



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Facultad de Medicina



Tasa de remisión de nefropatía lúpica, según clasificación de la misma y terapia empleada. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre 1995 y 2007.

Tutores:

Dr. Jorge Sánchez Guerrero
Jefe del departamento de Reumatología

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
Inmunólogo y profesor adjunto de Medicina Interna

Autor:

Dra. Genny Margarita Chaia Semerena
Residente de Medicina Interna



Julio de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser siempre mi guía, la luz que ilumina mi camino y mi motivación para seguir aún cuando todo parezca perdido.

A mis padres, que han sido, son y serán siempre mi mejor ejemplo de buscar la perfección en el quehacer diario, sin perder la calidez humana que los caracteriza. Por devolverles aunque sea una centésima de lo que me han dado, vale la pena cada hora dedicada a mi profesión.

A mis hermanos y cuñado (as), los cuales me demuestran día a día que siempre es posible lograr nuevas metas si nos consideramos capaces de hacerlo y nos esforzamos por obtenerlas.

A Paco, quien con su amor, comprensión y apoyo incondicional ha logrado hacerme sentir que mi lugar en el mundo y en la medicina es insustituible; me contagia su espíritu de superación continua y equilibra todos los aspectos de mi vida. Él es y será por siempre mi motor para iniciar, continuar y terminar los proyectos que la vida me permita enfrentar. Este logro es el primero de muchos que tendremos juntos.

A la familia de Paco, por todo su cariño y cuidados, y por haberme dado la oportunidad de tener una familia, estando lejos de la mía.

A mis maestros, principalmente al Dr. Alfonso Gulías, al Dr. Eduardo Carrillo, al Dr. Jorge Sánchez y al Dr. Juan Jakez, quienes además de haber contribuido enormemente a mi formación médica, me dieron seguridad en mí misma y me regalaron enseñanzas sobre la vida invaluable para el futuro; todos ellos permanecerán por siempre en mi mente y corazón con el mejor recuerdo.

A Tony Cervera, por su interés y ayuda desinteresada, ya que en las cosas pequeñas se demuestra el carácter ante las grandes situaciones de la vida.

A mis compañeros, pero sobretodo a Ilce, Cristina, Silvia, Nallely, Pedro, Daniel y Gerardo, a quienes considero verdaderos amigos; gracias por hacerme reír y disfrutar estos años, por darme ánimos e impulsarme a salir adelante cuando avanzaba en contra de la corriente.

A mis pacientes, que más de una vez fueron mi única razón de levantarme en las mañanas y continuar con una sonrisa, aún con el peor cansancio y el ambiente menos favorable.

INTRODUCCIÓN

La actividad renal es una de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes que padecen lupus eritematoso generalizado (LEG) y al mismo tiempo, una de las que conlleva mayor morbimortalidad.

El tipo de nefropatía en base a los hallazgos histopatológicos confiere información pronóstica que puede influenciar la decisión de tratamiento inicial, ya que las que manifiestan proliferación (puras o acompañadas de otros hallazgos), deben recibir un tratamiento más agresivo con la finalidad de lograr y mantener la remisión, evitando o retrasando la progresión hacia enfermedad renal terminal o muerte.

El presente trabajo tiene como finalidad conocer la tasa de remisión parcial, completa o la ausencia de la misma (aunada o no a progresión a enfermedad renal terminal o muerte), en los pacientes de nuestro instituto en los que se realizó la primera biopsia renal y se llevó seguimiento en el periodo comprendido entre 1995 y 2007.

Los datos fueron comparados con grupos establecidos en base al tipo de nefropatía en la biopsia renal según la clasificación de la OMS, y también según el tratamiento empleado.

MARCO TEORICO

El lupus eritematoso generalizado es el prototipo de una enfermedad autoinmune sistémica, la cual consiste en una regulación anormal de la respuesta inmune con diferentes mecanismos de daño inmunológico, principalmente la producción de complejos inmunes.¹

La nefropatía ocurre en el 60% de los pacientes con lupus, y confiere peor pronóstico a los mismos ya que conlleva mayor morbimortalidad. En la mayoría de los pacientes que la presentarán, esta se hará evidente en los primeros 3 a 5 años después del diagnóstico. Sin embargo, las manifestaciones clínicas no suelen ser tan notables como el daño histológico y aún cuando hasta la tercera parte de los pacientes tendrá en algún momento una elevación de la cifra sérica de creatinina, es raro que se documente inicialmente un deterioro de la función renal.^{2,3,4}

En general, se sabe que los Asiáticos, Afro-Americanos, e Hispanos, presentan mayor riesgo de nefropatía lúpica, además de enfermedad más agresiva y una respuesta al tratamiento diferente a los demás grupos raciales, como será comentado posteriormente.^{5,6}

Existen diferentes tipos de daño renal, teniendo la mayoría lesión por depósito de inmunocomplejos, asociada con daño túbulo-intersticial, así como a la microvasculatura renal. En 1982, la OMS creó una clasificación para la nefropatía lúpica, en base a los hallazgos mencionados previamente. Se revisó en 1995 y posteriormente en 2004, eliminando las ambigüedades y quedando establecidas de manera clara 6 categorías en base a los hallazgos en microscopía de luz, electrones e inmunofluorescencia. En la tipo I los cambios histopatológicos son mínimos, en la II existe expansión del mesangio, la III y IV son proloferativas, la primera focal (con <50% de los glomérulos afectados) y la segunda difusa (>50%); la V es por engrosamiento de la membrana basal, y la VI con cambios irreversibles de fibrosis. De igual forma, existen formas con más de un tipo de daño, llamadas no puras. La categoría obtenida provee información pronóstica que puede influenciar la decisión del tratamiento empleado inicialmente.⁷

En general, se considera que las nefropatías tipo III, IV y V acompañada de proliferación (membranosa no pura), son formas progresivas de daño. El 20% de los pacientes con nefropatía lúpica, independientemente del tipo de la misma, desarrollarán enfermedad renal terminal en un lapso de 10 años desde el diagnóstico y en el caso de las tipo IV esta reportado en algunas series que hasta el 70% puede llegar a dicho desenlace en 5 años. En los últimos 25 años, se han realizado múltiples estudios con la finalidad de determinar factores de riesgo para progresión del daño; en base a los resultados, los siguientes se han establecido como independientes en estudios multivariados: género masculino, edad menor de 24 años al diagnóstico de la nefropatía, linaje Africano o etnicidad Hispana, alto índice de cronicidad en la biopsia, tratamiento únicamente a base de esteroides en nefropatías proliferativas, creatinina sérica elevada que no regresa a su

basal después del tratamiento, proteinuria en rango nefrótico que no remite, recaídas, hipertensión, anemia y la presencia de síndrome antifosfolípido.⁸

En cohortes de seguimiento a 30 años, se observa que la incidencia de nefropatía tipo V es del 10-20% de forma global, y por razones no conocidas, su incidencia es mayor en Afroamericanos e Hispanos, lo cual parecería conferirles un mejor pronóstico, ya que solo un subgrupo muy pequeño de estos pacientes presenta deterioro de la función renal importante que evoluciona a etapa terminal. Además la respuesta al tratamiento suele ser muy favorable, al menos inicialmente. A pesar de la poca gravedad de los cambios histológicos, están sometidos a otro tipo de complicaciones a largo plazo por el síndrome nefrótico, principalmente vasculares, que son una causa conocida de fallecimiento de estos pacientes. Por ello, los estudios realizados en la última década demostraron que es menester no escatimar en el tratamiento con esteroides e inmunosupresores secuenciales, para tratar de limitar la proteinuria. Cuando además se acompaña de un componente proliferativo, el tratamiento debe ser mucho más agresivo.^{9,10}

El tratamiento de la nefropatía lúpica se basa en una fase de inducción y una de mantenimiento. La primera tiene la intención de lograr la remisión y la última de sostener la respuesta obtenida y evitar recaídas. Finalmente, lo que se intenta con ambas terapias es evitar los dos principales desenlaces adversos que son la progresión hacia enfermedad renal terminal y la muerte. El avance farmacológico que se ha dado a nivel mundial, ha mejorado de manera impactante la sobrevida de estos pacientes, pero aún falta el desarrollo de nuevos medicamentos (sobre todo para la fase de mantenimiento) que logren los objetivos esperados con disminución sustancial de los efectos adversos propios de la inmunosupresión y que continúan siendo el gran limitante de los fármacos empleados en la actualidad. A manera de resumen inicial, todos los protocolos terapéuticos conocidos en este momento logran fines similares en cuanto a tasas de remisión y mantenimiento, siendo el perfil de seguridad lo que enfoca hacia una terapia o la otra.

Para la realización de estudios de investigación en nefropatía lúpica, las dos variables adversas de mayor relevancia son la falta de remisión y la presencia de recaídas. Ambas han sido definidas de diversas maneras, pero y tienen en común incluir proteinuria, alteraciones en la función renal y diferencias en niveles séricos de anticuerpos; en un estudio acerca de los datos relevantes que debieran ser tomados en cuenta para la definición de ambas entidades, se sugiere agregar a lo antes mencionado los cambios en calidad de vida y los índices de actividad de lupus.¹¹

La falta de remisión es el principal factor de riesgo para progresión de la nefropatía; por otro lado, se sabe que los pacientes que presentan remisión temprana, alcanzan mejores desenlaces finales. Con el empleo de las terapias actuales, la mayoría de los pacientes logra remisión en los primeros 6-12 meses; sin embargo el empleo de inmunosupresores a largo plazo para mantener la misma conlleva el riesgo de múltiples complicaciones. Además, con las terapias conocidas hasta el momento actual, aún es alto el riesgo de recaídas. En el 2003 se publicaron los resultados del seguimiento a 49 meses de 46 pacientes desde el diagnóstico de nefropatía lúpica y ellos encontraron que la tasa de recaídas es de 0.1 recaídas/paciente/año, con un promedio de aparición de 40 meses. No encontraron diferencias estadísticas en las características basales de los

pacientes que tuvieron recaídas y en los que no las tuvieron. Tampoco hubo diferencias en los niveles séricos de DNA y complemento durante las recaídas y los periodos sin las mismas. En el análisis estadístico de dicho estudio, no hubo diferencias significativas en mortalidad o desarrollo de enfermedad renal terminal entre los pacientes que tuvieron recaídas y los que no las presentaron.¹²

Las terapias encaminadas a lograr la remisión suelen ser con esteroides e inmunosupresión agresiva, y las de mantenimiento son basadas en inmunosupresión menos intensa, sin esteroides o con éstos a dosis bajas.

Desde la publicación del resultado de diversos estudios por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en 1986 con poblaciones principalmente de caucásicos, la administración de ciclofosfamida intravenosa en forma de bolos mensuales continua siendo el estándar de oro para inducir la remisión y el fármaco contra el que se comparan diversos tratamientos. Aún cuando también se ha empleado en la fase de mantenimiento, para lograr remisiones a largo plazo, se requieren dosis elevadas, a expensas de complicaciones infecciosas, mayor riesgo de malignidad secundaria y falla ovárica prematura; esto cobra gran importancia cuando se toman en cuenta las características socio-demográficas de las (os) pacientes con mayor riesgo de presentar nefropatía lúpica, principalmente mujeres en edad reproductiva. En diversos estudios se ha comparado el mofetil micofenolato con la ciclofosfamida para inducción de remisión, demostrando en la mayoría que el mofetil es al menos igual de eficaz, pero con un mejor perfil de seguridad. También cabe mencionar que en ciertos grupos raciales, como Afroamericanos e Hispanos, la respuesta suele ser mejor a mofetil que a ciclofosfamida, tal y como se ha demostrado en estudios multicéntricos internacionales, probablemente debido a diferencias genéticas e inmunopatológicas. Estos grupos suelen estar infrarrepresentados en la mayoría de los estudios que se llevan a cabo (los cuales habitualmente incluyen caucásicos) y como se mencionó previamente suelen tener una mayor incidencia y agresividad de nefropatía lúpica.^{13, 14, 15, 16}

En estudios de análisis costo-efectividad entre mofetil micofenolato y ciclofosfamida, se ha demostrado que pese al alto costo del mofetil, el tratamiento global con ciclofosfamida es mayor al considerar los gastos relacionados a las complicaciones infecciosas y la necesidad de administración intravenosa mensualmente en una institución médica. Esto se debe sumar al análisis global para decidir el tipo de inducción que recibirá un paciente.¹⁷

La otra tendencia actual es a llevar un esquema de inmunosupresión secuencial, en el cual se administre inicialmente ciclofosfamida IV, a dosis bajas (limitando así la dosis acumulada de dicho medicamento), seguido de algún otro inmunosupresor, ya sea mofetil micofenolato, azatioprina o más recientemente, rituximab. En la mayoría de los estudios de seguimiento que han empleado dichos esquemas, se observan tasas de remisión y recaídas similares a lo reportado por los NIH con ciclofosfamida como monofármaco para remisión y mantenimiento, pero disminuyendo las complicaciones antes mencionadas. Los estudios en los que se han hecho dichas comparaciones, demuestran además que los Hispanos también presentan mejor respuesta a

azatioprina que a dosis altas de ciclofosfamida por tiempo prolongado, lo cual representaría una ventaja adicional al igual que en el caso de mofetil.^{18, 19, 20}

Uno de los primeros estudios que reporta el seguimiento a 15 años de pacientes con nefropatía lúpica proliferativa que recibieron terapia de mantenimiento con azatioprina, demuestra tasas de supervivencia renal y global similares a las obtenidas con ciclofosfamida a 5 y 10 años. Sin embargo, a los 15 años del diagnóstico hasta el 50% de los pacientes presenta enfermedad renal terminal o muerte, siendo nuevamente similar a los resultados obtenidos con otro tipo de terapias. Lo anterior demuestra que se requieren nuevos medicamentos que logren mejorar las tasas de supervivencia a largo plazo.²¹

En un metaanálisis que se publicó en 2010 basado en 10 artículos sobre terapias de inducción, mantenimiento y comparación de dosis altas o bajas de ciclofosfamida se concluyó que el mofetil micofenolato es igual de efectivo que la ciclofosfamida para la inducción de nefropatía lúpica, y que aunque no disminuye la tasa de infección si presenta un perfil más seguro, reafirmando lo que se había demostrado en los estudios individuales mencionados previamente. También consensaron que no existen diferencias en los puntos primarios de desenlace con dosis altas o bajas de ciclofosfamida, por lo que se sugiere el empleo de dosis bajas para disminuir el riesgo de efectos adversos. Finalmente documentaron que como terapia de mantenimiento, tanto la azatioprina como el mofetil micofenolato tienen una tasa de respuesta y un perfil de seguridad similar.²²

Finalmente cabe mencionar que en los últimos años, ha surgido la inquietud por diversas inmunoterapias que han tenido éxito en otros modelos de enfermedad autoinmune o en pacientes trasplantados. De ellas, a la que se ha puesto más interés es al empleo de rituximab, cuyo mecanismo de acción es la depleción de linfocitos B que expresan CD20. En los estudios en los que se ha comparado con ciclofosfamida para inducción de nefropatía lúpica, se han demostrado tasas de respuesta y un perfil de seguridad similar de cada fármaco como monoterapia. En el análisis de la ventaja de empleo conjunto de ambos fármacos se descartó que se ofrezca mayor beneficio al paciente.^{23, 24, 25}

Tal y como se ha observado a lo largo de esta revisión, la nefropatía lúpica es frecuente y representa una de las manifestaciones más agresivas de dicha enfermedad. La clasificación en base a los criterios de la OMS tiene un valor pronóstico, aunado a múltiples condiciones (algunas de ellas conocidas) que predicen la posibilidad de respuesta adecuada al tratamiento (manifestada como remisión total o parcial). Existen diversos tratamientos tanto para inducción como para mantenimiento; la mayoría de los que se emplean para inducción logran al menos parcialmente su objetivo. Sin embargo, la investigación futura en este rubro, deberá ir encaminada a nuevas opciones terapéuticas para mantener remisión a largo plazo.

PREGUNTAS DE ESTUDIO

¿Cuál es la tasa de remisión parcial o total de la nefropatía lúpica a los 6, 12 y 36 meses del inicio de tratamiento? ¿El tipo de nefropatía y de tratamiento implementado intervienen en el desenlace?

OBJETIVOS

PRIMARIO: Conocer la tasa de remisión parcial o completa de nefropatía lúpica a los 6, 12 y 36 meses de inicio del tratamiento.

SECUNDARIOS:

1. Conocer si existen diferencias en la tasa de remisión según el tipo de nefropatía.
2. Conocer si existen diferencias en la tasa de remisión dependiendo del tipo de tratamiento recibido.

SELECCIÓN DE MUESTRA

El universo del estudio lo incluyeron pacientes de cualquier género o edad con diagnóstico de lupus y nefropatía secundaria al mismo, a los que se les realizó la primera biopsia renal en el periodo comprendido entre 1995 y 2007.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Paciente de cualquier género o edad con diagnóstico de LEG y afección renal.
2. Primera biopsia renal en el periodo del estudio.
3. Haber obtenido una muestra suficiente para estudio en la biopsia.
4. Reporte de la biopsia con nefropatía lúpica III, IV, V, III + V o IV + V.
5. Saber el desenlace de los pacientes a los 6, 12 y 36 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes cuya primera biopsia se realizó fuera del periodo del estudio.
2. Pacientes cuya biopsia fue inadecuada para estudio.
3. Reporte de biopsia con nefropatía lúpica II o VI.
4. Pacientes que tuvieron seguimiento fuera del instituto y desconocemos el desenlace a los 6, 12 y 36 meses.
5. Pacientes en los que no se logró una revisión adecuada de los expedientes.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo, con análisis de supervivencia mediante regresión de Cox.

Se realizó una base de datos que incluía información socio-demográfica de los pacientes (género, edad, IMC al ingreso al instituto, tabaquismo), criterios diagnósticos de lupus, fecha de diagnóstico de la nefropatía, fecha de biopsia renal, resultado de la misma y seguimiento a los 6, 12 y 36 meses. Todos los expedientes fueron revisados por el mismo investigador.

En cada fecha de corte (al igual que al diagnóstico de la nefropatía y a la biopsia renal) se determinó la proteinuria en gramos en 24 horas, la cifra sérica de creatinina y la depuración. Todas las depuraciones se calcularon mediante la fórmula de Cockcroft-Gault tomando el peso ideal de los pacientes, el cual se mantuvo estable durante el periodo del estudio. De igual manera, se determinó en cada fecha el tratamiento empleado.

En base a la información obtenida y tomando en consideración los criterios de clasificación de la OMS, se realizaron los siguientes grupos para fines de análisis:

1. Pacientes con nefropatía tipo III
2. Pacientes con nefropatía tipo IV
3. Pacientes con nefropatía tipo V
4. Pacientes con nefropatía tipo III + V
5. Pacientes con nefropatía tipo IV + V

En cada grupo se realizó una subdivisión en base al tratamiento recibido, dividiéndolo en:

- a) Azatioprina
- b) Mofetil micofenolato
- c) Ciclofosfamida IV
- d) Ciclofosfamida IV más azatioprina VO
- e) Ciclofosfamida IV más mofetil micofenolato VO

Todos los tratamientos se acompañaron de la administración de esteroides IV/VO.

Los resultados fueron interpretados en los siguientes grupos:

- I. Remisión completa, definida como retorno a cifras <10% por encima de los valores normales de creatinina (<1.1mg/dl) y proteinuria (<500mg), en base a lo empleado en protocolos previos en la literatura.
- II. Remisión parcial, definida como mejoría >50% de los valores anormales al momento de la biopsia.

- III. No remisión, definida como mejoría <50% de los valores anormales al momento de la biopsia, o IRCT (insuficiencia renal crónica terminal), muerte o pérdida durante el seguimiento.

Los datos socio-demográficos de los pacientes se presentaron en una tabla comparativa entre grupos con fines comparativos entre los mismos, y la información correspondiente a la tasa de remisión tanto de forma descriptiva como en tablas y gráficas.

Se incluyeron los datos de los pacientes que no completaron el estudio (por muerte o pérdida de seguimiento) hasta el momento en el que formaron parte del mismo (ya sea 6 o 12 meses).

Se crearon gráficas descriptivas que representan la evolución de los pacientes que alcanzaron remisión parcial o completa a los seis meses, en las cuales se expone tanto el porcentaje a los 12 y 36 meses que mantuvieron dicha remisión, como el porcentaje que representan dentro de cada grupo de estudio (en base al tipo de nefropatía).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 17.1 en inglés, mediante análisis de supervivencia de Cox como se mencionó previamente. Se presentan tablas descriptivas tomando como evento la remisión en algún momento de su evolución y posteriormente la tasa de supervivencia. Finalmente se exponen las gráficas que derivan de dicha información.

RESULTADOS

Se revisaron 159 expedientes, tomando de cada uno los datos previamente especificados. Del total, 32 pacientes fueron eliminados por las razones comentadas en la tabla 1. Todos los resultados y el análisis se basan en los 127 pacientes restantes.

Los pacientes incluidos fueron clasificados en los siguientes grupos:

Grupo 1: **GMN III** : 27 pacientes iniciaron el estudio y 3 de ellos no completaron los 36 meses del estudio, 2 por muerte y uno por perder seguimiento en el instituto.

Grupo 2: **GMN IV**: 58 pacientes iniciaron y 9 de ellos no completaron los 36 meses del estudio, 4 por muerte y 5 por perder seguimiento en el instituto.

Grupo 3: **GMN V**: 15 pacientes iniciaron y 1 de ellos salió del estudio desde los 12 meses por muerte.

Grupo 4: **GMN III + V**: 12 pacientes iniciaron y completaron el estudio.

Grupo 5: **GMN IV + V**: 15 pacientes iniciaron y 3 de ellos no completaron el estudio, 1 por fallecimiento a los 11 meses y 2 por perder seguimiento.

Las características basales de los pacientes son presentadas en la tabla 2, clasificados por tipo de nefropatía.

La evolución de los pacientes que tuvieron remisión parcial o completa a los 6 meses se expresa en las gráficas 1 a 10. .

El análisis estadístico se expone en las tablas 3 a 10 (descripción de casos con remisión parcial o total, estratificación del riesgo de remisión por nefropatía, tablas de supervivencia y análisis de covariables), así como en las gráficas 11 y 12.

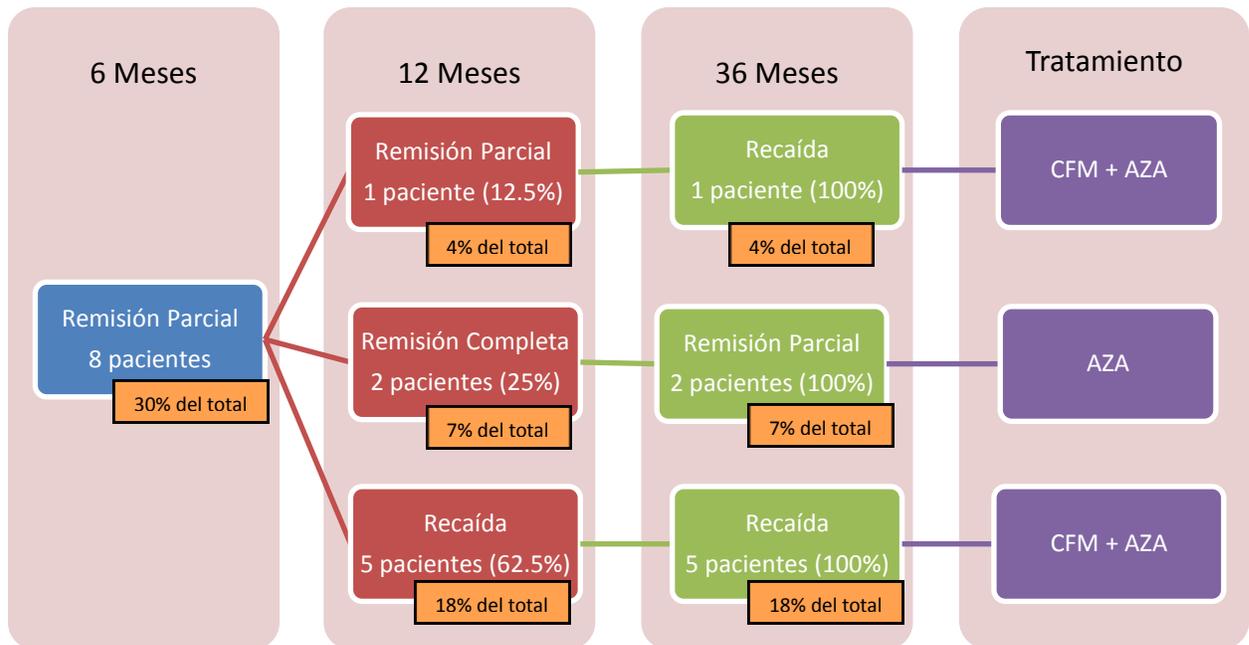
Tabla 1 . Pacientes eliminados de la base de datos.

Causa	No. de pacientes
Biopsia renal fallida o muestra insuficiente	4
Sin nefropatía en la biopsia	1
GMN tipo II	6
GMN tipo VI	2
Primera biopsia fuera del instituto y desconocemos la evolución	7
Primera biopsia previa al periodo de estudio	6
Sin expediente para poder analizar la evolución	6

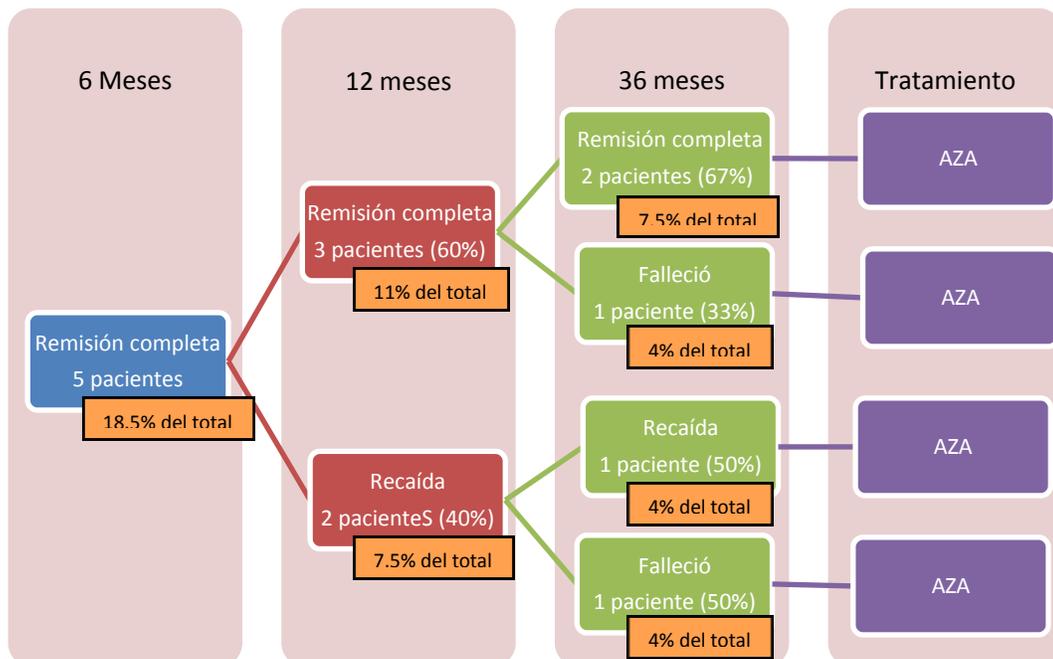
Tabla 2. Características basales de los pacientes del estudio por tipo de nefropatía.

NEFROPATIA	III	IV	V	III + V	IV + V
MUJERES					
(%)	25/27 (92%)	53/58 (91%)	12/15 (80%)	8/12 (66%)	12/15 (80%)
EDAD					
(años)	32	28	27	27	24
IMC					
(Kg/m ²)	24	24	25	24	23
ESCOLARIDAD					
(años)	11	13	11	11	13
TABAQUISMO					
(%)	6/27 (22%)	21/58 (36%)	5/15 (33%)	3/12 (25%)	3/15 (20%)
CRITERIOS					
DIAGNÓSTICOS	6	6	5	5	6
DE LES					
TIEMPO DE					
DIAGNOSTICO					
DE LES A	2	2	1	1	3
NEFROPATÍA					
(años)					

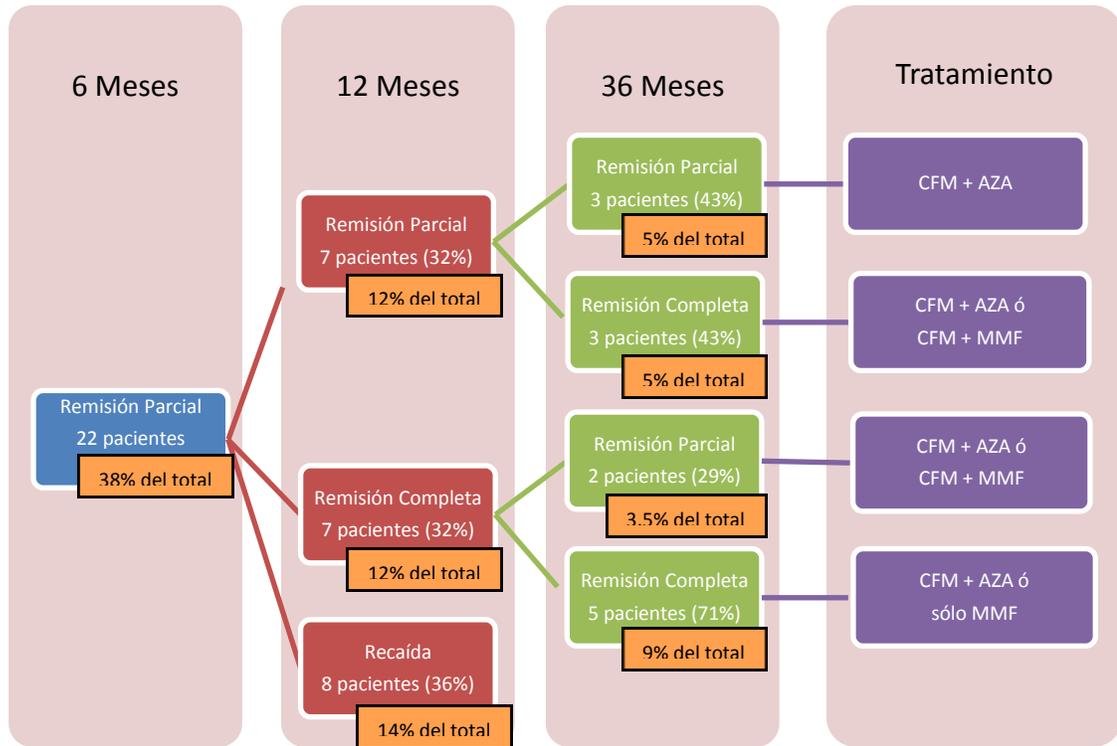
Gráfica 1. EVOLUCION DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO III** QUE ALCANZARON REMISION PARCIAL A LOS 6 MESES:



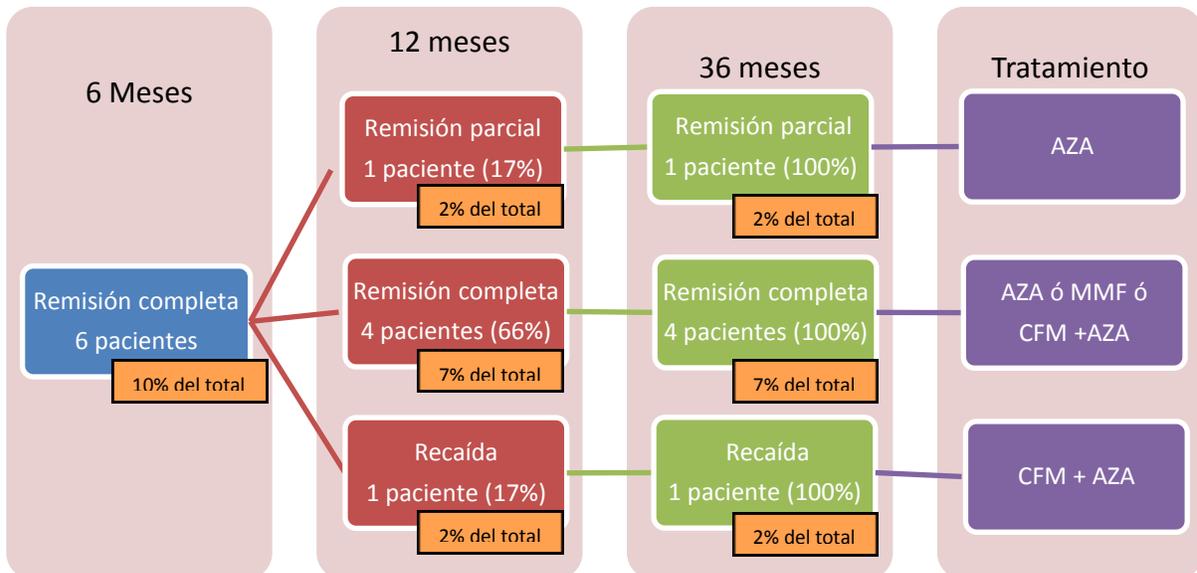
Gráfica 2. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO III** QUE ALCANZARON REMISION COMPLETA A 6 MESES:



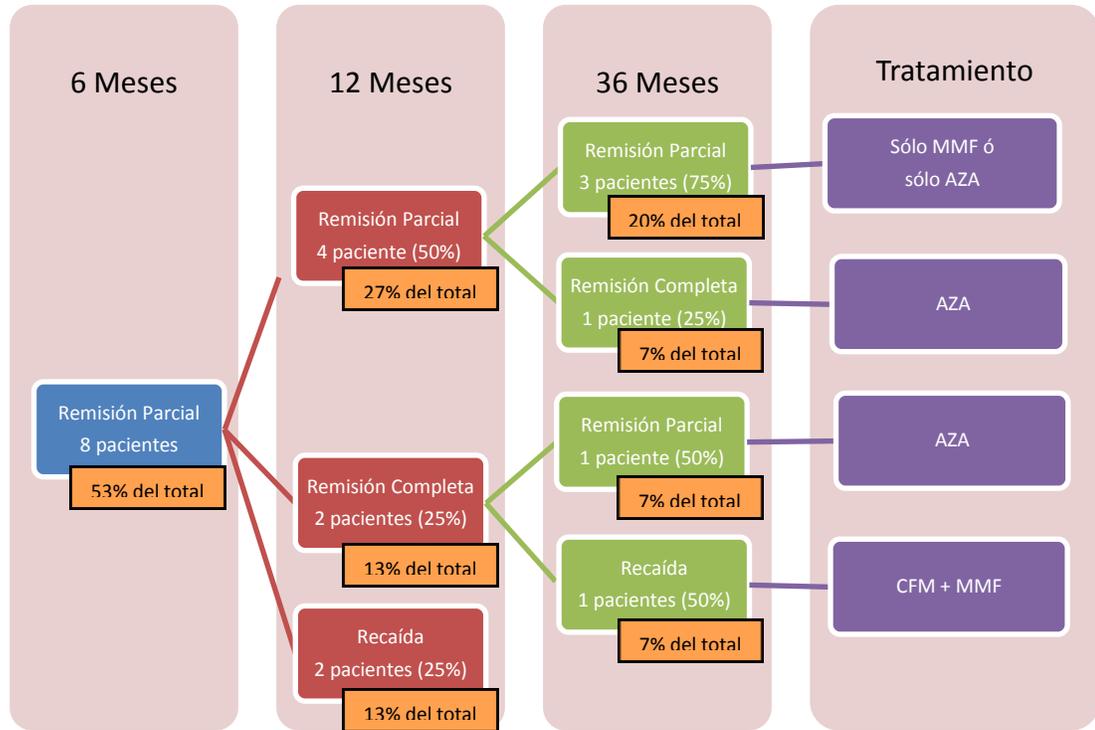
Gráfica 3. EVOLUCION DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO IV** QUE ALCANZARON REMISION PARCIAL A LOS 6 MESES:



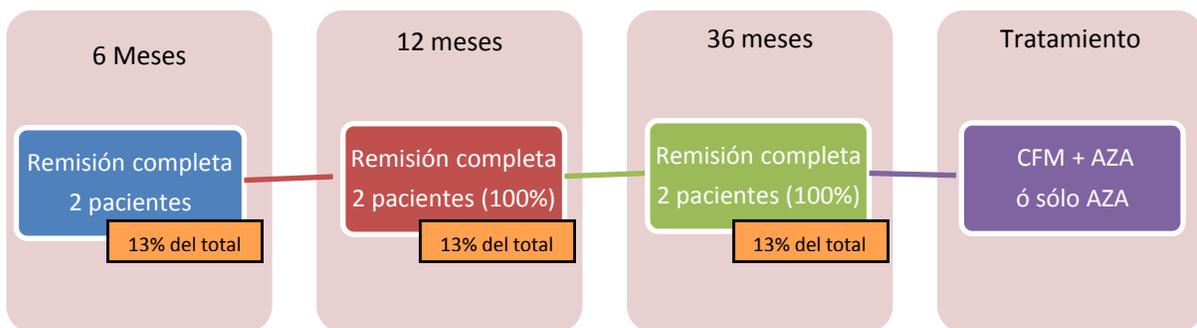
Gráfica 4. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO IV** QUE ALCANZARON REMISION COMPLETA A 6 MESES:



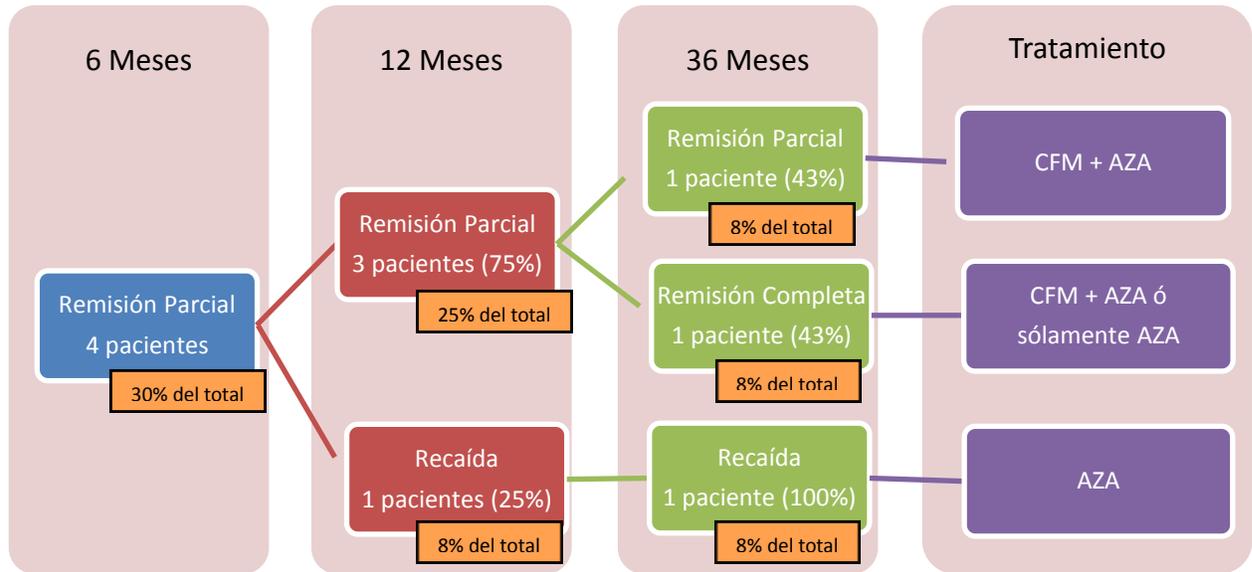
Gráfica 5. EVOLUCION DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO V** QUE ALCANZARON REMISION PARCIAL A LOS 6 MESES:



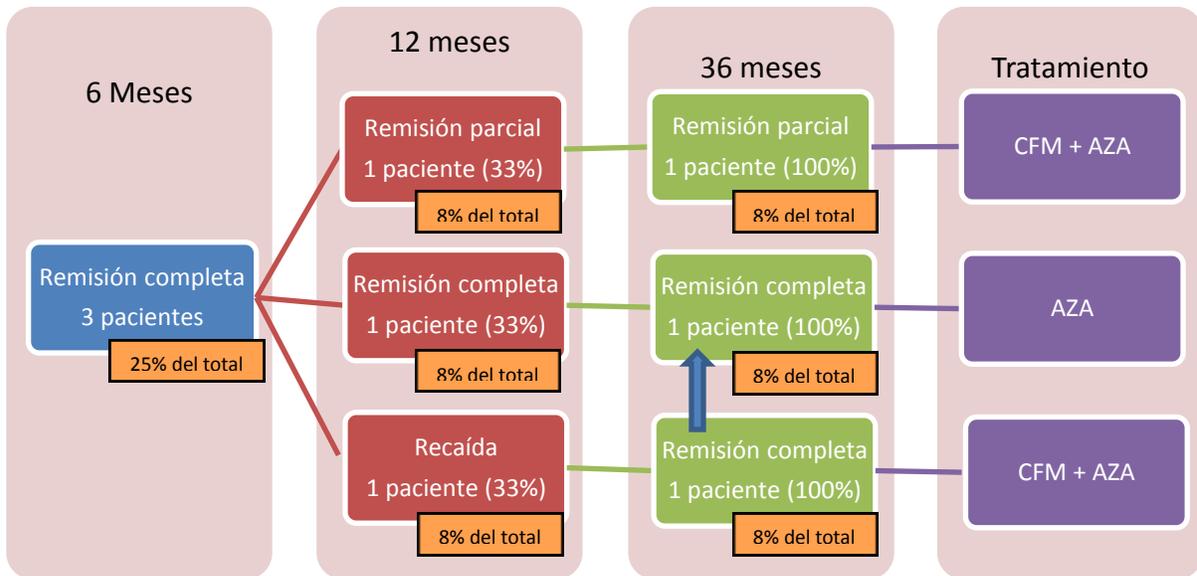
Gráfica 6. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO V** QUE ALCANZARON REMISION COMPLETA A 6 MESES:



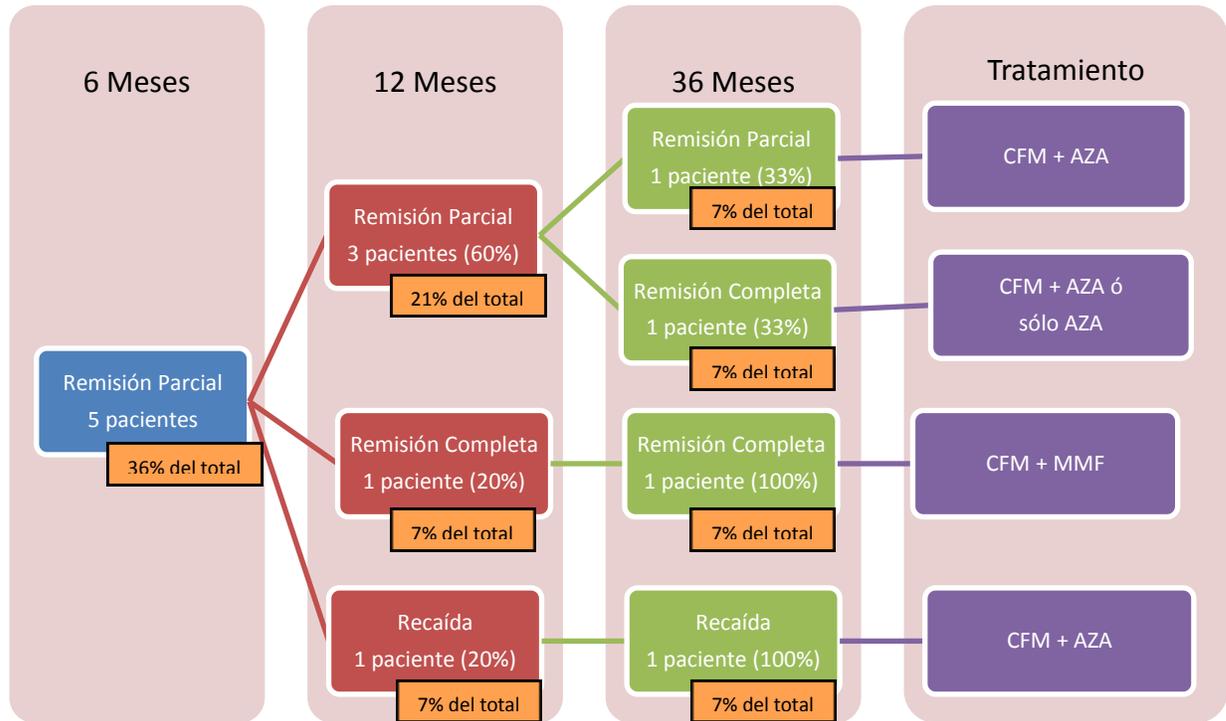
Gráfica 7. EVOLUCION DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO III + V** QUE ALCANZARON REMISION PARCIAL A LOS 6 MESES:



Gráfica 8. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO III + V** QUE ALCANZARON REMISION COMPLETA A 6 MESES:



Gráfica 9. EVOLUCION DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO IV + V** QUE ALCANZARON REMISION PARCIAL A LOS 6 MESES:



Gráfica 10. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON **NEFROPATIA TIPO IV + V** QUE ALCANZARON REMISION COMPLETA A 6 MESES:

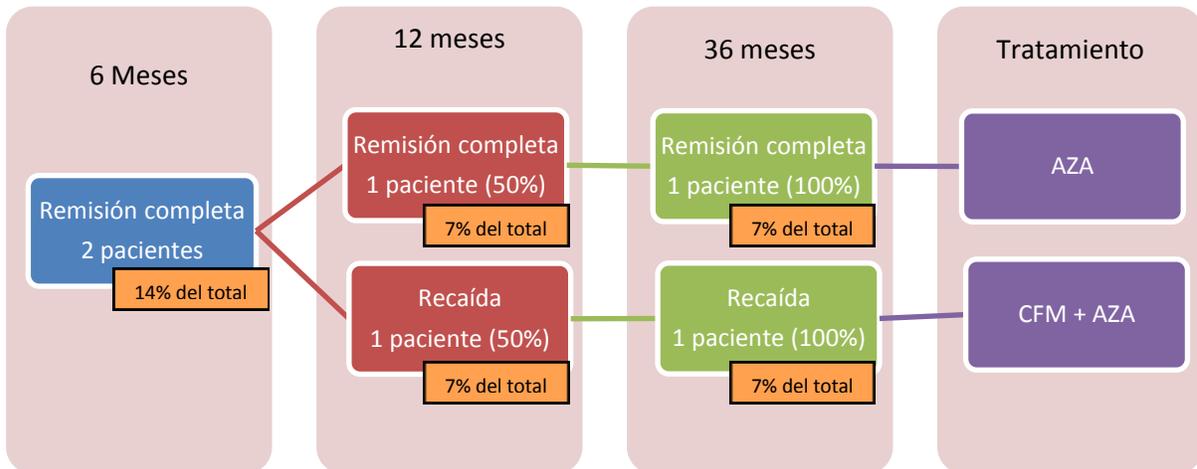


Tabla 3. Descripción de casos que presentaron remisión parcial.

Case Processing Summary		N	Percent
Cases available in analysis	Event ^a	40	31.5%
	Censored	87	68.5%
	Total	127	100.0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	.0%
	Cases with negative time	0	.0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	.0%
	Total	0	.0%
Total		127	100.0%

a. Dependent Variable: TIEMPO

Tabla 4. Descripción de casos que presentaron remisión completa .

Case Processing Summary		N	Percent
Cases available in analysis	Event ^a	44	34.6%
	Censored	83	65.4%
	Total	127	100.0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	.0%
	Cases with negative time	0	.0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	.0%
	Total	0	.0%
Total		127	100.0%

a. Dependent Variable: TIEMPO

Tabla 5. Estratificación del riesgo de remisión parcial por nefropatía.

Stratum Status ^a			
Stratum	Event	Censored	Censored Percent
1	7	20	74.1%
2	20	38	65.5%
3	6	9	60.0%
4	3	9	75.0%
5	4	11	73.3%
Total	40	87	68.5%

a. The strata variable is : NEFROPATIA

Tabla 6. Estratificación del riesgo de remisión completa por nefropatía.

Stratum Status ^a			
Stratum	Event	Censored	Censored Percent
1	11	16	59.3%
2	16	42	72.4%
3	7	8	53.3%
4	5	7	58.3%
5	5	10	66.7%
Total	44	83	65.4%

a. The strata variable is : NEFROPATIA

Tabla 7. Tabla de supervivencia y riesgo acumulado para remisión parcial por tipo de nefropatía.

			Survival Table			
Time			Baseline Cum	At mean of covariates		
			Hazard	Survival	SE	Cum Hazard
NEFROPATIA=	1	1	.450	.847	.063	.166
		2	.779	.750	.083	.288
		3	.995	.692	.093	.368
NEFROPATIA=	2	1	.643	.788	.047	.238
		2	.950	.704	.056	.351
		3	1.372	.602	.064	.507
NEFROPATIA=	3	1	1.217	.638	.088	.450
NEFROPATIA=	4	1	.568	.811	.083	.210
NEFROPATIA=	5	1	.748	.759	.085	.276

Tabla 8. Tabla de supervivencia y riesgo acumulado para remisión completa por tipo de nefropatía.

			Survival Table			
			Baseline Cum	At mean of covariates		
Time			Hazard	Survival	SE	Cum Hazard
NEFROPATIA=	1	1	.205	.815	.067	.205
		2	.387	.679	.086	.387
		3	.649	.522	.096	.649
NEFROPATIA=	2	1	.090	.914	.035	.090
		2	.248	.780	.055	.248
		3	.424	.654	.066	.424
NEFROPATIA=	3	1	.143	.867	.082	.143
		2	.480	.619	.138	.480
		3	1.396	.248	.102	1.396
NEFROPATIA=	4	1	.288	.750	.108	.288
		3	.693	.500	.138	.693
NEFROPATIA=	5	1	.143	.867	.082	.143
		2	.261	.770	.112	.261
		3	.549	.578	.132	.549

Tabla 9. Análisis de covariables para remisión parcial.

Variables not in the Equation^a

	Score	df	Sig.
TRATAMIENTO	.456	1	.500
GENERO	10.076	1	.002
EDAD	1.162	1	.281

a. Residual Chi Square = 10.900 with 3 df Sig. = .012

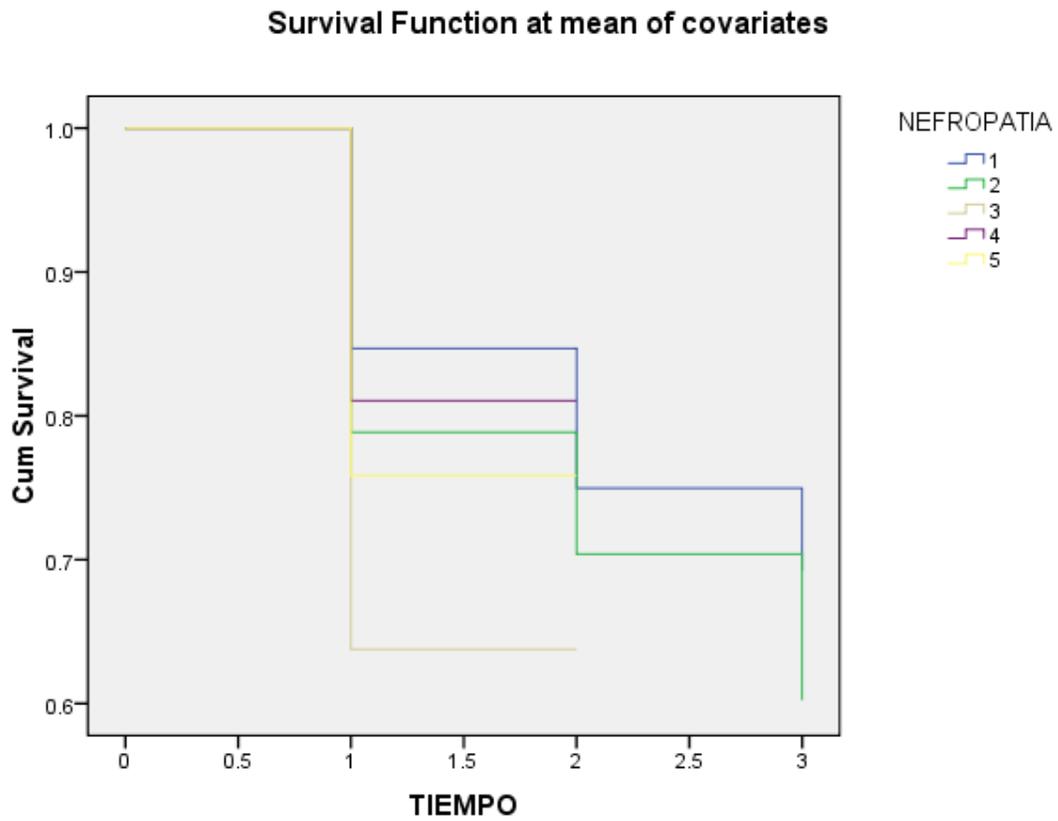
Tabla 10. Análisis de covariables para remisión completa.

Variables not in the Equation^a

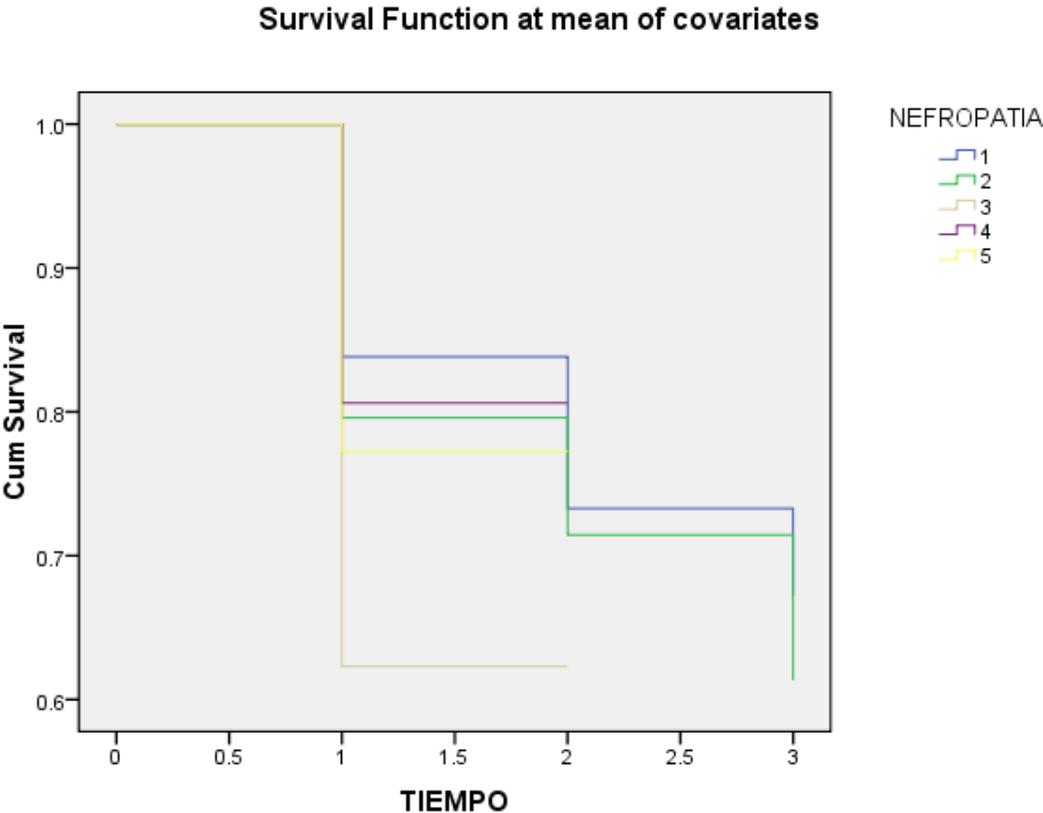
	Score	df	Sig.
TRATAMIENTO	1.908	1	.167
GENERO	.020	1	.888
EDAD	1.165	1	.280

a. Residual Chi Square = 2.664 with 3 df Sig. = .446

Gráfica 11. Gráfica de supervivencia para remisión parcial.



Gráfica 12. Gráfica de supervivencia para remisión completa.



DISCUSION

El presente estudio tenía como finalidad describir la evolución que han presentando nuestros pacientes desde 1995.

Las características basales de los pacientes no presentan diferencias entre los diversos tipos de nefropatía en cuanto a edad, IMC, nivel de escolaridad, número de criterios diagnósticos de lupus y número de años desde el diagnóstico de lupus hasta el desarrollo de la nefropatía. Respecto al género, el 87% del total de los pacientes son mujeres y 13% hombres. En el grupo correspondiente a la nefropatía tipo III + V se encuentra un mayor porcentaje de hombres, pero sin diferencia significativa. De igual manera, en el grupo de la nefropatía tipo IV más pacientes fuman que en los demás; sin embargo, tampoco alcanzo significancia estadística la diferencia.

En las gráficas descriptivas por grupo de nefropatía, las tasas más bajas de remisión parcial y mantenimiento se obtuvieron en la tipo 3 y la más elevada en la tipo V. En cuanto a la remisión completa (y mantenimiento de la misma), las tasas más bajas corresponden a la tipo V y la más elevada a la tipo III + V. Cabe aclarar que dichas gráficas se realizaron para representar la evolución de los pacientes que a los 6 meses tuvieron algún tipo de remisión; esto en base a lo reportado en la literatura respecto a que los pacientes que presentan remisión temprana, tienen el mejor pronóstico renal en el seguimiento.

El análisis estadístico se llevo a cabo mediante regresión no logística de Cox y se presentaron tablas de supervivencia (que en este trabajo esta representado por la NO REMISION) y de riesgo acumulado (representado por la REMISION) a lo largo de los 36 meses, llevándose a cabo ajustes para los tamaños de cada grupo y también por la diferencia tan importante del género (únicamente 13% fueron hombres), de manera que los datos no presentaran un sesgo. A diferencia de las gráficas descriptivas antes mencionadas, para el análisis estadístico se tomó en cuenta la tasa de remisión parcial o completa en cualquier momento de los cortes del estudio, oséa a 6, 12 o 36 meses.

En la descripción de casos del análisis estadístico se observa que el 31% de los pacientes, independientemente del tipo de nefropatía, presentaron remisión parcial, y el 34% tuvieron remisión completa. En la división por nefropatías observamos que la nefropatía tipo V presenta la tasa mayor de remisión tanto parcial como completa.

En las tablas de supervivencia, están expuestos los siguientes resultados: en cuanto a la remisión parcial, la tasa mayor a 6 meses es para la nefropatía tipo V y la menor para la III. Respecto a los pacientes pertenecientes a los grupos de nefropatía V, III + V y IV + V, cuando presentaron remisión parcial, esta fue a los 6 meses, por lo que no tienen riesgo acumulado a 12 y 36 meses. En cuanto a la remisión completa a los 6 meses la nefropatía tipo IV tuvo la tasa más baja en el riesgo acumulado a los 6, 12 y 36 meses. En el análisis de riesgo acumulado a los 36

meses (mantenimiento desde su remisión en cualquier punto de la evolución), el 103% de los pacientes con nefropatía tipo V tendrán remisión.

En base a los datos anteriores, podemos inferir que la mayoría de los pacientes con nefropatía tipo V que presentarán remisión parcial lo hace de manera muy temprana mientras que la remisión completa suele verse más tardío durante la evolución, aunque suelen mantenerlas a largo plazo, representado por el riesgo acumulado a 36 meses. Sin embargo, sería necesario seguir a estos pacientes por un tiempo mayor para conocer si realmente continuarán en remisión.

Tal y como se describe en trabajos de investigación realizados en otros centros hospitalarios, la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo de la nefropatía tipo IV y aún cuando en la exposición descriptiva de los resultados no pareciera haber diferencia en cuanto a las tasas de remisión con la nefropatía tipo III y los tipos no puros (membranosa con proliferación focal o difusa), en el análisis descriptivo si se documenta diferencia entre el pronóstico de ellas.

En este estudio se tomaron 3 covariables: tratamiento, edad y género. No hubo diferencia significativa respecto a las dos primeras ni para remisión parcial ni para la completa. Respecto al género, en el análisis estadístico de la remisión completa no hubo diferencia, pero sí en la remisión parcial, demostrándose un mejor pronóstico para las mujeres. Esto se ve reflejado en las tablas de supervivencia, donde el riesgo acumulado si se modifica por las covariables para el resultado de la remisión parcial, pero no para los de remisión completa.

Como se mencionó anteriormente en nuestro instituto, el tratamiento que recibe cada paciente se decide de forma individualizada y en cada grupo de nefropatía existieron pacientes con el mismo resultado que recibieron cualquiera de los 5 tipos de tratamiento, lo cual se ve reflejado en la ausencia de diferencia significativa para la presencia de remisión parcial o completa de manera global y por nefropatía.

Este estudio es únicamente el seguimiento a un plazo corto de la tasa de remisión a corto y largo plazo (intentando representar la fase de mantenimiento). No se realizó un análisis del riesgo de recaídas ya que no era el objetivo planteado. Aunado a lo anterior, es probable que se necesite un tiempo de seguimiento más grande para poder sacar conclusiones adecuadas a dicho respecto.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con nefropatía corresponden al tipo IV.

La nefropatía membranosa presenta la mayor tasa de remisión parcial y completa, así como de mantenimiento a largo plazo. La mayoría de los pacientes que presentarán remisión parcial, lo hace de manera muy temprana, mientras que la remisión completa suele verse más tardío durante la evolución.

Las nefropatías proliferativas, de manera congruente con estudios previos, tienen la tasa más baja de remisión y mantenimiento de la misma.

En cuanto a la remisión parcial, no así para la remisión completa, el pronóstico es mejor para las mujeres. No existen diferencias significativas respecto a la edad o al tipo de tratamiento empleado.

BIBLIOGRAFIA

1. Harley J, Kelly J, Kaufman K. Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28: 119–30.
2. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas R, Tapanes F, Daboín I, Atahualpa Pinto J, Bianco N. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 2630-4.
3. Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity over a 25-year period. *Rheumatology* 2006; 548-58.
4. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 3944-52.
5. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1403–12.
6. Bastian H, Roseman J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11: 152–60.
7. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V, Contreras G. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557–74.
8. MacGowan J, Ellis S, Griffiths M, Isenberg D. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002; 41: 981–7.
9. Croca S, Rodrigues T, Isenberg D. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology* 2011; 50: 1424-30.
10. Chan T, Li F, Hao W, Chan K, Lui S, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression *Lupus* 1999; 8: 545-51.
11. Boumpas D, Balow J. Outcome criteria for lupus nephritis trials: A critical overview. *Lupus* 1998; 7: 622-9.
12. Hachmi E, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau F. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome *Lupus* 2003; 12: 692–6.
13. Ginzler E, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-28.
14. Isenberg D, Appel G, Contreras G, Dooley M, Ginzler E, Jayne D, Sánchez-Guerrero J, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010; 49: 128–40.

15. Appel G, Contreras G, Dooley M, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, Li L, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, and the Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–12.
16. Mak A, Cheak A, Tan J, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 2009; 48: 944–52.
17. Wilson E, Jayne D, Dellow E, Fordham R. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1096–1101.
18. Houssiau F, 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: 2121-31.
19. Contreras G, Tozman E, Naharand N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14: 33-8.
20. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 1846–51.
21. Nossent H, Koldingsgens w. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 969-74.
22. Lee Y, Woo J, Choi S, Ji J, Song G. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010; 19: 703–10.
23. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao A, Lu T, Van Vollenhoven R, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology* 2010; 49: 1502–4.
24. Edmund K, Li L, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis?. *Rheumatology* 2009; 48: 892–8.
25. Karim M, Pisoni C, Khamashta M. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus—what’s hot and what’s not!. *Rheumatology* 2009; 48: 332–41.