



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

TESIS

PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET" DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL LA RAZA"

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández

ASESOR:

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dra. Eunice Solís Vallejo

Dr. Moisés Casarrubias Ramírez



MEXICO DF

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Profesor Titular del Curso

Jefe del Servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Dafhne Guadalupe Miranda Hernández

Residente de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

No. De Registro: R-2011-3501-28

INDICE

Resumen	3
Antecedentes Científicos.....	6
Material y Métodos.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	25

RESUMEN

PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET” DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA”

Objetivo. Identificar los factores asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con Nefropatía Lúpica

Material y Métodos. Se realizó un Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes mayores de 18 años de edad con LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 y 1997, con diagnóstico de NL corroborada por biopsia que se haya realizado en el período de enero del 2001 a diciembre de 2008. Se realizó análisis de variables potencialmente predictoras de respuesta al tratamiento de inducción y mantenimiento.

Resultados. Se recabaron 631 reportes de biopsias con Nefritis Lúpica y se incluyeron los datos de 168 pacientes con expediente clínico completo, la mayoría mujeres (84%). 115 pacientes (69.2%) tuvo respuesta a la terapia de inducción, los factores que influyeron fueron la eritrocituria ($p=0.049$) y cilindruria ($p=0.01$). El 86.9% tuvo respuesta al año de tratamiento y los factores que influyeron son el tratamiento temprano (0.29 ± 0.7 meses, $p<0.01$), creatinina basal (1.08 ± 0.58 , $p=0.001$) y la depuración de creatinina basal (72.2 ± 39.79 ml/min, $p=0.012$). Aquellos con retraso en el tratamiento mayor a 3 meses (OR 5.36, IC 95% [1.36 – 21.14], $p=0.02$) no mantenían respuesta a los 24 meses. Los pacientes menores de 25 años de edad ($p<0.01$), género masculino (OR 2.88 IC 95% [0.81 – 5.34], $p=0.13$), creatinina basal >1.4 mg/dL (OR 2.29, IC 95% [0.91 – 5.78], $p=0.08$), depuración de creatinina <30 ml/min (OR 3.82, IC 95% [1.28 – 11.43], $p=0.02$) son factores que influyen en la mala respuesta al tratamiento.

Conclusiones. Los resultados sugieren que un retraso en el tratamiento, alteraciones en la función renal, género masculino y edad de 25 años o menos se relacionan a una falta de respuesta al tratamiento.

Palabras Clave. Nefritis Lúpica. Factores pronósticos. Tratamiento de inducción, tratamiento de mantenimiento.

ABSTRACT

PREDICTORS OF RESPONSE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS FROM HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MÈDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Objective. To identify the factors associated with response to treatment in patients with Lupus nephritis.

Patients and Methods. A cases and controls study nested in a cohort was performed. Adult patients with a diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus according to the 1997 classification criteria of the American College of Rheumatology and Lupus nephritis proven by biopsy, from were retrospectively enrolled from January 2001 to December 2008. The Odds Ratio of several risk factors related to therapeutic response was calculated using SPSS V.17 software.

Results. Six hundred and thirty-one patients with biopsy proven Lupus Nephritis were enrolled. Only complete clinical information of 168 patients was gleaned for the final analysis. Most of patients were women (84%). 115 patients (69.2%) had response during to induction treatment. The presence of hematuria ($p=0.049$) and cylinders ($p=0.01$) were relevant to response in this phase of treatment. 86.9% of patients had a response to therapy during the first year of treatment. The most influential clinical and laboratory data were the early start of treatment (0.29 ± 0.7 months, $p<0.01$), initial blood level of creatinine (1.08 ± 0.58 , $p=0.001$) and the glomerular clearance rate at diagnosis (72.2 ± 39.79 ml/min, $p=0.012$). Those with a delay to start treatment (> 3 months) did not have a sustained therapeutic response after 24 months (OR 5.36, IC 95% [1.36 – 21.14], $p=0.02$). The risk factors related to no-response were age less than 25 years of age ($p<0.01$); male gender (OR 2.88 IC 95% [0.81 – 5.34], $p=0.13$); initial blood level of creatinine >1.4 mg/dL (OR 2.29, IC 95% [0.91 – 5.78], $p=0.08$), creatinine clearance at diagnosis <30 ml/min (OR 3.82, IC 95% [1.28 – 11.43], $p=0.02$).

Conclusions. The results suggest that the delay to start treatment, altered renal function at diagnosis, male gender and age less than 25 years old are related to no response to treatment in patients with Lupus Nephritis.

Keywords. Systemic Lupus erythematosus, Lupus Nephritis, Prognostic factors, Induction treatment, Maintenance treatment.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la producción de múltiples autoanticuerpos y formación de complejos inmunes que dan como resultado daño tisular. El daño a diferentes órganos causa un amplio espectro de presentaciones clínicas, y su curso es caracterizado por remisiones y exacerbaciones¹. Las manifestaciones clínicas son diversas abarcando casi todos los órganos y sistemas. Los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) se publicaron en 1982 con una revisión y modificación en 1997²(Anexo 1). El riñón esta comúnmente afectado en la enfermedad, y del 60 al 80% de los pacientes desarrollarán alteraciones urinarias o de la función renal en algún momento de su evolución clínica. La mayoría de los pacientes con LES tiene evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de compromiso renal³. Los cambios patológicos en el riñón de pacientes con LES afectan diversas estructuras, tales como glomérulos, túbulos, intersticio, y vasos sanguíneos⁴.

NEFRITIS LUPICA.

La lesión renal en el LES es debida tanto a proceso inflamatorio desencadenado por mecanismos autoinmunes, como a la respuesta de los diversos componentes del tejido renal a dicha inflamación. La presencia de depósitos inmunes y de infiltrados celulares es característica de la Nefritis Lúpica (NL). Los depósitos inmunes pueden localizarse en el glomérulo, en los vasos y a lo largo de la membrana basal tubular y pueden ser debidos a la interacción de autoanticuerpos con antígenos renales o al atrapamiento renal de autoantígenos como inmunoglobulinas o nucleosomas sobre los que posteriormente se enlazan los autoanticuerpos. La falta de correlación entre el nivel de autoanticuerpos circulantes y la aparición o no de la enfermedad renal así como de su gravedad, indica que no todos los autoanticuerpos detectados en el LES son patogénicos y que la aparición de depósitos inmunes dentro del riñón depende de otros factores además de la tasa de autoanticuerpos circulantes. Los infiltrados celulares renales

son debidos principalmente a linfocitos T y su localización es fundamentalmente intersticial. En respuesta a estas alteraciones, las células renales endógenas reaccionan con procesos de proliferación y de producción de citoquinas y quimiocinas que contribuyen tanto a los procesos de inflamación como a la aparición de fibrosis. La coexistencia por una parte de lesiones renales agudas correspondientes a fenómenos de inflamación y proliferación celular y por otra de lesiones crónicas de fibrosis, caracterizan de forma decisiva las manifestaciones clínicas de la NL, la respuesta al tratamiento y la posible evolución hacia la insuficiencia renal irreversible⁵.

CUADRO CLINICO. Son cinco los tipos clínicos asociados a la NL: nefritis silente, nefritis activa crónica, nefritis rápidamente progresiva (fulminante), síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva en pacientes sin alteraciones del sedimento urinario⁶. Los pacientes con NL clase I habitualmente no tienen evidencia clínica de enfermedad renal y su pronóstico es excelente. Los pacientes con NL clase II tienen mínima evidencia clínica de compromiso renal; un 25% de estos pacientes no presentan anomalías urinarias; sin embargo, la mitad pueden tener una proteinuria que generalmente es menor a 1 gramo en orina de 24 horas; pueden presentar hematuria microscópica y en un tercio de los casos puede haber disminución de C3 y C4 e incremento en los títulos de anticuerpos anti-dsDNA; la hipertensión es poco frecuente y cuando está presente es de fácil control; este tipo de NL es de buen pronóstico. Los pacientes con NL clase III presentan evidencia clínica de compromiso renal, caracterizado por hematuria y/o proteinuria aislada o como un síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión arterial y sedimento urinario activo; los hallazgos serológicos de actividad de la enfermedad como hipocomplementemia e incremento en los títulos de anti-dsDNA se pueden presentar hasta en un 80% de los casos. Los pacientes con NL clase IV usualmente presentan enfermedad sistémica activa y la enfermedad renal con frecuencia domina el cuadro clínico, manifestándose en algunos casos como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El complemento se encuentra disminuido y los títulos de anticuerpos anti-dsDNA están incrementados; el sedimento urinario es activo (hematuria, cilindros hemáticos y otros cilindros

celulares); generalmente todos los pacientes presentan proteinuria y en el 50 - 90% hay un síndrome nefrótico; la hipertensión arterial es común y la insuficiencia renal puede ser evidente hasta en el 10-15% de los pacientes, siendo ésta y la presencia de infecciones, las principales causas de muerte, además de la aterotrombosis asociada a riesgo cardiovascular . El pronóstico es pobre, aún con tratamiento. La NL clase V, membranosa, característicamente se presenta como un síndrome nefrótico; la proteinuria en rango nefrótico se presenta en el 60% a 70% de los pacientes; la actividad serológica es por lo general leve. La nefropatía membranosa pura se asocia con bajos índices de deterioro de la función renal a corto plazo. El síndrome nefrótico persistente es un riesgo para eventos cardiovasculares y tromboembólicos. La NL clase VI se manifiesta como una insuficiencia renal severa e hipertensión arterial en casi todos los casos; estos pacientes pueden tener hematuria microscópica y bajos niveles de una proteinuria crónica^{7,8}.

CLASIFICACION. La clasificación de la NL más universalmente aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que fue formulada en 1974⁹, con modificaciones en 1982 y 1995^{10,11} (Anexo 2). Una tercera clasificación propuesta en 2004 por un consenso organizado de manera conjunta por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS) conserva la simplicidad de la clasificación original de la OMS, pero tiene la ventaja de estandarizar los criterios patológicos y definir con mayor precisión las diferencias entre las clases, además de ayudar a predecir el pronóstico¹² (Anexo 3). Las 3 clasificaciones se basan totalmente en la evaluación de alteraciones glomerulares, en ninguna se individualizan las lesiones inflamatorias agudas y potencialmente reversibles con el tratamiento, de las lesiones cicatriciales no susceptibles de ser tratadas, no realiza una cuantificación de dichas lesiones y no se incluye la patología tubulointersticial ni vascular. En un intento de paliar algunas de estas deficiencias se han desarrollado métodos semicuantitativos para analizar las lesiones renales a las que se les atribuye una mayor relevancia clínica y se ha intentado diferenciar las lesiones activas potencialmente reversibles de las inactivas correspondientes a cicatrices irreversibles. El método más aceptado es el

descrito por Austin que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad¹³ (Anexo 4).

DIAGNOSTICO. Se establecieron criterios para determinar NL, con una sensibilidad mayor del 95%. Al menos uno de los siguientes debe estar presente: Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa, una disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo, Proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas¹⁴. De igual manera, al menos tres de los siguientes durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de NL: Albúmina sérica menor de 3 g/dL, Proteinuria sostenida de 2+ a 4+, Cuerpos ovals grasos o cilindros granulados, hialinos o eritrocitarios en orina, Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina). Para cada uno de los criterios mencionados se deben excluir otras causas¹⁴. En los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente de 0.5g/día o >3+ si no se realiza cuantificación, cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulados, tubulares o mixtos¹⁵. La realización de la Biopsia Renal se considera un método esencial para establecer el diagnóstico, pronóstico y como guía de tratamiento. Las formas glomerulares más severas se correlacionan con formas clínicas severas¹⁶.

TRATAMIENTO. El tratamiento de la NL debe individualizarse, pero en general en adultos es el esquema NIH el que se aplica, incluye terapia de inducción a la remisión y de mantenimiento. Los pacientes con Clase I y II pueden no requerir el uso de inmunosupresores, pero los pacientes deben ser monitorizados por el deterioro de los parámetros renales y puede requerir una biopsia de repetición. Para los pacientes con clase III o IV, los esteroides e inmunosupresores son el tratamiento de elección¹⁶.

La terapia de inducción es un período de terapia intensiva con el objetivo de lograr una respuesta clínica significativa y sostenida en un paciente con enfermedad activa. La terapia de inducción, normalmente incluye el uso de esteroides y ciclofosfamida IV o micofenolato de mofetilo (MMF) para pacientes

con NL clase III y IV. La duración del período de inducción varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, pero por lo general se debe continuar durante al menos 3 meses y puede ampliarse a 6 meses o más si el paciente todavía tiene evidencia de enfermedad activa¹⁷. En diferentes estudios se evaluó al AMF como terapia de inducción, mostró ventaja sobre Ciclofosfamida IV en remisión completa (85 y 76% respectivamente), 15% de recaída y 26% sin respuesta. El micofenolato mofetil fue más eficaz que la ciclofosfamida intravenosa en la inducción de la remisión de la nefritis lúpica y presentó un perfil de seguridad más favorable^{18, 19}. Pero en 2009 se publica un estudio internacional, en que también participo México, en el cuál no se detectaron diferencias significativas entre los grupos de MMF y Ciclofosfamida IV con respecto a las tasas de eventos adversos, eventos adversos graves o infecciones; ambos tratamientos mostraron mejoría clínica, y el MMF no demostró ser superior a Ciclofosfamida IV como tratamiento de inducción a la remisión²⁰. Por el contrario MMF es una buena alternativa en pacientes que han tenido fallo terapéutico a la ciclofosfamida IV mensual, recaída o nefritis resistente, sin efectos colaterales graves. Demostrando además disminución significativa de los niveles de proteinuria, creatinina sérica y los niveles de anti-dsDNA, así como del complemento sérico, principalmente C3²¹⁻²⁶.

La terapia de mantenimiento es un período de terapia menos intensiva en pacientes con respuesta parcial o completa a la terapia de inducción, con el objetivo de mantener al paciente libre de recaída de la enfermedad. Las terapias de mantenimiento incluyen ciclofosfamida, MMF o azatioprina. La terapia de mantenimiento también incluye el tratamiento de comorbilidades¹⁷. El MMF ha demostrado ser mejor que la azatioprina y los pulsos trimestrales de ciclofosfamida como terapia de mantenimiento después de los pulsos iniciales de inducción con Ciclofosfamida²⁷. La sobrevida estimada de los pacientes fue similar con Azatioprina y AMF, pero el AMF mostro mayor índice de sobrevida libre de enfermedad y libre de recaídas en un seguimiento a 6 años con resultados estadísticamente significativos comparado con Ciclofosfamida, no así con Azatioprina²⁸. En estudios posteriores se ha comprobado que las terapias de mantenimiento tanto con Ácido Micofenólico como con Azatioprina, como régimen

secuencial posterior a la inducción con Ciclofosfamida IV, en combinación con esteroides, son eficaces y seguras en pacientes con Nefropatía Lúpica^{29,30}. Otros estudios han demostrado disminución significativa de los índices histopatológicos de actividad, sin tener cambios sobre el índice de cronicidad, así como de la actividad de lesiones inflamatorias³¹. Pacientes con alto Índice de Actividad Histológica tuvieron una disminución significativa de los niveles séricos de Creatinina y de la proteinuria; aquellos con bajo Índice de Cronicidad Histológica disminuyó significativamente la proteinuria, así como la Creatinina sérica pero ésta última sin significancia estadística. Los pacientes con Bajo índice de actividad recuperaron función renal y aquellos con alto índice de cronicidad no respondieron a la terapia y la función renal fue empeorando³².

PRONOSTICO. Se relaciona con la clase de glomerulonefritis (GMN) reportada en la biopsia; hasta 82% tiene una sobrevida a 5 años en una clase IV y de un 10-15% de los pacientes llegan a un estado de falla renal terminal, siendo ésta y la presencia de infecciones, las principales causas de muerte, además de la aterotrombosis asociada a riesgo cardiovascular³³. Se detectaron factores pronósticos relacionados a insuficiencia renal terminal, y se encontraron los siguientes: la duración de los síntomas de NL > 6 meses previos a la biopsia (HR 9.3), creatinina sérica > 140 micromol/l (HR 5.6), GMN proliferativa difusa (HR 8.9) y atrofia tubular (HR 3.1)³⁴. A pesar de que en los criterios de inclusión se encuentra el tratamiento inmunosupresor no se evaluó dosis ni tiempo de duración del tratamiento, tiempo de inicio del tratamiento posterior al diagnóstico, si los pacientes tenían otras comorbilidades como dislipidemias, ni perfil inmunológico previo ni al momento de la nefritis.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Entre los factores predictivos de remisión (con tratamiento a base de esteroide y ciclofosfamida) en la NL se ha estimado una función estable después de 4 semanas de tratamiento, la presencia de bajo índice de cronicidad, la raza blanca, nivel de proteinuria baja y nivel sérico de creatinina al inicio de la NL³⁵. Respecto a los factores predictivos de enfermedad renal terminal en los pacientes con NL se han reportado: la presencia de niveles altos de creatinina sérica, fracaso para alcanzar la remisión y presencia de anti-Ro³⁵.

Así también entre los predictores de daño a órganos y sistemas en 163 pacientes chinos se encontró la presencia de lesiones discoides, enfermedad del sistema nervioso central, altas dosis de esteroide son predictores independientes de daño³⁶. La debilidad de ese estudio fue la población estudiada y se englobó a la enfermedad renal como factor de mal pronóstico para pacientes LES sin tomar en cuenta la clase histológica, perfil inmunológico para esta enfermedad, pero si encontró que los factores de riesgo de daño renal la trombocitopenia y el inicio de la enfermedad en la población joven. El estudio Pakistani con 198 pacientes encontró además que la presencia de convulsiones, alopecia, afección pleural, enfermedad renal y la presencia de ésta última represento por sí misma un factor de riesgo independiente para muerte³⁷. En cuanto al daño renal, se encontró que la mayoría no respondía bien al tratamiento y que por lo tanto una pobre respuesta terapéutica es un predictor de daño renal terminal. A pesar de ello, no se evaluaron los factores asociados a mala respuesta al tratamiento, mucho menos los de buena respuesta. La presencia de NL se ha asociado de manera independientemente a muerte en un tiempo corto de evolución (HR 1.65)³⁸. Otros factores reportados como predictores de mortalidad en pacientes con LES son la presencia de trombocitopenia (OR 45.4), uso prolongado de dosis altas de esteroide³⁶ y la presencia de infecciones³⁷. A pesar de tener seguimiento de hasta 17 años de la enfermedad renal, al igual que en estudios previos no se toma por completo en cuenta el perfil inmunológico como factores protectores o de buena respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, de los pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. La estrategia de búsqueda fue mediante los registros del servicio de anatomía patológica de las biopsias renales realizadas durante el periodo del 1ero de enero del 2001 hasta 31 de diciembre de 2008. Se documentó la clase histológica de la Nefritis Lúpica, índices de actividad y cronicidad. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad con LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 y 1997, con diagnóstico de NL corroborada por biopsia renal, que recibieron terapia de inducción a la remisión y terapia de mantenimiento con por lo menos 2 años de seguimiento. Se excluyeron pacientes sin expediente clínico completo (<80% de los datos). De los expedientes clínicos se obtuvieron las variables de estudio en una hoja de recolección de datos, incluidas edad, género, fecha de diagnóstico de LES, fecha de diagnóstico de NL, tiempo inicio de tratamiento posterior al diagnóstico clínico o histológico de NL, y parámetros de laboratorio que incluyeron: creatinina, examen general de orina (leucocitos, eritrocitos, cilindros), depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, inmunológicos (ANA, ADNA, C3, C4, aCL). Los datos se capturaron al inicio de la enfermedad renal (LES), a los 6, 12 y 24 meses postratamiento.

DEFINICIÓN DE RESULTADOS

Los pacientes fueron clasificados en aquellos que tuvieron respuesta al tratamiento (remisión parcial o completa) y los que no tuvieron respuesta al tratamiento. La RESPUESTA al tratamiento se definió de acuerdo a los siguientes criterios: Función renal normal (RFG: >90ml/min); relación proteínas en orina/creatinina en orina es < 0,2; sedimento urinario inactivo (≤ 5 eritrocitos por campo, ≤ 5 leucocitos por campo y ausencia de cilindros celulares en el examen general de orina). La NO RESPUESTA al tratamiento se definió como: sin cambios en la RFG, disminución del 25% de la RFG estimada (fórmula de cockcroft),

presencia de enfermedad renal terminal, sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos, > 5 leucocitos y/o ≥ 1 cilindro celular por campo).

ANALISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas de los resultados se expresaron como desviación estándar y en porcentajes para las variables cualitativas. Un modelo de regresión de riesgos proporcionales se usó para evaluar el potencial clínico, laboratorio, serológica, histológica y terapéutico como predictores de respuesta al tratamiento. Se llevo a cabo análisis univariado y multivariado de los factores predictores de respuesta mediante la prueba de chi cuadrada y análisis de regresión logística respectivamente. El odds ratio de varios factores de riesgo relacionados con la respuesta terapéutica se calculó utilizando el programa SPSS V.17 software

RESULTADOS

Se revisaron 631 reportes de biopsias con NL y se incluyeron los datos de 168 pacientes con expediente clínico completo, de los cuales 27 (16%) pertenecían al género masculino y 141 al género femenino (84%). El promedio de la edad de presentación de NL fue de 30.41 ± 10.63 años, y el tiempo de evolución del LES antes del diagnóstico de NL fue de 28.08 ± 48.89 meses. La NL fue la manifestación inicial del LES en 94 pacientes (56.5%). La biopsia renal mostró clase II en 33 pacientes (19.64%), clase III en 28 pacientes (16.6%), clase IV en 92 pacientes (54.7%), clase V en 7 pacientes (10.2) y clase mixta en 7 pacientes (10.2%).

La presentación clínica de los pacientes se resume en la Tabla 1.

Respuesta a la Terapia de Inducción (6 meses).

Todos los pacientes fueron tratados con esteroides y 113 (67%) de ellos además fueron tratados con ciclofosfamida como terapia de inducción. Se observó respuesta a la terapia de inducción en 115 pacientes (69.2%). Los pacientes que no respondieron a la terapia de inducción eran más jóvenes (27.59 ± 11.49 vs 31.89 ± 10.02 , $p=0.02$) (Tabla 2). En el análisis bivariado se encontró que los pacientes del género masculino ($p=0.091$), menores de 25 años de edad ($p<0.01$), con creatinina basal $>1.4\text{mg/dL}$ ($p=0.08$) tenían menos probabilidad de respuesta al tratamiento de inducción; mientras que aquellos con presencia de eritrocituria ($p=0.049$) y cilindruria ($p=0.01$) como parte de las manifestaciones de la actividad renal, tenían mayor probabilidad de respuesta al mismo (Tabla 3). De acuerdo al análisis multivariado el género masculino (OR 2.88 IC 95% [0.81 –

5.34], $p=0.13$) y la creatinina basal $>1.4\text{mg/dL}$ (OR 2.29, IC 95% [0.91 – 5.78], $p=0.08$) fueron factores asociados a mala respuesta al tratamiento de inducción. En tanto, los pacientes con edad mayor a los 25 años, con NL proliferativa y con presencia de eritrocituria y cilindruria como manifestación inicial de NL tuvieron mayor probabilidad de respuesta al tratamiento (Tabla 8).

Respuesta a los 12 meses de tratamiento.

Los pacientes recibieron terapia de mantenimiento principalmente con ciclofosfamida en 117 casos (69.4%). El 86.9% de los pacientes tuvieron respuesta al año de tratamiento. Los factores asociados a respuesta terapéutica fueron el inicio de tratamiento (0.29 ± 0.7 meses, $p<0.01$), creatinina basal (1.08 ± 0.58 , $p=0.001$) y la depuración de creatinina basal ($72.2\pm 39.79\text{ml/min}$, $p=0.012$) (Tabla 4). En el análisis bivariado se encontró que los pacientes con depuración de creatinina basal $<30\text{ml/min}$ ($p=0.034$) tuvieron menor probabilidad de respuesta a los 12 meses de tratamiento (Tabla 5). De acuerdo al análisis multivariado el género masculino (OR 2.67 IC 95% [0.90 – 7.93], $p=0.08$) y una depuración de creatinina basal $<30\text{ml/min}$ (OR 3.82, IC 95% [1.28 – 11.43], $p=0.02$) fueron factores asociados a mala respuesta terapéutica. Por otro lado, la NL proliferativa y presencia de eritrocituria como manifestación inicial de NL fueron factores asociados a mayor probabilidad de respuesta al tratamiento (Tabla 8).

Respuesta a los 24 meses.

A los 2 años de seguimiento, el 79% de los pacientes continuaba con respuesta terapéutica. Los factores que se asociaron a una falta de respuesta al tratamiento de acuerdo al análisis bivariado fueron el retraso en el tratamiento mayor a 3 meses ($p=0.019$) y la hipocomplementemia C3 ($p=0.079$) (Tablas 6 y 7);

corroborándose en análisis multivariado que un retraso en el tratamiento mayor a 3 meses (OR 5.36, IC 95% [1.36 – 21.14], $p=0.02$), además de la eritrocituria (OR 2.49, IC 95% [0.72 – 8.57], $p=0.02$) son factores asociados a mala respuesta al tratamiento. Por otro lado, la probabilidad de que respondan al tratamiento fue para aquellos pacientes con NL proliferativa (Tabla 8).

DISCUSION

El curso de la Nefropatía Lúpica es difícil de predecir por diversas razones, que incluyen la heterogeneidad de su presentación clínico, diferentes criterios de clasificación, la incidencia de transformación histológica y las diferentes tratamientos empleados. Ningún factor parece ser determinante en la estimación de pronóstico de NL, y una serie de factores demográficos, clínicos, de laboratorio y los parámetros histopatológicos se han sugerido para influir en los resultados y la respuesta al tratamiento. Uno de esos factores es el origen étnico. La interacción de esos factores es probable que determine el resultado final y hay que tener en cuenta todos los factores en la decisión de pautas terapéuticas más adecuadas para cada paciente⁴⁰. En la última década la mayoría de las series de pacientes han incluido cohortes multiétnicas, algunos incluyen predominantemente raza blanca, pacientes afroamericanos o hispanos, pero según la literatura tan sólo 4 se han realizado en poblaciones homogéneas: en caucásicos, negros, poblaciones asiáticas⁴¹ y el que más se apega a nuestro medio, el estudio GLADEL que incluye pacientes latinoamericanos⁴². Un retraso en el reconocimiento y el tratamiento de la nefritis lúpica, así como falta de cumplimiento son factores importantes para el pobre resultado renal. Desde 1991 se informó que una razón importante para un mal pronóstico renal fue el incumplimiento del tratamiento más que el factor racial⁴³. En 1996 se describe que un retraso el inicio de ciclofosfamida fue un factor de riesgo independiente. Por lo tanto un reconocimiento y tratamiento temprano de la enfermedad renal es responsable de la reducción de daño renal crónico y cambios histológicos⁴⁴. En nuestro estudio, el 95% de los pacientes iniciaban tratamiento en menos de 3 meses posterior a haber sido detectada la afección renal, todos tenían apego al tratamiento, ya que era uno de los criterios de inclusión al estudio, por lo que ese factor no puede ser evaluado ya que el 100% de los pacientes habían cumplido terapia de inducción y se encontraban en terapia de mantenimiento. Las controversias continúan en cuanto a la duración del tratamiento y la eficacia comparativa de los diferentes fármacos citotóxicos. Diferentes respuestas a ciclofosfamida o ácido micofenólico

puede estar influenciadas por el origen étnico y estatus socioeconómico. El porcentaje de respuesta a AMF es lo mismo que para ciclofosfamida, y no hay diferencia en cuanto al tratamiento de mantenimiento, con micofenolato o azatioprina, ya que ambos son superiores a ciclofosfamida. En nuestro estudio, ninguno de los fármacos utilizados fue superior a otro para tener respuesta, ni a los 6, 12 ni 24 meses. Muchas de las características presentes en el diagnóstico de NL, especialmente en los niveles de creatinina elevada, se han reportado como factores pronósticos de supervivencia renal en pacientes con LES. Otros factores reportados son epidemiológicos (sexo masculino, raza afroamericana, menor nivel educativo, tabaquismo), clínicos (retraso en el diagnóstico de NL, síndrome nefrótico, hipertensión arterial, gravedad del lupus) y analíticos (anemia, trombocitopenia, antiDNA alto e hipocomplementemia). Esta diversidad de factores puede ser debida a la heterogeneidad de las poblaciones con LES incluidas (cohortes multiétnicas, bajo número de pacientes, casos no biopsiados, diferentes esquemas terapéuticos, etc)⁴¹. En ningún estudio se evaluaron factores que pudieran estar asociados a la respuesta o no respuesta al tratamiento. Nuestros resultados arrojan que los pacientes de género masculino, menores de 25 años de edad, con creatinina basal mayor a 1.4mg/dL, tienen menor probabilidad de responder a la terapia de inducción, encontrando que los mejores resultados se pueden observar a los 12 meses de tratamiento, ya que el 87% de los pacientes tenían respuesta al tratamiento y los factores que influían era el inicio temprano de tratamiento (<3 meses), una creatinina basal <1.4mg/dL con una depuración de creatinina basal >30ml/min. La presencia de eritrocituria se asociaba a una buena respuesta al tratamiento, a excepción del tratamiento a los 24 meses. De los hallazgos inmunológicos, solo la hipocomplementemia C3 influyó en la falta de respuesta a los 24 meses. Los pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa tiene mayor probabilidad de respuesta al tratamiento de inducción, y la terapia de mantenimiento en un seguimiento a 12 y 24 meses.

CONCLUSIONES

- La nefritis lúpica como manifestación inicial de Lupus Eritematoso sistémico es mayor a la presentada en la literatura.
- Los mejores resultados se observan al año de tratamiento y dependen de un inicio temprano de fármacos inmunomoduladores, de la función renal conservada y la presencia de sedimento urinario activo.
- Los pacientes del género masculino y menores de 25 años de edad tienen menor probabilidad de responder al tratamiento de inducción y por lo tanto de no tener respuesta en la terapia de mantenimiento.
- Los pacientes con Nefritis Lúpica proliferativa tiene mayor probabilidad de respuesta al tratamiento de inducción, y a la terapia de mantenimiento en un seguimiento a 12 y 24 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Wallace D J, Hahn B H, Rhyner Susan. Dubois' Lupus Erythematosus, 7th Edition. Lippincott Williams &Wilkins 2007; 16-20.
2. Hochberg, MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus (letter). *ArthritisRheum* 1997; 40: 1725
3. González LA, Vásquez GM, Uribe O. Nefropatía Lúpica: Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *RevColombReumatol* 2006; 13 (4): 307 – 333.
4. Mason J, Pusey Ch, Steen VD. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Volume 7: The Kidney in Systemic Autoimmune Diseases, Chapter 16. Systemic Lupus Erythematosus: Renal Involvement. 1st Edition. Elsevier 2008; 328 – 338.
5. Sánchez – Vegazo Sánchez I, Teruel C, Menéndez J. Nefritis Lúpica. *RevEsp Patol* 2002; 35 (3): 269 – 278.
6. Klippel JH. How to alter the course of lupus nephritis. *J MusculoskeletalDis* 1988; 5: 29-43.
7. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. *Rheumatology and the kidney*, New York, Oxford University Press 2001; 17-32.
8. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: ElsevierScience 2005; 1201-1224
9. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J LabClinMed* 1964; 63(4): 537 – 550.
10. Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis, in *Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases*. New York, Igaku-Shoin 1982; 127-49.
11. Churg J, Bernstein J, Glassock R. *Renal disease: Classification an atlas of glomerular disease (Second Edition)*, New York, Igaku-Shoin 1995; 151-79

12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *KidneyInt* 2004; 65: 521 – 530. (Se publica simultáneamente en *J Am SocNephrol* 2004; 15: 241 – 250.
13. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *KidneyInt* 1984; 25 (4): 689 – 695.
14. Wallace DJ, Podell T, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-220.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus Erythematosus. *ArthritisRheum* 1982; 25 (11): 1271-1277.
16. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *CurrOpinNephrolHypertens*. 2005; 14:1-8
17. Gordon C, Jayne C, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257 – 263.
18. Chan TM, Li FK, Tang C, et al. Efficacy of MycophenolateMofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1156-62
19. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. MycophenolateMofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2219 – 2228.
20. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. MycophenolateMofetilversus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am SocNephrol* 2009; 20: 1103–1112.
21. Daza L, Pérez S, Velasco U, et al. Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa. *ReumatolClin*. 2006; 2(5):247-50
22. Glicklich D, Acharya A. MycophenolateMofetil for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J KidneyDis* 32: 318-322, 1998
23. Dooley MA, Cosio F, Nachman PH. Mycophenolatemofetil therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am SocNephrol* 1999; 10: 833 – 839.

24. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful MycophenolateMofetil Treatment of Glomerular Disease. *Am J KidneyDis* 1998; 31: 213-217
25. Glicklich D, Acharya A: MycophenolateMofetil for Lupus Nephritis Refractory to Intravenous Cyclophosphamide. *Am J KidneyDis* 1998; 32: 318-322
26. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus Nephritis: treatment in mycophenolatemofetil. *Rheumatology* 2004; 43 (3): 377 - 380
27. Mok CC, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann RheumDis* 2003; 62: 799–804
28. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 971-980
29. Contreras G, Tozman E, Nahar N. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolatemofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14: s33 – s38
30. Manga GM, Sahin S, Kiziltas S. MycophenolateMofetil versus Azathioprine in the Maintenance Therapy of Lupus Nephritis. *Renal Failure* 2008; 30: 865 – 869.
31. Ding L, Zhao M, Zou W, et al. Mycophenolatemofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study. *Lupus* (2004) 13, 113–118
32. Grcevska L, Popovska M, Dzikova S, et al. Role Of MycophenolateMofetil in the Treatment of Lupus Nephritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1110: 433 – 438.
33. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am SocNephrol* 10: 413–424, 1999
34. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006; 33:1563-9.
35. Kobert SM, Lewis EJ, Schawartz MM, Reichlin M, Evans J, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:904-14.
36. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 399-406.

37. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009; 18: 848-55.
38. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 542-5.
39. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 421–432
40. Bertsias GK, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: literature based evidence for the selection of endpoints. *Ann Rheum Dis*. 2009;68: 477- 483.
41. Sisó Antoni, Ramos-Casals Manuel, Bové Albert. Outcomes in Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Medicine* 2010; 89 (5):300 – 307.
42. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan; 83(1):1-17
43. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cycloshoshamide versus those treated with prednine only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950.
44. Gourley MF, Austin III HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone in combination, in patients with lupus nephritis-A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996: 125: 549-557.
45. Mok CC. *Lupus* 2005. Prognostic factors in lupus nephritis. 14(1): 39 - 44.

ANEXO 1

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES
Eritema Malar Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
Eritema Discoide Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento fácil. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica
Fotosensibilidad Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar
Úlceras Orales Ulceración Oral o nasofaríngea, por lo general indolora
Artritis Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame
Serositis Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote pleural; evidencia de derrame pleural Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico
Alteración Renal Proteinuria Persistente de más de 0.5g/día o >3+ si no se realiza cuantificación Cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos
Alteración Neurológica Convulsiones en ausencia de medicamentos capaces de producirlas o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico. Psicosis en ausencia de medicamentos capaces de producirla o alteraciones metabólicas conocidas, conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico.
Alteración Hematológica Anemia Hemolítica Leucopenia <4 000/mm ³ (total) en dos o más ocasiones Linfopenia <1 500/mm ³ en dos o más ocasiones Trombocitopenia <100 000/mm ³ en ausencia de medicamentos capaces de producirla
Alteración Inmunitaria Anticuerpos contra ADN nativo en títulos anormales Anti-SM (musculo liso) Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado sobre un nivel sérico anormal de Anticuerpos Anticardiolipinas IgG o IgM, Resultado positivo de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o Prueba VDRL falsa positiva por lo menos por 6 meses y confirmada por pruebas de inmovilización del Treponema Pallidum o absorción de anticuerpos fluorescentes.
Anticuerpos Antinucleares Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en algún momento, en ausencia de medicamentos que se puedan asociar con síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANEXO 2

CLASIFICACION MODIFICADA DE LA OMS

Tipo I	a) Glomérulos normales (MO, IF, ME) b) Glomérulos normales con MO pero con depósitos en IF y/o ME
Tipo II	Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) a) Mesangio ensanchado y/o hipercelularidad leve (+) b) Hipercelularidad moderada (++)
Tipo III	Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas) a) Con lesiones necrotizantes activas b) Con lesiones activas y esclerosas c) Con lesiones esclerosas
Tipo IV	Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial grave, endocapilar y/o membranoproliferativa, y/o extensos depósitos subendoteliales). Hay depósitos mesangiales siempre y subepiteliales con frecuencia y pueden ser numerosos a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa a) Pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada con lesiones de categoría III (a, b o c)* d) Asociada con lesiones de categoría IV (a, b, c o d)
Tipo VI	Glomeruloesclerosis avanzada

ANEXO 3

CLASIFICACION DE LA NL.

Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal
(ISN/RPS) 2003

<i>Clase I</i>	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulo normal por ML, y presencia de depósitos inmunes mesangiales por IF.
<i>Clase II</i>	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matrix mesangial por ML, con depósitos inmunes mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o ME, pero no por ML.
<i>Clase III</i> Clase III(A) Clase III(A/C) Clase III(C)	Nefritis lúpica focal Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Lesiones activas: NL proliferativa focal. Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante. Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.
Clase IV Clase IV-S (A) Clase IV-G (A) Clase IV-S (A/C) Clase IV-G (A/C) Clase IV-S (C) Clase IV-G (C)	Nefritis lúpica difusa Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta $\geq 50\%$ de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular. Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas: NL proliferativa global difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa. Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
<i>Clase V</i>	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por ML, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV. La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
<i>Clase VI</i>	Nefritis lúpica esclerótica avanzada $\geq 90\%$ de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

ANEXO 4

INDICE DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD (Austin 1984)

Índice de actividad (0-24)	
Hipercelularidad endocapilar	(0-3)
Infiltración leucocítica	(0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/kariorraxis	(0-3) x2
Semilunas epiteliales	(0-3) x2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de cronicidad (0-12)	
Esclerosis glomerular	(0-3)
Semilunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

- Las lesiones se clasifican en una escala de 0 a 3
- Necrosis/cariorraxis y medias lunas, se multiplican por 2, por implicación pronóstica
- Máximo puntaje para índice de actividad de 24 y de cronicidad de 12

ANEXO 5.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____

NSS: _____ Sexo: _____

LES:

Fecha de Diagnóstico:

Fecha Inicio Nefropatía _____ Edad de Diagnóstico _____

Biopsia Renal:

Fecha: _____

Reporte Histopatológico:

Índice de Actividad (si se tiene): Índice de Cronicidad (si se tiene):

Tratamiento de Inducción:

Fármaco 1:

Duración de tratamiento: _____

Terapia combinada (si se utilizo):

Inicio de tratamiento: _____

Terapia de Mantenimiento:

Fármaco 1:

Duración de tratamiento: _____

Terapia combinada (si se utilizo):

Inicio de tratamiento: _____

	Al inicio	6/12	12	24
CrS				
Dep. Creatinina				
Proteinuria				
Anti - DNA				
CrU				
EGO:				
Leucocitos				
Eritrocitos				
Cilindros				
ANA				
antiDNA				
aCL IgG				
aCL IgM				
C3				
C4				
Hipertensión				

TABLA 1.

Características Basales	
	No. (%)
	n=168
Hallazgos epidemiológicos	
Sexo (mujeres)	141 (84%)
Edad al diagnóstico de NL	30.41±10.63
Duración de LES	28.0±48.8
NL al diagnóstico de LES	94 (56.5%)
Hallazgos Renales	
Creatinina basal, mg/dL	1.15±0.82
Dep cr basal, ml/min	69.52±37.69
Proteinuria basal, g/24 h	3.29±4.79
Cilindruria	87 (51%)
Clasificación OMS	
Clase II	33 (20%)
Clase III	28 (16%)
Clase IV	92 (54%)
Clase V	7 (5%)
Clases Mixtas	7 (5%)
Nefropatía Proliferativa	121 (72%)
Tratamiento de Inducción	
Ciclofosfamida	113 (67%)
Micofenolato	1 (0.5%)
Azatioprina	26 (15%)
Combinado	21 (12%)
Solo esteroide	4 (2%)
Tratamiento de Mantenimiento	
Ciclofosfamida	117 (69.4%)
Micofenolato	14 (8.3%)
Azatioprina	23 (13.6%)
Combinado	4 (2.3%)
Otros	10 (5.9%)
Hallazgos Inmunológicos	
Hipocomplementemia C3	79 (47%)
Hipocomplementemia C4	68 (40.4%)
DNA positivo	59 (35%)
Anticardiolipinas positivas	16 (9.5%)

TABLA 2.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCION			
	Respuesta (n=115)	No Respuesta (n=51)	p
Edad, años	31.89±10.01	27.59±11.49	0.02
Duración LES, meses	30.92±50.84	24.61±47.3	0.45
Inicio de Tratamiento, meses	0.33±0.88	0.53±1.01	0.2
Creatinina basal, mg/dL	1.13±0.88	1.24±0.66	0.42
Dep cr basal, ml/min	71.38±40.84	64.31±35.7	0.29
Proteinuria basal, g/24 h	3.6±5.34	2.39±2.33	0.13
C3 basal	57.7±27.6	59.2±27.3	0.8
C4 basal	9.04±8.5	9.2±9.06	0.91

TABLA 3.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCION			
Variable	Respuesta	No respuesta	p
Hombre	13	23.5	0.091
Edad <25 años	22.6	52.9	<0.01
Nefritis Proliferativa	74.8	68.6	0.41
Creatinina >1.4 mg/dL	17.4	29.4	0.08
Dep cr ≤30 ml/min	13.9	21.6	0.218
Proteinuria >1g/24hrs	77.4	69.4	0.208
Eritrocituria	79.1	64.7	0.049
Cilindruria	62.6	41.2	0.01
Hipocomplementemia C3	75	75	1
Hipocomplementemia C4	66.2	68.6	0.807
Anti-DNA+	58.6	60	0.888
aCL+	21.2	26.1	0.638

Resultados expresados en porcentaje

TABLA 4.

RESPUESTA A LOS 12 MESES			
	Respuesta (n=146)	No Respuesta (n=22)	p
Edad, años	31.03±10.2	28±13.14	0.214
Duración LES, meses	30.24±50.54	18±41.63	0.281
Inicio de Tratamiento, meses	0.29±0.76	1.05±1.46	<0.01
Creatinina basal, mg/dL	1.08±0.58	1.7±1.64	0.001
Dep cr basal, ml/min	72.2±39.79	49.63±30.66	0.012
Proteinuria basal, g/24 h	3.35±4.94	2.49±2.05	0.432
C3 basal	57.18±26.45	64.81±33.3	0.319
C4 basal	8.84±8.8	10.66±7.69	0.438

TABLA 5.

RESPUESTA A LOS 12 MESES			
Variable	Respuesta	No respuesta	p
Hombre	15.1	27.3	0.152
Edad <25 años	29.5	45.5	0.132
Nefritis Proliferativa	73.3	63.6	0.347
Creatinina >1.4 mg/dL	19.4	31.8	0.185
Dep cr ≤30 ml/min	13.9	31.8	0.034
Proteinuria >1g/24hrs	75.2	76.2	0.929
Eritrocituria	75	72.7	0.819
Cilindruria	56.9	50	0.541
Hipocomplementemia C3	76.3	66.7	0.423
Hipocomplementemia C4	67.7	62.5	0.68
Anti-DNA+	60.2	50	0.498
aCL+	25	0	0.133

Resultados expresados en porcentaje

TABLA 6.

RESPUESTA A LOS 24 MESES			
	Respuesta (n=134)	No Respuesta (n=34)	p
Edad, años	30.9±10.2	29.59±12.03	0.524
Duración LES, meses	28.91±49.67	27.56±49.66	0.887
Inicio de Tratamiento, meses	0.39±0.93	0.38±0.85	0.974
Creatinina basal, mg/dL	1.12±0.63	1.35±1.33	0.151
Dep cr basal, ml/min	69.64±39.41	67.52±46.84	0.78
Proteinuria basal, g/24 h	3.48±5.09	2.3±2.23	0.198
C3 basal	56.28±27.38	66.01±26.89	0.137
C4 basal	9.31±9.17	8.33±6.25	0.637

TABLA 7.

RESPUESTA A LOS 24 MESES			
Variable	Respuesta	No respuesta	p
Hombre	16.4	17.6	0.864
Edad <25 años	29.1	41.2	0.176
Nefritis Proliferativa	72.4	70.6	0.835
Retraso en el tratamiento >3 meses	14.9	32.4	0.019
Dep cr ≤30 ml/min	14.4	23.5	0.198
Proteinuria >1g/24hrs	75.2	75.8	0,883
Eritrocituria	75	73.5	0.86
Cilindruria	58.3	47.1	0.238
Hipocomplementemia C3	78.7	60.9	0.079
Hipocomplementemia C4	68.6	60.9	0.618
Anti-DNA+	59	59.1	0.996
aCL+	21.7	26.7	0.679

Resultados expresados en porcentaje

TABLA 8.

FACTORES DE FALTA DE RESPUESTA TERAPEUTICA			
	OR	IC 95%	P
6 MESES			
EDAD > 25 AÑOS	0.22	0.10 - 0.48	0.00
SEXO MASCULINO	2.08	0.81 - 5.34	0.13
PROLIFERATIVA	0.63	0.27 - 1.47	0.29
CREAT > 1.4mg/dL	2.29	0.91 - 5.78	0.08
ERITROCITURIA	0.35	0.14 - 0.86	0.02
CILINDRURIA	0.47	0.22 - 1.02	0.06
12 MESES			
SEXO MASCULINO	2.67	0.90 - 7.93	0.08
PROLIFERATIVA	0.49	0.17 - 1.37	0.17
DEPCREAT < 30 ML/MIN	3.82	1.28 - 11.43	0.02
ERITROCITURIA	0.82	0.27 - 2.49	0.73
24 MESES			
PROLIFERATIVA	0.28	0.09 - 0.83	0.02
RETRASOTX > 3MESES	5.36	1.36 - 21.14	0.02
ERITROCITURIA	2.49	0.72 - 8.57	0.15
HIPOCOMPLEMENTEMIA C3	0.34	0.12 - 0.99	0.05