativa con un aumento en la supervivencia renal. Investigadores del NIH llevaron a cabo diversos estudios aleatorizados controlados en los que evaluaron terapias con ciclofosfamida (oral o en pulsos intermitentes intravenosos) y glucocorticoides ^(11, 12,24- 27) y demostraron que los regímenes que contienen ciclofosfamida son mejores que la monoterapia con glucocorticoides en la preservación de la función renal ⁽¹¹⁾. En el segundo estudio se encontró una mayor eficacia para preservar la función renal, de los pulsos (dosis única) mensuales intravenosos de ciclofosfamida (0,5-1,0 gr/m²) por seis meses los pulsos mensuales de metilprednisolona.

Además, la adición de un régimen de mantenimiento con pulsos trimestrales de ciclofosfamida por dos años fue más efectiva para disminuir la tasa de exacerbaciones renales que un curso corto (seis meses) de dosis mensuales de ciclofosfamida ⁽²⁶⁾. El tercer estudio demostró que la terapia combinada con dosis mensuales de metilprednisolona (1gr/m² de superficie corporal) y de ciclofosfamida era significativamente más efectiva para inducir remisión que las dosis mensuales de metilprednisolona ⁽¹²⁾. Luego de un seguimiento a largo plazo, la terapia combinada con pulsos de metilprednisolona y de

ciclofosfamida fue más efectiva que la monoterapia con pulsos de metilprednisolona o con los de ciclofosfamida; además, la terapia combinada no se relacionó con un mayor riesgo de eventos adversos ⁽²⁷⁾. Con base en estos resultados, la terapia combinada fue propuesta como el tratamiento de elección para pacientes con nefritis lúpica moderada a severa ^(27,28). Aunque este régimen terapéutico es efectivo y llevó a una disminución en la tasa de recaídas renales, también está asociado con un alto riesgo de leucopenia, infecciones severas, falla gonadal prematura y neoplasias ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Por otra parte, después de casi diez años de seguimiento, un 45% de quienes muestran una respuesta completa o parcial a este régimen terapéutico presentan exacerbaciones renales, y de ellos hasta un 27% evoluciona finalmente a una insuficiencia renal crónica avanzada ⁽²⁹⁾. Finalmente, dependiendo de los regímenes terapéuticos y la definición de remisión utilizada, hasta un 22% de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa son refractarios al tratamiento con ciclofosfamida ^(28, 30)

Regímenes con bajas dosis de ciclofosfamida. Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)

Debido a los efectos adversos derivados de terapias prolongadas con altas dosis de ciclofosfamida intravenosa y glucocorticoides, otros investigadores evaluaron la eficacia y toxicidad de dosis menores y por corto plazo de pulsos intravenosos de ciclofosfamida.

De estos estudios se destaca el *Euro-Lupus Nephritis Trial* (ELNT) ⁽²⁷⁾, donde un régimen de pulsos intravenosos a bajas dosis de ciclofosfamida (0.5 gr m²/mes SC) cada 15 días durante tres meses seguidos, de una terapia de mantenimiento con azatioprina fue tan efectivo como un régimen de pulsos de ciclofosfamida a altas dosis (0,5 g – 1,5 gr m²/mes SC) administrados mensualmente por seis meses, seguidos por dos pulsos trimestrales. Además, el riesgo de infección severa fue menor con el régimen de bajas dosis. Luego de 41 meses de seguimiento en promedio, los resultados de este estudio mostraron, en primer lugar, que no hubo una probabilidad significativamente mayor de falla terapéutica en los pacientes tratados con el régimen de bajas dosis de ciclofosfamida intravenosa (16%) que en los que recibieron altas dosis

(20%). En segundo lugar, la probabilidad de lograr remisión renal fue del 71% en el grupo de dosis bajas y 54% en el de dosis altas, pero sin lograr significancia estadística y finalmente el número de recaídas renales fue similar en ambos grupos (27% en el grupo de dosis bajas y 29% en el de dosis altas). Sin embargo, se debe tener presente que los pacientes incluidos en este estudio presentaban un grado moderado de compromiso renal en comparación con los estudios realizados por el NIH ^(11,12,26,27), tal como lo demuestra la baja proporción de pacientes con nefritis lúpica clase IV (69%), síndrome nefrótico (28%) y disfunción renal (22%).

Recientemente se dieron a conocer los resultados de este estudio luego de diez años de seguimiento y se encontró que la mortalidad, probabilidad de doblar las cifras de creatinina de manera sostenida y el desarrollo de ERC no difirieron estadísticamente entre los grupos tratados con bajas dosis y los tratados con altas dosis (11% vs. 4%, 14% vs. 11% y 5% vs. 9%, respectivamente) ^(28,31) de igual manera, las cifras de creatinina sérica (mg/dl), proteinuria (g) en orina de 24 horas y el puntaje para daño acumulado no difirieron entre los brazos terapéuticos, bajas dosis y altas dosis. En este seguimiento a diez años se confirmó que una respuesta temprana al tratamiento, particularmente una caída temprana (después de tres a seis meses de iniciado el tratamiento) en la proteinuria de 24 horas, es un marcador de buen pronóstico renal a largo plazo.

Los autores concluyen que el régimen terapéutico del ELNT es una alternativa terapéutica con buenos resultados clínicos a largo plazo al régimen clásico del NIH, al menos en la población de pacientes europeos con nefritis lúpica ⁽²⁶⁾

Trabajos recientes muestran que para prevenir la disfunción gonadal se puede criopreservar tejido embrionario o gonadal ^(32,33). Ya que el LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por una hiperactividad de las células B y una defectuosa función de las células T con una producción excesiva de autoanticuerpos, pareció razonable buscar otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de ataque de la nefropatía lúpica ^(34,35). Así aparece el MMF como una alternativa interesante y lógica en el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa en su fase inicial, y de mantenimiento ^(14, 36,37). Las dosis del MMF

son variables y van de 1 gramo/día ^(32,38) un aumento progresivo de 1 a 3 gramos/día ⁽³³⁾ dosis de 3 gramos/día ⁽¹⁴⁾ y dosis de 2 gramos/día la cual sería esencial para obtener buenos resultados así como el inicio temprano del MMF ⁽³⁷⁾.

Terapia de mantenimiento

Luego de obtener la remisión de la NL durante la fase de inducción se inicia la terapia de mantenimiento. Como se mencionó previamente, Boumpas et al. ⁽²⁶⁾ destacaron la importancia de la terapia inmunosupresora de mantenimiento para nefritis lúpica. Ellos observaron que tanto las exacerbaciones renales como las extrarrenales severas fueron significativamente más frecuentes después de un curso corto de ciclofosfamida (pulsos mensuales por seis meses) que luego de un curso prolongado de ciclofosfamida, en el cual se adiciona un régimen de mantenimiento con pulsos trimestrales de ciclofosfamida por dos años, sin embargo con un mayor riesgo de toxicidad, especialmente de falla ovárica ⁽²⁶⁾

Micofenolato mofetil (MMF) como terapia de inducción y de mantenimiento. El ácido micofenólico, el metabolito activo del MMF, es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Esta enzima controla la síntesis de novo de nucleótidos de guanosina, una vía esencial para la síntesis de ADN en los linfocitos ⁽³⁷⁾. Ya que la vía de salvamento de la síntesis de purinas en los linfocitos es menos activa que la síntesis de novo de las purinas, el MMF inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos T y B ^(39, 40). Además, el MMF inhibe la proliferación de células mesangiales ⁽⁴¹⁾ la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales ⁽⁴²⁾ y la expresión de la isoforma inducible de la sintetasa de óxido nítrico en la corteza renal ⁽⁴³⁾. A diferencia de la ciclofosfamida, el ácido micofenólico tiene poco impacto en otros tejidos con una elevada actividad proliferativa como piel, intestino y médula ósea, los cuales poseen una vía de salvamento para la síntesis de purinas; lo anterior explica un menor perfil de toxicidad con MMF que con la ciclofosfamida ⁽⁴⁴⁾.

En el caso de haber recibido Micofenolato mofetil, luego de lograda la remisión, se continuará con 1 a 2 g/día de la misma droga como dosis de mantenimiento. En el caso de haber recibido ciclofosfamida a las 2 semanas de la última dosis

de la misma se continuará con Azatioprina 1.5 mg/Kg/día o micofenolato mofetil a 1.5 o 2 gr/d. Contreras demuestra ⁽¹⁵⁾ una efectividad similar de ambas drogas con menor tasa de recaída que con ciclofosfamida cada 3 meses y mejor perfil de seguridad. La dosis de Prednisona será la mínima necesaria, cada 48 horas y habitualmente menos de 15 mg/día. El tratamiento se mantendrá por un tiempo no menor a 2 años.

Evaluación de los resultados del tratamiento de inducción y de mantenimiento:

Remisión completa: Proteinuria < 1.0 gr/día y/o disminución de la creatinina sérica < 0.2 mg/dl, albúmina sérica normal, sedimento urinario inactivo (< 5 glóbulos. rojos x campos, cilindros = 0), función renal estable o normal, serología lúpica inactiva (anti-DNA ds, ANA).

Remisión parcial: Disminución significativa de proteinuria: > ó = 50 % o <3gr/día si la proteinuria basal fue nefrótica, < ó = 1 gr/día y sin criterios de remisión total, si la proteinuria basal fue no nefrótica, Mejoría de la función renal.

Falla de tratamiento: Proteinuria persistente > ó = 3 gr/día ó cualquier grado de proteinuria + albúmina sérica < 3 gr/dl ó deterioro progresivo de la función renal (incremento de creatinina sérica > ó = 33 % ó > 0.3 mg/dl del basal) luego de 6-12 meses de tratamiento, escala SLEDAI: > 3.

Otras opciones terapéuticas en el manejo de la NL.

El rituximab (RTX), es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra los linfocitos B, y como se sabe existe una hiperactividad B en los pacientes lúpicos. Algunos grupos utilizan el RTX, por ejemplo cuando la nefritis lúpica no remite luego de 3 dosis mensuales de 1 gramo de ciclofosfamida cada una ⁽⁴⁵⁾, o en el caso de haber remitido y luego exista una recaída a pesar de un tratamiento con 6 gramos de ciclofosfamida ⁽⁴⁶⁾.

El RTX tiene una ventaja y es su buena tolerancia clínica ^(46,47). La evidencia, de la participación de las células B en la patogenia del LES ha traído como consecuencia una larga serie de investigaciones terapéuticas con particularmente nuevos anticuerpos monoclonales anti CD20: epratuzumab, ofatumumab, eculizumab, belimumab, los cuales están en diferentes fases

clínicas y cuyos resultados y usos requieren futuros estudios que los hagan útiles en la terapia del LES en consideración a su patogenia⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

La ciclosporina A y el tacrolimus han sido utilizados en la terapia de inducción y mantenimiento preferentemente cuando existen manifestaciones lúpicas de artritis, dermatitis y nefritis asintomática⁽⁵¹⁾. Por otra parte, en el tratamiento a largo plazo del paciente lúpico los antimaláricos tienen un efecto protector, reducen la tasa de mortalidad y por tanto se pueden recomendar para los pacientes lúpicos⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

En el tratamiento de la nefropatía lúpica, se recomiendan, otras medidas como son por ejemplo el uso de inhibidores de la enzima de conversión (IECAS) y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARII) como antiproteinúricos, tratar así mismo las dislipidemias con estatinas y prevenir la osteoporosis debida a los esteroides y realizar prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾. El tratamiento del paciente lúpico⁽⁵⁶⁾ de acuerdo a la bibliografía disponible. (Ver anexo 4)

Objetivo general

Conocer la evolución clínica de los diferentes tipos de nefritis lúpica y su respuesta al tratamiento para inducir y mantener la remisión en pacientes tratados en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal de noviembre del 2000 a noviembre del 2010.

Objetivos específicos

1. Caracterizar los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con nefritis lúpica.
2. Identificar actividad lúpica utilizando la escala SLEDAI en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica.
3. Clasificar las clases histológicas según el resultado de la biopsia renal en los pacientes con nefritis lúpica activa.

4. Evaluar los diferentes esquemas terapéuticos en los pacientes con nefritis lúpica tratados en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas.

Aspectos éticos

Previa aprobación del Comité Académico del Servicio de Nefrología y Trasplante renal y del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, de la comisión de estudio de postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y como parte de los criterios éticos establecidos por la institución para todo tipo de investigación clínica, se obtuvieron los datos de las historias médicas, excluyendo el registro de datos de identidad y garantizando el derecho a la confidencialidad.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio fue enmarcado en la modalidad de investigación descriptiva y retrospectiva.

Población y muestra

La población estuvo conformada por 353 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, atendidos en la Consulta Externa de LES del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal entre noviembre del 2000 y noviembre del 2010. La muestra correspondió a 280 pacientes, que cumplieron, los criterios de selección. El muestreo fue intencional y no probabilístico.

Criterios inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años
- Diagnóstico clínico de nefritis lúpica
- Pacientes con o sin biopsia renal
- Pacientes seleccionados dentro del periodo de estudio

Criterios Exclusión:

- LES sin actividad renal
- Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica con Enfermedad renal crónica estadio 5D al inicio del estudio
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de nefritis lúpica

Procedimiento

Previa aprobación por parte del Comité Académico del Servicio de Nefrología, el Comité de Bioética de HUC, así como de la comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se hizo la solicitud de autorización al departamento de Historias Clínicas para la revisión de las mismas, se estudiaron de forma retrospectiva la totalidad de 353 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica que fueron evaluado en la

consulta externa del servicio de nefrología del Hospital Universitario de Caracas. Doscientos ochenta pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se agruparon según la variedad morfológica y teniendo en cuenta la edad que fue agrupada en intervalos de diez años, género, raza que se catalogó según el origen europeo, afroamericano y mestizo.

Para determinar la evolución de los pacientes con el diagnóstico de nefritis lúpica se evaluaron las variables clínicas según la escala SLEDAI para la determinación de actividad lúpica al inicio y al corte del estudio según la siguiente clasificación: Inactividad: 0 – 2, leve: > 2 <4, moderada: >4 <8, severa o grave: > 8. Se realizó el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada, (TFGe) mediante la fórmula MDRD en ml/por/1.73m²superficie corporal (TFGe/1.73m² SC) y se determinó otra variable como la hipertensión arterial; se clasificó a los pacientes según el estadio de cifras tensionales (JNC-7). Las variables de laboratorios incluyeron: creatinina sérica, proteinuria >0,5 gr/día, albúmina sérica < 3.5 gr/dl, alteraciones del sedimento urinario en ausencia de infección urinaria: sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos x c, > 5 leucocitos x campo) con eritrocitos dismórficos y cilindros celulares y pruebas inmunológicas positivas determinadas por el método de inmunofluorescencia indirecta para la detección semicuantitativa de anticuerpos antinucleares en suero humano (ANA, AntiDNA) como patrón celular definido que fue reportado como patrón : débil 2+, moderado 3+, fuerte 4+ o negativo que reporta un perfil celular prácticamente indistinguible, también se evaluó los complementos (C3, C4), y evidencia histológica de nefritis activa clase III, IV o V por biopsia renal.

Se evaluaron los diferentes esquemas de tratamiento recibido: inducción los pacientes recibieron metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) y pulsos de ciclofosfamida (0,5 a 1,0 gr/m²sc) entre 3-7 pulsos y 8-12 pulsos según el tiempo de seguimiento para el momento del estudio. Luego de recibir el tratamiento de inducción, pasaron a distintos esquemas de tratamiento de mantenimiento, que combinaron esteroides con azatioprina, MMF o ciclofosfamida trimestral. La remisión fue evaluada posterior al tratamiento de inducción con ciclofosfamida y se determinó si los pacientes alcanzaron la remisión según la disminución de la escala SLEDAI, la proteinuria ≤ 1 gr/ 24 horas, albúmina sérica normal, sedimento urinario inactivo (< 5 glóbulos rojos x campos, cilindros = 0), función renal estable o normal, serología lúpica inactiva

(anti-DNA ds, ANA) y normalización del complemento C3, C4. Por un período menor o igual a seis meses. (Anexo 1)

Tratamiento estadístico adecuado

Los datos se analizaron estadísticamente utilizando el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 12.0 para PC. Se realizará un análisis descriptivo y los valores se presentaran como promedios \pm desviación estándar y porcentajes.

RESULTADOS.

De los 280 pacientes estudiados, el 92,9% (260) correspondió al sexo femenino y 7,1% (20) al sexo masculino. El rango de edad fue de 13 a 75 años. En la tabla 1 se describen los diferentes grupos etarios analizados. El mayor número de pacientes estuvo situado en el grupo de 35-45 años ($39,2 \pm 12,08$ años), correspondiente 29,3% de la muestra total (82 pacientes). La mayoría de los pacientes fue catalogada como de raza mestiza 62,1% (174), mientras que 34,6% fueron de raza blanca y 3,2% afroamericana (Tabla 1)

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 2. El 75,0% de ellos, tenía una presión arterial promedio de 125/85 mmHg (rango: menor 120/80 - 138/98 mmHg). La presión arterial severa mayor 160/110mmHg solamente se observó en el 3,2% (9) de los pacientes. En 69,3% (194) de los casos la creatinina sérica estaba en un rango de 0,40 a 1,0mg/dl. El 8,6% de los pacientes mostró una elevación de la creatinina sérica en rango de 1,8 y mayor 4,6 mg/dl. Para evaluar el daño renal en los pacientes se estimó la TFGe/ $1,73m^2$ de superficie corporal (SC) calculada por la fórmula de MDRD. Con base en esto, los pacientes fueron estratificados en los diferentes estadios de ERC según la clasificación de KDOQI modificada por KDIGO^(57,58). El 168 (60%) de los pacientes fue catalogado en estadio 1, el 41 (14,6%) se ubicó en estadio 2, mientras el 58 (20,7%) estaba en estadio 3 y sólo 13 (4,6%) encontraban en estadios 4 y 5. La proteinuria en 176 (62,9%) oscilaba entre 0,5-1,05 gr/24horas y 31 (37,2%) de los pacientes presentaba proteinuria en rango nefrótico (mayor de 3,5 gr/24 horas). En relación con los niveles de albumina sérica 167 (59,6%) de los pacientes tenían albumina sérica en rango de 3,6 a 4,5 gr/dl. Únicamente 10 (3,6%) de los pacientes estaban por debajo de 2 gr/dl. El 178(63,6%) presentaron un sedimento urinario normal.

En la tabla 3 se puede observar que un alto porcentaje de los pacientes 187 (66,8%) tenía anemia, y 93 (33,2%) de los pacientes mantuvieron hemoglobina mayor de 13 g/dl. El 201 (71,8%) de los pacientes tenían plaquetas mayor 200,000 y el 217 (77,5%) de los pacientes tenían un conteo de leucocitos mayor 5,000.

La tabla 4 muestra las variables inmunológicas y la escala de SLEDAI para el momento de la evaluación. El mayor porcentaje de los pacientes tenía un ANA positivo determinado por inmunofluorescencia indirecta y reportado como patrón fuerte 3+; el cual se define como un patrón celular bien definido donde se detectan de forma semicuantitativa los anticuerpos antinucleares en suero humano. El 113 (40,4%) de los pacientes presentaron un patrón celular fuertemente positivo y (100) 35,7% tenían Anti-DNA positivo con el mismo patrón. Esto se correspondió con niveles séricos bajos de C3 en el 194 (69,3%) y de C4 bajo en 150 (53,6%) de los pacientes. Con relación a la escala de SLEDAI al momento de la evaluación clínica el 169 (60,4%) de los pacientes mostró una actividad lúpica severa.

Se realizó biopsia renal en 152 (54,3%) de los pacientes incluidos en el estudio. El 128 (45,7%) de los sujetos no habían sido biopsiados al momento del corte. Según la clasificación del consenso 2004⁽²⁵⁾ (ISN/RPS), el 57 (38%) tenía glomerulonefritis proliferativa clase IV, 20% % clase III, y 19.7% clase V. Y clases mixtas (V+III 7,2% y V+IV 3,9 %, respectivamente (Tabla 5).

La tabla 6 muestra los resultados de la relación entre el tratamiento de inducción y clases de nefropatía lúpica aplicados en estos pacientes. Los pacientes fueron divididos en aquellos que recibieron tres pulsos de metilprednisolona que oscilaron entre 0,5 gr y 1,0 gr cada uno, y pulsos de ciclofosfamida cuya dosis fue calculada entre 0,5 a 1,0 gr por metro cuadrado de superficie corporal. Los pacientes recibieron de 3 a 12 pulsos mensuales, según el tiempo de seguimiento para el momento del estudio. El 21 (32,8%) de los sujetos, correspondientes a la clase IV, recibieron de 8 a 12 pulsos de ciclofosfamida, mientras que el 36 (29,7%) de los pacientes con la misma clase histológica solo recibió entre 3 a 7 pulsos de ciclofosfamida.

En la tabla 7 se muestran los resultados de los pacientes que pasaron a distintos esquemas de tratamiento de mantenimiento, que combinaron prednisona con azatioprina, MMF, o ciclofosfamida trimestral. Los resultados se muestran, según la clase histológica III, IV y V. El 21 (31.3%) de los pacientes con nefropatía lúpica clase IV recibió tratamiento de mantenimiento con prednisona (dosis inicial de 1mg/Kg/día, con posterior disminución progresiva

de la dosis) y MMF (1.500 a 2000 mg/d) mientras que 14 (26,4%) siguió tratamiento con prednisona (dosis similar) más AZA (1,5mg/kg/día). Los pacientes sin diagnóstico histológico al momento del estudio 67 (62,0%) recibieron tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y 29 (55,8%) de ellos recibió pulsos trimestrales de ciclofosfamida hasta un máximo de 2 años.

En la tabla 8 se muestra la asociación entre el tratamiento de inducción y la escala de SLEDAI. El 76 (70,4%) de los pacientes tenía SLEDAI de inicio severo. Luego del tratamiento de inducción, el 84 (77,8%) de ellos se encontró sin actividad lúpica, con un SLEDAI inactivo. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de actividad de la enfermedad antes y después del tratamiento con una ($p < 0,05$).

En la tabla 9 se muestran los valores de creatinina sérica al inicio del estudio y de seguimiento en relación con el tratamiento de inducción con ciclofosfamida. En 73 (67,6%) de los pacientes la creatinina sérica estaba en un rango de 0,4 a 1,0 mg/dl. Luego de la inducción, el 76 (70,4%) de ellos se mantuvo en el mismo rango y únicamente el 29,7% presentó disminución en su función renal ($p < 0,05$).

En la tabla 10 se muestran los valores de proteinuria al inicio y durante el seguimiento, y su relación con el tratamiento de inducción. En el 60 (55,6%) de los pacientes la proteinuria de inicio estaba en un rango de (0,05-1,05 gr/24 horas, mientras que el 48 44,5% de los pacientes presentaba proteinuria en rango nefrótico (mayor de 3,5 gr/24hrs). Luego de la inducción, el 82 (75,9%) de ellos se mantuvo en el mismo rango y sólo un 26 (24%) presentó proteinuria en rango nefrótico durante el seguimiento de los pacientes.

En la tabla 11 se muestra los valores de creatinina sérica al inicio y de seguimiento, en relación con los cuatro esquemas de mantenimiento. El 43 (82,7%) de los pacientes recibió ciclofosfamida en pulsos trimestrales. Ellos mantuvieron creatinina sérica en un rango de 0,40 a 1,0 mg/dl, y 9 (17,3%) de los pacientes presentó deterioro de la función renal (incremento de creatinina sérica > 0.3 mg/dl sobre el valor basal).

Un 42 (79,2%) de los sujetos recibió prednisona más AZA manteniendo el mismo rango de creatinina sérica y el 10 (20,8%) de ellos mantuvo alteración de la función renal. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de creatinina sérica de inicio y después del tratamiento ($p < 0,05$).

En la tabla 12 se muestran las complicaciones en relación al tratamiento de inducción y mantenimiento. Los cuales correspondieron al 18%, siendo las infecciones bacterianas 20 (7,1%) la de mayor frecuencias, seguido por los pacientes que iniciaron hemodiálisis 19 (6,7%). Además se encontró que el 12 (4,2%) de los pacientes durante el estudio fallecieron.

DISCUSIÓN

Los hallazgos encontrados permiten obtener una visión general sobre el tratamiento de la nefropatía lúpica en nuestro medio, respecto a la clínica y alternativas terapéuticas que involucra esta entidad.

En general observamos que la mayoría de los pacientes estudiados estuvo constituida por mujeres, lo cual guarda relación con lo reportado en la literatura respecto al género; donde existe mayor predilección por el género femenino, con una prevalencia que varía entre 88 % a 96% de los casos en las series más importantes ⁽¹⁻²⁰⁾. Sin embargo, la edad promedio fue de (39,2 ± 12,08 años), estando por encima de lo encontrado en otros estudios. Esto puede ser el resultado que no todos los pacientes con nefritis en nuestro centro son referidos a Nefrología para su seguimiento.

La literatura reporta que la prevalencia de nefritis lúpica difiere según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes entre 15 y 40 años (39%) y más rara en mayores de 50 años (22%) ⁽¹⁵⁾.

La raza que prevaleció en nuestro estudio fue la mestiza, consistente con la mayor preponderancia racial en la población general del país. Estudios previos indican que la raza es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica. Así el estudio Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), encontró que la enfermedad renal en pacientes con nefritis lúpica fue frecuente en el grupo de mestizos y afro-latinoamericanos. ⁽¹⁷⁾

Se sabe la amplia variedad de manifestaciones clínicas que pueden verse en estos pacientes. Según los reportes de la literatura; la hipertensión arterial se presenta en el 15% a 50% de los pacientes con nefritis lúpica ⁽³⁾. En nuestro estudio se observó hipertensión arterial en el 21,8%. El compromiso renal puede comprender desde una hematuria o, proteinuria asintomática en las formas leves de nefropatía lúpica hasta la enfermedad renal severa.

En nuestros pacientes se encontró que la mayoría presentaron valores de creatinina sérica en rangos considerados normales; y un tercio de los pacientes presentó alteración en su función renal.

En las series revisadas ^(23,26,32), el 50% de los pacientes cursan con una disminución del índice de filtración glomerular estimado por MDRD y un aumento en los niveles de creatinina sérica. En nuestra casuística, el 40% de los pacientes presentó disminución del índice de filtración glomerular ubicando a los pacientes en estadio 2, 3, 4 y estadio 5. Esta discrepancia probablemente se debe a que la mayoría de los pacientes fueron catalogados en estadio 1.

En diferentes publicaciones la proteinuria es el hallazgo dominante en la nefritis lúpica y con frecuencia progresa a síndrome nefrótico, la cual se presenta entre el 29% y el 65% de los casos ⁽¹⁵⁻²⁰⁾. En el estudio el 37,2% de los pacientes presentaba proteinuria en rango nefrótico (mayor de 3,5 gr/24 horas). De igual manera, tres cuartas partes de nuestra población mostró sedimento urinario normal, consistente con lo publicado en otras series, en las cuales se reporta que un 20 a 50% de los pacientes con LES presentan hallazgos anormales en el uroanálisis o en la función renal durante el curso temprano de la enfermedad, mientras que un 60% de los adultos desarrollan enfermedad clínica posteriormente. ^(22, 23)

La determinación de la actividad lúpica en pacientes con nefritis lúpica tiene sus dificultades, ya que algunas manifestaciones clínicas del LES como anemia, fiebre, serositis y leucopenia son también complicaciones de la uremia. En nuestro estudio el hecho de que un alto porcentaje de los pacientes 66,8% tenía anemia, podría estar condicionado bien por la evolución natural de la enfermedad o actividad de la enfermedad.

Los niveles bajos de fracción del sistema de complemento y Anti-DNA fuertemente positivo encontrados en la serie de pacientes estudiados son considerados por muchos autores como índice de enfermedad sistémica ^(15, 38,54). Así, se han encontrado niveles de complemento más bajos en pacientes con nefritis lúpica que con otras formas de actividad de la enfermedad; C4, CH50 y C19 bajan primero, seguido de C3, con recuperación más rápida de C4; lo cual se comportó de igual manera en nuestros pacientes en donde se

observó un patrón fuertemente positivo para ANA y Anti DNA, así como consumo del complemento C3 y C4 que se reportaron como bajos.

La clase histopatológica predominante en la mayoría de los casos con nefropatía lúpica fue la clase IV, seguida de la III y V, proporcionando información respecto al grado de lesión renal desde el punto de vista morfológico, lo cual permitió tomar una decisión terapéutica racional. De igual manera, la biopsia renal tiene implicaciones pronóstica de importancia en estos pacientes ^(3,-6,8-10,14-19,22). En este sentido, los pacientes con estas formas, consideradas inmunológicamente más activas, con altos índices de actividad y bajos índices de cronicidad deberían recibir un tratamiento más agresivo. Debe hacerse notar que en un número importante de pacientes la decisión terapéutica fue tomada en ausencia de biopsia renal. Esta decisión fue basada fundamentalmente en criterios clínicos y de laboratorio en pacientes con evidencia de enfermedad severa según la escala SLEDAI, en quienes por diferentes razones (personales, severidad de la enfermedad, momento, etc) no fue posible la toma de muestra.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la nefropatía lúpica, también influyen sobre la progresión de la enfermedad renal. Así, la asociación de esteroides y ciclofosfamida tiene ventajas para la protección renal ⁽²⁸⁾. Si bien debido a los diferentes pronósticos de los tipos histológicos de daño renal, se acepta en la mayoría de los centros la clase IV, y V son inmunológicamente más activos, en nuestro estudio los pacientes, que correspondientes a la clase IV recibieron entre 8 a 12 pulsos de ciclofosfamida.

Estos hallazgos sugieren que estos pacientes requieren tratamientos agresivos, ya que la enfermedad es potencialmente reversible.

Contreras et al. Fue de los primeros en comparar prospectivamente la eficacia de las terapias alternativas de mantenimiento después de la remisión inducida por ciclofosfamida de la nefritis lúpica ⁽¹⁵⁾. Los pacientes fueron asignados al azar en diferentes etapas de tratamiento ciclofosfamida pulso trimestral, azatioprina o MMF. Los resultados encontrados fueron que tanto la azatioprina

como el MMF fueron tan eficaces como los pulsos trimestrales de ciclofosfamida en la prevención de la recaída, enfermedad renal progresiva y muerte. En nuestro estudio el 31.3% de los pacientes con nefropatía lúpica clase IV recibió tratamiento de mantenimiento con esteroides y MMF (1.500 a 2000 mg/d), y un 26,4% siguió tratamiento con esteroides más AZA (1,5mg/kg/día).

De acuerdo con los estudios de Urowitz et al, el índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos establece una correlación índice/daño (SLEDAI). DE hecho, se observó que diferentes índices pueden conllevar a calificar si el paciente mejora o empeora ⁽²⁷⁾. Como se pudo observar en nuestros pacientes, la actividad de la enfermedad se mide en cada visita hospitalaria con el SLEDAI, considerando una puntuación de SLEDAI >8 como enfermedad activa. El 70,4% de los pacientes tenía SLEDAI de inicio severo. Luego del tratamiento de inducción, el 77,8% se encontró sin actividad lúpica, con un SLEDAI inactivo, sugiriendo la eficacia del tratamiento. La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos. El tratamiento es proporcional a la intensidad de la actividad.

En nuestro estudio la dosis utilizada de ciclofosfamida fue 0.5 a 1 gr por m² de SC endovenosos una vez al mes durante seis meses y tres pulsos endovenoso de metilprednisolona, en pacientes con biopsia renal que tenía glomerulonefritis proliferativa clase III, IV, y clase V. Al igual que los pacientes sin biopsia renal con actividad determinada por manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio compatibles con alteración de la función renal (incremento de creatinina sérica y proteinuria en 24 horas). En contraste con algunas investigadores, el 70,4% a 75,9% de nuestros pacientes obtuvieron efectos beneficiosos en cuanto a la progresión de la enfermedad renal tomando en consideración la disminución de los niveles de creatinina plasmática y proteinuria, la función renal permanecía estable o mejoraba ^(29,30). Podemos afirmar que el uso de ciclofosfamida disminuye las exacerbaciones, recaídas y aumenta el porcentaje de remisión estabiliza el funcionalismo renal. Los pacientes (29,7%) que no respondieron al tratamiento presentaron en la evolución inicial creatininas séricas mayor de 4,6 mg/dl y disminución en la tasa de filtración glomerular. Estos se correlacionó con las publicaciones de

estudios clínicos realizados por los investigadores del NIH en las cuales demostraron que la terapia de inducción con pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (0.5 a 1gr/m²) durante seis meses fueron más efectivos que otros esquemas de tratamiento. ^(29, 46, 53) La remisión se obtuvo en el 85% de los pacientes que recibieron tanto pulsos de metilprednisolona como de ciclofosfamida según lo revisado en la literatura ⁽⁷⁷⁾. La terapia de mantenimiento se continuó con esteroides con MMF (1,0 g/d), azatioprina (1,5 mg/kg/día), ciclofosfamida pulsos trimestrales y solo prednisona (1mg/Kg/día). En nuestro estudio a los diez años de seguimiento observamos que los resultados obtenidos sobre la función renal fueron estables durante el tiempo de seguimiento con los diferentes esquemas de tratamiento. La terapia de mantenimiento con azatioprina o MMF luego de un manejo de inducción con ciclofosfamida en un régimen secuencial son alternativas eficaces y seguras ^(23,54). Como se ha sustentado con las investigaciones del NIH y ELNT ya establecidos internacionalmente.

CONCLUSIONES

- 1- En nuestra casuística, predominó el sexo femenino, con una edad promedio de 39 ± 12 años.
- 2- El 70,4% de los pacientes tenía SLEDAI de inicio severo. Luego del tratamiento de inducción, el 77,8% se encontró sin actividad lúpica, con un SLEDAI inactivo. La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos.
- 3- Se realizó biopsia renal en 54,3% de los pacientes incluidos en el estudio. El 38% de los pacientes correspondió a la glomerulonefritis proliferativa difusa clase IV según la clasificación del consenso 2004 (ISN/RPS). Al igual que lo reportado en la literatura.
- 4- El tratamiento con ciclofosfamida IV una vez al mes por seis meses, y luego cada tres meses por seis a ocho meses se asoció con mejoría en la actividad clínica de la enfermedad, estabilización de la tasa de filtración glomerular, de la proteinuria y los niveles de complemento sérico.
- 5- La terapia de mantenimiento con MMF asociado a prednisona fue efectiva en la preservación de la mejoría clínica y función renal en la mayoría de los pacientes.
- 6- La progresión a ERC estadio 5D fue más frecuente en el grupo tratado con AZA.
- 7- En nuestro estudio el 7,1% de los pacientes presentaron infección de etiología bacteriana, el 6,7% iniciaron hemodiálisis y el 4,2% fallecieron durante el periodo del estudio.

RECOMENDACIONES

- 1- La evaluación de la nefritis lúpica debe hacerse en un enfoque integral e interdisciplinario tanto clínica como histopatológicamente, debido al valor pronóstico que tiene la biopsia renal.
- 2- Se sugiere realizar mediciones según la escala SLEDAI y control inmunológico periódico de estos parámetros debido al valor pronóstico que tienen en predecir la exacerbación clínica de la nefritis lúpica.
- 3- Recomendamos la asociación de ciclofosfamida y esteroides en forma de pulsos endovenoso al inicio en las clases proliferativa de la nefritis lúpica clase III, IV, V, y en los pacientes con actividad determinada por manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio compatibles con actividad lúpica. La asociación de ciclofosfamida es una buena alternativa con buenos resultados a corto plazo.
- 4- Son necesarios estudios prospectivos que nos permitan diseñar las estrategias terapéuticas más adecuadas para el manejo a largo plazo de la nefropatía con los mínimos efectos adversos posibles derivados de ellas.

REFERENCIAS

1. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. In Lewis EJ, Schwartz MM, Korbert SM, eds. Lupus Nephritis. Oxford: Oxford University Press; 1999: 159-184.
2. Fakhouri F, Lesavre Ph. Quel traitement pour les néphropathies lupiques en 2008? En: Lesavre P. Drüeke T, Legendre C, Niaudet P, eds. Actualités Néphrologiques Jean Hamburger. Paris, Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2008: 217-227.
3. Weening JJ, D`Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-250.
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erithematosus during a10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine 2003; 82: 299-308.
5. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatmen.JM. 1999;92211-218.
6. Cervera R, Khasmashta MA, Front J, et al Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-yer period:a comparison

of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients
medicine(Baltimore). 2003;82: 299-308.

7. Appel, G. B. & Jayne, D. Lupus nephritis in *Comprehensive Clinical Nephrology* (eds Floege, J., Johnson, R. J. & Feehaly, J.) 308–321 (Saunders Elsevier, St. Louis, 2010).
8. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:147–56.
9. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, et al. On behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). *Medicine* 2004; 83: 1-17.
10. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in Lupus Nephritis, contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983;75:382-391.
11. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125:549-557.

12. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741-745.
13. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histologic factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1620-1628
14. Appel, CL et al. Micofenolato mofetilo frente a Ciclofosfamida para el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. *J. Soy. Soc. Nephrol.*20, 1103-1112 (2009).
15. Contreras, G. et al. terapias secuenciales para la nefritis lúpica proliferativa. *N. Engl. J. Med.* 350, 971-980 (2004).
16. Dooley, MA et al. Micofenolato frente a azatioprina y como terapia de mantenimiento para la nefritis lúpica. *N. Engl. J. Med.* 365 ,1886-189 (2011).
17. [http:// www.Henández, E, Mamblona et al Experiencia en el tratamiento de la nefropatía lúpica. svnefrologia.org. 2004](http://www.Henández, E, Mamblona et al Experiencia en el tratamiento de la nefropatía lúpica. svnefrologia.org. 2004)

18. [http:// www.Andrade R, Smith et al Hallazgos histopatológicos en pacientes con nefritis lúpica. svnefrologia.org .2006](http://www.Andrade R, Smith et al Hallazgos histopatológicos en pacientes con nefritis lúpica. svnefrologia.org .2006)
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
20. Hahn, BH *et al*. Colegio Americano de Reumatología directrices para la detección, el tratamiento y la gestión de la nefritis lúpica. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 64, 797-808 (2012).
21. Austin HA, Balow JE. Natural History and treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1999; 19: 2-11.
22. Stuart L y Hughes J, Apoptosis and autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 17:697, 2002
23. Berden JHM. Lupus nephritis: nephrology forum. *Kidney Int.* 1997;52:538-558.

24. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 241-250.

25. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in Lupus Nephritis, contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983;75:382-391

26. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:159-71.

27. 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: 2121-2131.

28. Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559-2568.

29. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 200; 35: 904-914.

30. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2004; 43: 197-208

31. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. Kidney Int 2004; 66: 2411-2415.

32. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. Kidney Int 2006; 70: 732-742.

33. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus activity index 2000. J Rheumatol 2002;29:288-91.

34. Grootsholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1465-1469.

35. Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36:99-108.

36. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis *The N Engl J Med* 2000; 343: 1655-1162.

37. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003; 63: 167-180

38. Sahin GM, Sahin S, Kiziltas S et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis. *Ren Fail* 2008; 30: 865-869.

39. Elyan M, Ballou S. The effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 835-840.

40. Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-1084.
41. Allison AC, Eugui EM et al. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118
42. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968- 975.
43. Hauser IA, Renders L, Radeke HH, Sterzel RB, Goppelt-Struebe M. et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 58-63.
44. Blaheta RA, Leckel K, Wittig B, et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant Proc* 1999; 31: 1250-1252.

45. Lui SL, Chan LY, Zhang XH, et al. Effect of mycophenolate mofetil on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase gene expression during renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1577-1582.

46. Waldman M, Appel GB. Et al. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1403-1412.

47. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2580-2589.

48. Smith KG, Jones RB, Burns SM et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970-2982.

49. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferativa lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-1272.

50. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Am Rheum Dis* 2007; 66: 470-475.
51. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 26-37.
52. Looney RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus: an update on clinical trial data. *Drugs* 2010; 70: 529-540.
53. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 1-10.
54. Suzuki K, Kameda H, Amano K et al. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2010 (en prensa).
55. Shinjo SK, Bonfá E, Woydyla D et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855-862.
56. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.

57.K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl (1):S1-266.

58.KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

DATOS GENERALES		
Nombre del Paciente:		N° Historia:
Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Edad:	Raza: Mestizo <input type="checkbox"/> Blanco <input type="checkbox"/> Afroamericano <input type="checkbox"/>
DATOS CLÍNICOS		
TFG X MDRD: ml/min	Biopsia Renal: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Diagnóstico histopatológico: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI <input type="checkbox"/> Mixta: _____
(SLEDAI): Actividad leve o inactiva (puntaje 2 al 4): <input type="checkbox"/> Actividad moderada (puntaje 4 y 8): <input type="checkbox"/> Actividad severa o grave (puntaje mayor 8) <input type="checkbox"/>		
Tratamiento en Nefritis Lúpica: Inducción: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Mantenimiento: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
DATOS PARACLÍNICOS		
Examen clínico	Al ingreso	Último control
Hematocrito		
Hemoglobina		
Leucocitos		
Plaquetas		
Creatinina serica		
Proteínas totales		
Albúminas sericas		
C3/C4		
ANA		
Anti-DNA		
Proteinuria > 0.5 a 1 gr/24 h		
Sedimento Urinario: Normal: <input type="checkbox"/> Activo : <input type="checkbox"/>		

ANEXOS

Anexo 2. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica según las Sociedades de Nefrología y Patología Renal ISN/RPS (2004)

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II (*). Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III (*). Nefritis lúpica focal: proporción de lesiones activas y esclerosadas
Clase IV (*). Nefritis lúpica segmentaria (IV-S) o global (IV-G): proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y crescénticas celulares
Clase V (*). Nefritis lúpica membranosa: se puede combinar con lesiones características de las clases III y IV
Clase VI (*). Nefritis lúpica esclerosante avanzada.

* Existencia en grados variables de ligera, moderada y severa atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, severa arterioloesclerosis y otras lesiones vasculares

Anexo 3. Índices de Actividad y de cronicidad

Índice de Actividad:	Índice de Cronicidad:
Hiper celularidad endocapilar (0-3+)	Esclerosis glomerular (0-3+)
Infiltración leucocitaria (0-3+)	Semilunas fibrosas (0-3+)
Depósitos hialinos subendoteliales (0-3+)	Atrofia tubular (0-3+)
Necrosis fibrinoide/cariorraxis (0-3+)x2	Fibrosis intersticial (0-3+)
“Semilunas celulares” (0-3+) x 2	
Inflamación intersticial (0-3+)	

ANEXO 4. Pautas para el tratamiento inicial de la NL clase III / IV

Régimen	NIH A	Euro-Lupus B	Ciclofosfamida Oral C	MMF D
ciclofosfamida intravenosa	ciclofosfamida 0,5-1 g/m ² ; mensual durante 6 meses	Ciclofosfamida IV 500 mg, cada 2 semanas durante 3 meses	ciclofosfamida oral 1,0-1,5 mg / kg / d (máximo dosis de 150 mg / d) durante 2-4 meses	-----
MMF	-----	-----	-----	MMF hasta 3 g / d durante 6 meses
Beneficio demostrado por en NL proliferativa ERC	Si	Si	Si	Si
Beneficio demostrado por en NL proliferativa grave	Si	No Probado	No Probado	No Probado
Comentarios	Eficaces en los blancos, los negros, los hispanos, chinos	Eficaz en los blancos. No Probado en los negros, los hispanos, chinos	Eficaz en los blancos, los negros, los chinos; fácil de administrar y reducir costo de ciclofosfamida IV	Eficaz en los blancos, los negros, los hispanos, Chino, alto costo

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1.
Características Epidemiológicas de la
Nefritis lúpica en pacientes con LES.

Variables	Parámetros	
n	280	
Sexo		
Mujeres	260	92,9%
Hombres	20	7,1%
Edades (años)		
13-23	44	15,7%
24-34	67	23,9%
35-45	82	29,3%
46-56	65	23,2%
> 57	22	7,9%
Raza		
Blanca	97	34,6%
Negra	9	3,2%
Mestiza	174	62,1%

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 2.
Características clínicas de la
Nefritis lúpica en pacientes con LES.

Variables	Parámetros de inicio	
Presión arterial (mm/hg)		
< 120/80 - 138/98	210	75,0%
139/99 - 159/109	61	21,8%
> 160/110	9	3,2%
Creatinina mg/dl		
< 0,40 – 1	194	69,30%
1,1- 1,7	62	22,10%
1,8 - 2,4	15	5,40%
2,5-3,1	4	1,40%
3,9-4,5	1	0,40%
> 4,6	4	1,40%
TFGe/1.73m ² SC*		
> 90	168	60,0%
60-89	41	14,6%
30-59	58	20,7%
15-29	11	3,9%
<15	2	0,7%
Proteinuria (gr/24 hrs)		
0,05 - 1,05	176	62,90%
1,06 - 2,05	31	11,10%
2,07 - 3,07	24	8,60%
3,08 - 4,08	24	8,60%
4,09 - 5,09	25	8,90%
Albúmina g/dl		
< 2	10	3,60%
2,1 - 3,5	79	28,20%
3,6 - 4,5	167	59,60%
> 4,6	24	8,60%
Sedimento urinario		
Normal	178	63,6%
Activo	102	36,4%
TFG: Z = 0,718 (p = n.s.)		TFGe/1.73 m ² SC
estimada MDRD*		
Creatinina: Z = 1,764 (p = n.s.)		
Proteínas: Z = 4,872 (p < 0,05)		
Sedimento urinario: Z = 7,961 (p < 0,05)		

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 3.
Valores Hematológicos de la
Nefritis lúpica en pacientes con LES.

Variables	Parámetros de inicio	
Hemoglobina		
7 - 9 g/dl	35	12,5%
10 - 12 g/dl	152	54,3%
> 13 g/dl	93	33,2%
Hematocrito		
26 - 30%	33	11,8%
31 - 35%	117	41,8%
> 36%	130	46,4%
Plaquetas		
< 159	27	9,6%
160 - 200	52	18,6%
> 200	201	71,8%
Leucocitos		
< 2,000	3	1,1%
2,1 - 3	21	7,5%
3,1- 4	27	9,6%
4,1- 5	12	4,3%
> 5	217	77,5%

Hemoglobina: Z = 2,878 (p < 0,05)

Hematocrito: Z = 4,615 (p < 0,05)

Plaquetas: Z = 3,027 (p < 0,05)

leucocitos: Z = 2,199 (p < 0,05)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 4.
Variables inmunológico y SLEDAI de la
Nefritis lúpica en pacientes con LES.

Variables	Parámetros de Inicio	
ANA		
Débil	13	4,6%
Moderado	81	28,9%
Fuerte	113	40,4%
Negativo	44	15,7%
No reportado	29	10,4%
Anti-ADN		
Débil	32	11,4%
Moderado	61	21,8%
Fuerte	100	35,7%
Negativo	58	20,7%
No reportado	29	10,4%
C3		
Bajo	194	69,3%
Normal	66	23,6%
No reportado	20	7,1%
C4		
Bajo	150	53,6%
Normal	111	39,6%
No reportado	19	6,8%
SLEDAI		
Inactivo	8	2,9%
Leve	31	11,1%
Moderado	72	25,7%
Severo	169	60,4%

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 5.
Clase Histológicas según la biopsia renal de la
Nefritis lúpica en pacientes con LES.

Biopsia renal	Parámetros	
Si	152	54,3%
No	128	45,7%
Clase		
II	13	8,5%
III	31	20,3%
IV	57	38%
V	30	19,7%
VI	4	2,6%
V+IV	6	3,9%
V+III	11	7,2%

Tabla 6.
Relación del resultado de la biopsia y tratamiento de inducción.

Biopsia	Tratamiento de inducción					
	Metilprednisolona (500mg -1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m ² 3-7 pulsos)		Metilprednisolona (500mg - 1,0 gr x 3 pulsos IV)+ ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m ² 8-12 pulsos)		No recibió Tratamiento de inducción	
	N (121)	%	N(64)	%	N(95)	%
I	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
II	0	0,0%	3	4,6%	10	10,5%
III	26	21,4%	5	7,8%	0	0,0%
IV	36	29,7%	21	32,8%	0	0,0%
V	15	12,3%	15	23,4%	0	0,0%
VI	2	1,6%	0	0,0%	2	2,1%
IV+V	4	3,3%	2	3,2%	0	0,0%
III+V	7	5,7%	2	3,1%	2	2,1%
Sin biopsia renal	31	25,6%	16	25 %	81	85%

$\chi^2 = 50,485$ (p < 0,05)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 7.
Relación del resultado de la biopsia y tratamiento de mantenimiento.

Biopsia	Tratamiento de mantenimiento					
	Prednisona + MMF (1.5 o 2 g/d)		Prednisona + AZA (1,5 mg/Kg/día)		Ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m2) trimestral + prednisona	
	N (67)	%	N (53)	%	N(51)	%
I	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
II	6	9,0%	1	1,9%	1	1,9%
III	15	22,4%	7	13,2%	3	5,8%
IV	21	31,3%	14	26,4%	7	13,5%
V	5	7,5%	5	9,4%	8	15,4%
VI	1	1,5%	0	0,0%	1	1,9%
IV+V	2	3,0%	2	3,8%	2	3,8%
III+V	7	10,4%	2	3,8%	1	1,9%
Sin biopsia renal	10	14,9%	22	41,5%	29	55,8%

$\chi^2 = 63,501$ ($p < 0,05$)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 8.
Relación del tratamiento de inducción y SLEDAI.

SLEDAI	Tratamiento de inducción			
	Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m ² 3-7 pulsos)		Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m ² 8-12 pulsos)	
Inicio				
Leve	9	8,3%	5	12,2%
Moderado	18	16,7%	8	19,5%
severo	76	70,4%	26	63,4%
Inactivo	5	4,6%	2	4,9%
Seguimiento				
Leve	8	7,4%	3	7,3%
Moderado	13	12,0%	8	19,5%
severo	3	2,8%	1	2,4%
Inactivo	84	77,8%	29	70,7%

Inicio: Z = 17,244 (p < 0,05)

Seguimiento: Z = 1,909 (p = n.s.)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 9.
Valores de creatinina y relación con el tratamiento de inducción.

Creatinina	Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m² 3-7 pulsos)		Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m² 8-12 pulsos)	
Inicio				
< 0,4 - 1,0	73	67,6%	26	63,4%
1,1 - 1,7	21	19,4%	12	29,3%
1,8 - 2,4	7	6,5%	3	7,3%
2,5 - 3,1	3	2,8%	0	0,0%
3,2 - 4,5	1	0,9%	0	0,0%
> 4,6	3	2,8%	0	0,0%
Seguimiento				
< 0,4 - 1,0	76	70,4%	25	61,0%
1,1 - 1,7	13	12,0%	12	29,3%
1,8 - 2,4	6	5,6%	3	7,3%
2,5 - 3,1	2	1,9%	1	2,4%
3,2 - 4,5	1	0,9%	0	0,0%
> 4,6	10	9,3%	0	0,0%

Inicio: $\chi^2 = 9,199$ (p = n.s.)

Seguimiento: $\chi^2 = 27,230$ (p < 0,05)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 10.
Valores de proteinuria y relación con el tratamiento de inducción.

Proteinuria	Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m² 3-7 pulsos)		Metilprednisolona (1,0 gr x 3 pulsos IV) + ciclofosfamida (0,5 a 1,0g/m² 8-12 pulsos)	
Inicio				
0,05 - 1,05	60	55,6%	26	63,4%
1,06 - 2,05	14	13,0%	12	29,3%
2,06 - 3,07	10	9,3%	3	7,3%
3,07 - 4,08	13	12,0%	0	0,0%
4,09 - 5,09	11	10,2%	0	0,0%
Seguimiento				
0,05 - 1,05	82	75,9%	31	75,6%
1,06 - 2,05	5	4,6%	1	2,4%
2,06 - 3,07	7	6,5%	3	7,3%
3,07 - 4,08	7	6,5%	5	12,2%
4,09 - 5,09	7	6,5%	1	2,4%

Inicio: $\chi^2 = 11,534$ (p = n.s.)

Seguimiento: $\chi^2 = 10,207$ (p = n.s.)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 11.
Valores de creatinina y relación con el tratamiento de mantenimiento.

Creatinina	Tratamiento de mantenimiento					
	Prednisona + MMF (1.5 o 2 g/d)		Prednisona + AZA (1,5mg/Kg/día)		Ciclofosfamida 0,5 a 1,0g/m2) Trimestral+ prednisona	
Inicio						
< 0,4 - 1,0	33	49,3%	39	73,6%	43	82,7%
1,1 - 1,7	25	37,3%	12	22,6%	4	7,7%
1,8 - 2,4	4	6,0%	2	3,8%	3	5,8%
2,5 - 3,1	2	3,0%	0	0,0%	1	1,9%
3,2 - 4,5	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%
> 4,6	2	3,0%	0	0,0%	1	1,9%
Seguimiento						
< 0,4 - 1,0	32	47,8%	42	79,2%	43	82,7%
1,1 - 1,7	19	28,4%	6	11,3%	3	5,8%
1,8 - 2,4	12	17,9%	3	5,7%	2	3,8%
2,5 - 3,1	1	1,5%	0	0,0%	2	3,8%
3,2 - 4,5	0	0,0%	1	1,9%	1	1,9%
> 4,6	3	4,5%	1	1,9%	1	1,9%

Inicio: $\chi^2 = 25,677$ (p < 0,05)

Seguimiento: $\chi^2 = 37,715$ (p < 0,05)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

Tabla 12.
Complicaciones en relación con el tratamiento de inducción y mantenimiento

Tratamiento	Complicaciones			sin complicaciones	total	%
	Infecciones	Diálisis	Muerte			
Inducción						
Metilprednisolona + ciclofosfamida 3-7 pulsos	7	5	5	57	74	26,42
Metilprednisolona + ciclofosfamida 8- 12 pulsos	2	0	0	39	41	14,6
Mantenimiento						
Prednisona+ MMF	6	6	3	29	44	15,7
Prednisona + AZA	1	7	1	43	52	18,57
Prednisona	4	1	3	32	40	14,28
Ciclofosfamida IV Trimestrales	0	0	0	29	29	10,35
Total	20	19	12	229	280	100

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios