



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES PREDICTORES DE PERMANENCIA EN HEMODIALISIS EN
PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA GRAVE**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

PRESENTA
DR. DAVID ALFONSO VALDÉS LAGUNES

TUTOR DE TESIS
DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INCMNSZ
DR. RICARDO CORREA ROTTER

CIUDAD DE MÉXICO
JULIO 2019



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.

**FACTORES PREDICTORES DE PERMANENCIA EN HEMODIÁLISIS EN
PACIENTES CON BROTE AGUDO GRAVE DE NEFRITIS LÚPICA**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Popee de León Rosales
Jefe del Servicio de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Ricardo Correa Rotter
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del
INCMNSZ
Profesor titular del curso de Nefrología

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
Profesor adscrito al servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral del
INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. David Alfonso Valdés Lagunes
Residente de tercer año de Nefrología del INCMNSZ

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	6
3. Justificación.....	9
4. Objetivos.....	10
5. Pacientes y métodos.....	11
6. Resultados.....	17
7. Discusión.....	29
8. Conclusiones	32
9. Referencias.....	32

1. RESUMEN

Antecedentes. En pacientes con nefritis lúpica con función renal previa relativamente estable (KDIGO estadio 1 a 3), en quienes se presenta un episodio de agudización, definida por rápido deterioro funcional renal y requerimiento terapia de reemplazo renal, se desconocen los factores predictores de mejoría y posible retiro de la necesidad de diálisis como consecuencia de tratamiento inmunosupresor agresivo (inducción). Por otra parte, la administración de inmunosupresión intensa en este grupo de pacientes no está exenta de riesgos y conlleva un riesgo importante de complicaciones infecciosas graves.

Material y métodos. Se incluyeron pacientes con función renal previamente estable y quienes hayan presentado un brote agudo grave de nefritis lúpica, con requerimiento de hemodiálisis, y en quienes se realizó una biopsia renal un mes antes o después de la fecha de inicio de la terapia de reemplazo de la función renal.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: aquellos que lograron mejoría de función renal que condicionó suspender la terapia de reemplazo renal como respuesta al tratamiento de inducción y quienes quedaron permanentemente en terapia de reemplazo renal. Se realizó análisis multivariado para buscar factores de riesgo para abandonar terapia de reemplazo renal y progresión a enfermedad renal crónica.

Resultados. Un total de 41 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El 54% lograron recuperación de la función renal que permitió suspender terapia de reemplazo renal como consecuencia de haber recibido tratamiento inmunosupresor agresivo. De aquellos que tuvieron mejoría de la función renal y

se retiró hemodiálisis, mas del 60% lo logró en los primeros 3 meses, y ningún paciente salió de diálisis después de 11 meses.

Por análisis multivariado, los factores asociados a independencia de diálisis fueron CO_2 medido al ingreso (HR 1.026, IC 95% 1.006-1.047, $p=0.01$) y el porcentaje de esclerosis global (por cada 10% de esclerosis global, HR 0.76, IC 95% 0.6-0.97, $p=0.02$). Los factores asociados a progresión a enfermedad renal crónica terminal fueron porcentaje de esclerosis global (por cada 10% de esclerosis global HR 1.19, IC 95% 1.0-1.043, $p=0.05$), y la respuesta al tratamiento (HR 0.09, IC 95% 0.019-0.47, $p=0.004$). Como complicación del tratamiento de inducción, el 41% de los pacientes de la cohorte tuvieron alguna infección que requirió hospitalización.

Conclusiones. Mas de la mitad de los pacientes con un episodio de agudización grave de nefritis lúpica lograron recuperación de la función renal suficiente para suspender terapia sustitutiva durante el primer año tras iniciar tratamiento de inducción, esto a costa de una tasa de infecciones considerable.

2. MARCO TEÓRICO

Morbilidad y mortalidad asociada a la nefritis lúpica

Aproximadamente 60% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) desarrollan actividad a nivel renal (nefritis lúpica). De estos pacientes, entre 10 a 30% progresarán a enfermedad renal crónica terminal (ERCT)^{1,2}.

De acuerdo con los registros de enfermedad renal de los Estados Unidos, Canadá, Europa y Asia, la nefritis lúpica aparece entre las 5 primeras causas de glomerulonefritis. En contraste, en América Latina, la nefritis lúpica ha sido reportada como la glomerulonefritis más frecuente³.

En paciente con LEG, el desarrollo de nefritis lúpica se asocian con una mortalidad hasta 6 veces mayor que en pacientes sin actividad renal. La progresión de la nefropatía a fases terminales de enfermedad renal, es el predictor más importante de mortalidad en pacientes con lupus, con tasas de mortalidad ajustada entre 15 y 63 veces mayores que personas de la misma edad y sexo⁴.

En cohortes de pacientes en terapia de reemplazo renal crónica o trasplante renal, la nefritis lúpica se reporta como causa del daño renal hasta en 4% y aquellos en quienes la enfermedad renal crónica terminal es causada por nefritis lúpica tienen mayor cantidad de hospitalizaciones y mayor mortalidad comparándolos con pacientes con ERCT por cualquier otra causa^{5,6,7}.

Una vez que los pacientes con nefritis lúpica progresan a ERCT, las principales causas de muerte observadas en los primeros 3 meses son actividad de LEG y sepsis. Después de ese tiempo los pacientes fallecen por causas cardiovasculares y sepsis^{5,6,7}.

En México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un centro de referencia para paciente con lupus. De acuerdo al registro institucional de biopsias renales, el 47% de las biopsias diagnósticas realizadas reportan un diagnóstico de nefritis lúpica. De acuerdo a los datos del centro, un 20% de los pacientes con nefritis lúpica regresan a enfermedad renal crónica terminal.

Nefritis lúpica grave con requerimiento de terapia de reemplazo renal

Existen pocos datos respecto al pronóstico de aquellos pacientes con lupus quienes requieren terapia de reemplazo renal durante un episodio de nefritis lúpica. Esto debido a que este tipo de pacientes son comúnmente excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados.

En algunas series de pocos pacientes se ha reportado que, de aquellos pacientes que requieren terapia de reemplazo renal por un brote agudo de nefritis lúpica, hasta el 30% recuperan función renal y se les logra retirar la terapia de reemplazo renal. Debido al pequeño tamaño de las series, no ha sido posible estudiar los factores predictores de aquellos pacientes quienes podrán dejar la terapia de reemplazo renal⁷.

Un aspecto importante a evaluar en pacientes con nefritis lúpica grave son las complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento inmunosupresor, las cuales representan 15 a 40% de las hospitalizaciones en pacientes con lupus, y hasta 30 a 50% de las muertes^{5,6,7}.

En series que incluyen pacientes con diversos grados de nefritis lúpica, se han determinado algunos de los factores de progresión a ERCT⁸. Entre los más importantes se encuentran: la duración de los síntomas previo al diagnóstico de nefritis lúpica mediante biopsia renal y el inicio del tratamiento, los valores de

creatinina sérica al momento de la presentación (con valores >1.6 mg/dl asociándose con peor pronóstico)⁸, clase proliferativa en el análisis histopatológico, así como el porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular observados en el tejido de biopsia renal. Ninguno de estos factores se ha asociado con el desenlace específico que un brote grave de nefritis lúpica progrese a enfermedad renal crónica terminal⁸.

La principal maniobra usada para conseguir que un paciente recupere función renal al grado de poder suspender la terapia de reemplazo renal después de un brote grave de nefritis lúpica es iniciar el tratamiento de inducción en un momento oportuno. Esto requiere tratamiento inmunosupresor intenso, cuyo principal efecto adverso son las infecciones graves, que se presentan hasta en el 60% de los pacientes en el primer año posterior al inicio de la inducción. En este escenario, la mortalidad relacionada a un episodio de sepsis que requiera hospitalización es de 5.3%⁹.

El deterioro grave de la tasa de filtrado glomerular confiere un pronóstico pobre para la sobrevida del paciente y un alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal, además de que se asocia a un riesgo alto de infecciones como efecto adverso de administrar inmunosupresión intensa, por esto, en ocasiones es cuestionable dar inmunosupresión cuando se sospecha deterioro avanzado de la función renal y la probabilidad de mejoría parece baja¹⁰.

3. JUSTIFICACIÓN

La progresión de la nefritis lúpica a fases terminales de enfermedad renal conlleva alta morbilidad y mortalidad. Aproximadamente 10% de los pacientes con nefritis lúpica requerirán terapia de reemplazo de la función renal durante un de nefritis lúpica. Dado que el tratamiento inmunosupresor puede asociarse con una alta tasa de complicaciones en esta población, es importante contar con factores pronósticos que orienten a determinar cuáles casos pueden beneficiarse de tratamiento inmunosupresor con una buena respuesta y liberación de la terapia de reemplazo renal y cuáles casos conllevan mal pronóstico con la posibilidad de limitar el tratamiento inmunosupresor y las consecuentes complicaciones.

Un análisis de factores de riesgo en esta población informaría:

- La efectividad del esquema de inducción para alcanzar remisión.
- La probabilidad de que un paciente presente respuesta al tratamiento y abandone la terapia de reemplazo renal como respuesta al tratamiento de inducción
- La tasa de efectos adversos graves en esta población particular

De acuerdo a la cohorte de pacientes con nefritis lúpica del INCMNSZ, aproximadamente 100 de 650 pacientes en seguimiento (25%) se presentaron con tasas de filtrado glomerular menores a 30ml/min/m² durante un episodio de nefritis lúpica y aproximadamente 50 a 60% requirieron de terapia de reemplazo renal.

La intención fue determinar los factores pronósticos asociados a la suspensión de terapia de reemplazo renal posterior a tratamiento inmunosupresor, así como las complicaciones asociadas. Los resultados de este estudio permitirán una mejor selección de pacientes candidatos a manejo inmunosupresor en casos de nefritis lúpica grave.

4. OBJETIVOS

PRIMARIO

- Determinar los factores predictores de respuesta al tratamiento inmunosupresor y en pacientes quienes requirieron de esta terapia en un brote agudo grave de nefritis lúpica.

SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas de pacientes con un brote agudo grave de nefritis lúpica con requerimiento de terapia de reemplazo renal, así como las características histopatológicas de las biopsias renales realizadas durante esos episodios.
- Describir las tasas de respuesta al tratamiento de inducción, así como la tasa de recaídas durante el seguimiento.
- Describir la tasa de progresión a ERCT en aquellos pacientes que inicialmente tuvieron mejoría de la función renal y se pudo suspender terapia de reemplazo de la función renal.
- Determinar la incidencia de complicaciones infecciosas que requieran hospitalización.
- Describir la mortalidad de esta población

5. PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: cohorte retrolectiva, longitudinal, observacional.

Criterios de Selección

1. Criterios de Inclusión

- Pacientes adultos
- Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)
- Presentación clínica de un brote agudo de nefritis lúpica diagnosticada mediante biopsia renal percutánea
- Requerimiento de terapia de reemplazo renal renal definida como al menos una sesión de hemodiálisis a la presentación clínica o dentro de las primeras 4 semanas de la biopsia renal percutánea o
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ calculada mediante la fórmula de CKD-EPI al momento de la biopsia renal
- Inicio de cualquier tratamiento inmunosupresor de inducción a la remisión (e.g. bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida, mofetil micofenolato)
- Completar seguimiento por al menos 12 meses

2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con otra glomerulopatía primaria en la biopsia no atribuible a nefritis lúpica
- Pacientes en quienes la decisión médica fue de no administrar inmunosupresión
- Pacientes con datos incompletos en la base de datos de la cohorte de nefritis lúpica

Selección de casos

Los pacientes que se incluyeron fueron identificados a partir de la base de datos de la unidad de hemodiálisis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se identificaron 68 pacientes con brote agudo grave de nefritis lúpica quienes en alguna ocasión requirieron hemodiálisis.

Un total de 18 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 50 pacientes, 2 porque no cumplieron seguimiento de un año, 1 por tener biopsia con material no adecuado para diagnóstico, 10 por no haber recibido terapia de inducción para nefritis lúpica y 37 porque la biopsia renal no coincidió cronológicamente con el de nefritis lúpica.

Posteriormente, se revisaron 360 expedientes electrónicos de la consulta de glomerulonefritis, de donde se agregaron 4 pacientes más que cumplieron con los criterios de inclusión. Se agregaron otros 19 pacientes a partir de la base de datos de biopsias renales del INCMNSZ.

De cada paciente se recolectaron: datos de identificación y demográficos, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y síndrome antifosfolípidos), fecha de diagnóstico de LEG, fecha de inicio de los síntomas de nefritis lúpica, datos de laboratorio e imagen (tamaño renal por USG) al momento de presentarse con brote agudo grave de nefritis lúpica, marcadores inmunológicos (anticuerpos contra DNA de doble cadena [Ac-DNA_{dc}] y fragmentos C3 y C4 del complemento), volumen urinario al alta hospitalaria del brote agudo grave de nefritis lúpica.

Todas las biopsias fueron realizadas en el Instituto y revisadas por un patólogo especialista en nefropatología. Se registró la clase histológica, el porcentaje de esclerosis global, porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular, índices de

actividad y cronicidad, presencia de lesiones vasculares (por ejemplo, microangiopatía trombótica).

Todos los pacientes incluidos iniciaron esquema de inducción a la remisión, ya sea ciclofosfamida intravenosa (se registró el número de pulsos y duración del tratamiento) o mofetil micofenolato (se incluyó a aquellos que recibieron al menos 2 gramos o mas vía oral, durante al menos un mes).

Variables

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición
Edad	Edad en años	Cuantitativa	De intervalo
Sexo	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal
SAF	Presencia o ausencia de serología para SAF	Cualitativo	Dicotómica
HAS	Diagnóstico previo de hipertensión arterial	Cualitativo	Dicotómica
DM2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativo	Dicotómica
Obesidad	Diagnóstico previo de obesidad	Cualitativo	Dicotómica
Meses del dx LEG	Tiempo desde el diagnóstico de LEG al ingreso a hospital por nefritis lúpica	Cuantitativa	De Razón
Meses con sx LEG	Tiempo transcurrido del inicio de síntomas al ingreso a urgencias por nefritis lúpica	Cuantitativa	De Razón
Creatinina basal	Creatinina sérica previa al episodio de NL	Cuantitativa	De intervalo
TFGe basal	TFGe previa al episodio de NL	Cuantitativa	De intervalo
Creatinina	Creatinina sérica medida al ingreso a hospital	Cuantitativa	De intervalo
TFGe	TFGe al ingreso al hospital por nefritis lúpica	Cuantitativa	De intervalo
BUN	BUN medido al ingreso al hospital	Cuantitativa	De intervalo
Albúmina	Albúmina sérica medida al ingreso al hospital	Cuantitativa	De intervalo
Proteinuria 24 h	Proteínas en orina de 24 hs durante el episodio de NL	Cuantitativa	De intervalo
IPC 24 h	Relación entre proteínas y creatinina, en orina de 24 h	Cuantitativa	De intervalo
Piuria	Presencia de 3 o más leucocitos por campo en EGO	Cualitativo	Dicotómica

Hematuria	Presencia de 3 o mas eritrocitos por campo en EGO	Cualitativo	Dicotómica
Hemoglobina	Cifra de hemoglobina al ingreso a hospital	Cuantitativa	De intervalo
Leucocitos	Cifra de leucocitos al ingreso a hospital	Cuantitativa	De intervalo
Plaquetas	Cifra de plaquetas al ingreso al hospital	Cuantitativa	De intervalo
Sodio	Cifra de sodio sérico medido al ingreso al hospital	Cuantitativa	De intervalo
Potasio	Cifra de potasio sérico medido al ingreso al hospital	Cuantitativa	De intervalo
Bicarbonato	Cifra de bicarbonato en sangre total medido al ingreso a hospital	Cuantitativa	De intervalo
Complemento C3	Actividad de fracción C3 durante el episodio de nefritis lúpica	Cuantitativa	De intervalo
Complemento C4	Actividad de fracción C4 durante el episodio de nefritis lúpica	Cuantitativa	De intervalo
Ac anti-DNA_{dc}	Niveles de Ac antiDNA _{dc} durante el episodio de nefritis lúpica	Cuantitativa	De intervalo
Volumen urinario	Voluem de orina en 24 hs al egreso del episodio de NL	Cuantitativa	De Razón
Diámetro mayor renal	Longitud máxima de alguno de los riñones medido por USG (mm)	Cuantitativa	De intervalo
Clase histológica	De acuerdo a la ISN/RPS	Cualitativa	Ordinal
Índice actividad	Cifra reportada para graduar actividad proliferativa en biopsia	Cuantitativa	De Razón
Índice cronicidad	Cifra reportada para graduar cronicidad en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Glomérulos	Número de glomerulos evaluados en la biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Esclerosis total	Porcentaje reportado de esclerosis total en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Esclerosis global	Porcentaje reportado de esclerosis total en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Esclerosis segmentaria	Porcentaje reportado de esclerosis segmentaria en biopsia	Cuantitativa	De Razón
Semilunas fibrosas	Número de glomerulos afectados por semilunas en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Fibrosis intersticial	Porcentaje de fibrosis intersticial reportado en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Atrofia tubular	Porcentaje de atrofia tubular reportado en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Proliferación endocapilar	Número de glomérulos con proliferación endocapilar en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Proliferación extracapilar	Número de glomérulos con proliferación extracapilar en biopsia renal	Cuantitativa	De Razón
Necrosis fibrinoide	Número de glomérulos con necrosis fibrinoide en biopsia	Cuantitativa	De Razón

Asas alambre	Número de glomérulos con asas de alambre en la biopsia	Cuantitativa	De Razón
Trombos hialinos	Número de glomérulos con trombos hialinos en la biopsia	Cuantitativa	De Razón
Inflamación intersticial	Porcentaje de inflamación intersticial reportado en biopsia	Cuantitativa	De Razón
<u>Vasos normales</u>	Vasos sanguíneos sin alteraciones en biopsia renal	Cualitativo	Nominal
<u>Arterioesclerosis</u>	Reporte de arterioesclerosis en la biopsia renal	Cualitativo	Nominal
<u>MAT</u>	Reporte de microangiopatía trombótica en la biopsia renal	Cualitativo	Nominal
<u>Vasculopatía lúpica</u>	Reporte de vasculopatía lúpica en la biopsia renal	Cualitativo	Nominal
<u>Arteritis necrotizante</u>	Reporte de arteritis necrotizante en la biopsia renal	Cualitativo	Nominal
<u>Bolos m-prednisolona</u>	Recibir metilprednisolona como parte de terapia de inducción	Cualitativo	Dicotómica
<u>Ciclofosfamida</u>	Recibir ciclofosfamida como parte de terapia de inducción	Cualitativo	Dicotómica
<u>Micofenolato</u>	Recibir micofenolato como parte de terapia de inducción	Cualitativo	Dicotómica
<u>Plasmaferesis</u>	Recibir plasmaféresis como parte de terapia de inducción	Cualitativo	Dicotómica

Abreviaturas. SAF, síndrome antifosfolípido; HAS, hipertensión arterial sistémica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; LEG, lupus eritematoso generalizado; NL, nefritis lúpica. TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; NL, nefritis lúpica; BUN, nitrógeno ureico en sangre; IPC, índice proteinuria/creatinuria. Ac anti-DNAc, anticuerpos anti-DNA cadena doble; MAT microangiopatía trombótica; m-prednisolona, metilprednisolona

Desenlaces

El desenlace principal fue el tiempo a la suspensión de terapia de reemplazo renal, definida como la fecha de última hemodiálisis asociada al brote agudo grave de nefritis lúpica.

Otros desenlaces incluidos fueron:

- Respuesta al tratamiento: definida como función renal estable y descenso del 50% de los valores de proteinuria, incluyendo el descenso a valores subnefróticos en caso de presentación con proteinuria en rangos nefróticos
- Remisión completa: definida como función renal estable y descenso de los niveles de proteinuria a <500mgs en 24 horas

- Recaídas renales: definidas como duplicación persistente (al menos en 2 visitas consecutivas) de los valores de proteinuria y/o deterioro de la función renal en un paciente con previa respuesta al tratamiento
- Progresión a ERCT: definida como requerimiento de terapia de reemplazo renal de forma permanente (al menos 3 meses)
- Porcentaje de pacientes con eventos adversos, complicaciones infecciosas, infecciones que requirieron hospitalización

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se evaluó la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresan como número y frecuencia relativa. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartilar.

Para las comparaciones de características basales entre las poblaciones con diversos desenlaces se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann Whitney).

Para el análisis de los desenlaces principales se utilizó análisis de supervivencia. Se trazaron curvas de Kaplan y Meier para cada desenlace. Para la obtención de factores pronósticos del desenlace principal se realizó un análisis de regresión de Cox univariado y posteriormente multivariado incluyendo las variables con $p < 0.100$ ajustadas a edad y sexo.

Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS 24.0 y los gráficos mediante el software GraphPad Prism. Se estableció como significativo un valor de $p < 0.05$.

6. RESULTADOS.

Descripción de la cohorte

Se incluyeron 41 pacientes, los cuales tuvieron al menos un brote grave de nefritis lúpica entre diciembre de 2009 y junio 2018. La Tabla 1 describe las características demográficas de la cohorte. Un total de 35 pacientes (85%) fueron mujeres, con una mediana de edad de 24 años (rango intercuartilar [RIC] 21-33 años). Todos los pacientes requirieron al menos de una sesión de hemodiálisis. La mediana de creatinina sérica a la presentación fue de 4mg/dl (RIC 2.7-5.8mg/dl), con TFGe de 15ml/min/1.73m² (RIC 9-25ml/min/m²) (Tabla 2).

Tras el tratamiento, se pudo retirar la necesidad de terapia de reemplazo renal en 22 pacientes (54%), en un mediana de tiempo de 2 meses (RIC 0-3 meses), mientras que los otros 19 pacientes (46%) requirieron continuar con terapia de reemplazo renal permanentemente desde el episodio de nefritis.

Tabla 1. Características demográficas de la cohorte.

Parámetro	Pacientes incluidos n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
Edad	24 (21-33)	26 (21-35)	24 (19-31)	0.326
Sexo femenino	35 (85)	18 (82)	17 (89)	0.489
Comorbilidades				
SAF	15 (37)	8 (36)	7 (37)	0.974
HAS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
DM2	1 (2)	1 (5)	0 (0)	1.000
Obesidad	1 (2)	1 (5)	0 (0)	1.000
Meses dx LEG	27 (0-86)	6 (0-67)	56 (2-101)	0.092
Meses sx NL	1 (0-3)	1 (0-1)	1 (0-3)	0.429

Abreviaturas. TRR, terapia de reemplazo renal; SAF, síndrome antifosfolípido; HAS, hipertensión arterial sistémica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; LEG, lupus eritematoso generalizado; NL, nefritis lúpica.

La comorbilidad mas frecuente fue el antecedente de síndrome antifosfolípidos en 15 pacientes (37%). La mediana de tiempo con síntomas de nefritis lúpica fue de 1 mes (RIC 0-3). Un total de 13 pacientes (31%) no tenía diagnóstico previo de lupus eritematoso generalizado, por lo que el brote agudo grave de nefritis lúpica representó el debut clínico de la enfermedad, y el diagnóstico de LEG se confirmó por medio de la biopsia renal.

Tabla 2. Características clínicas al ingreso a urgencias por nefritis lúpica grave.

Parámetro	Pacientes incluidos n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
Creatinina basal	1.4 (0.9-1.9)	1.2 (0.9-1.9)	1.5 (1.1-2.1)	0.191
TFGe basal	53 (33-80)	63 (37-87)	48 (31-66)	0.247
<u>Episodio de NL</u>				
Creatinina	4.0 (2.7-5.8)	3.9 (2.6-5.2)	5.2 (2.7-7.0)	0.166
TFGe	15 (9-25)	16 (10-25)	11 (8-25)	0.182
BUN	64 (48-82)	68 (53-82)	54 (46-82)	0.734
Albúmina	2.3 (1.7-2.8)	2.6 (1.7-2.8)	2.3 (1.7-3.0)	0.743
Proteinuria 24h	5.2 (2.0-7.0)	5.2 (1.9-7.0)	4.9 (3.2-6.9)	0.804
IPC 24h		6.4 (3.7-8.7)	5.8 (4.1-8.8)	1.000
Piuria	39 (95)	22 (100)	17 (89)	0.209
Hematuria	41 (100)	22 (100)	19 (100)	-
Hemoglobina	9.2 (7.6-10.0)	9.2 (8.1-10.1)	8.7 (7.4-10.0)	0.592
Leucocitos	7.1 (5.2-10.9)	7.4 (5.2-10.9)	6.9 (4.8-9.2)	0.647
Plaquetas	196 (114-287)	207 (103-326)	187 (118-250)	0.441
Sodio	135 (133-138)	136 (133-139)	135 (133-137)	0.674
Potasio	5.0 (4.4-5.4)	4.8 (4.4-5.4)	5.1 (4.1-5.4)	0.885
Bicarbonato	15.0 (13.0-18.0)	17 (14-21)	14.0 (12.0-16.0)	0.011

Abreviaturas. TRR, terapia de reemplazo renal; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; NL, nefritis lúpica; BUN, nitrógeno ureico en sangre; IPC, índice proteinuria/creatinuria

En cuanto a otras características que se analizaron, la mediana de valores séricos del fragmento C3 del complemento fue de 43 mg/dl (RIC 34-55mg/dl), y C4 de 8 mg/dl (7-13mg/dl), ambos por debajo del límite normal inferior que tiene el laboratorio del Instituto. Así mismo, la mediana de los anticuerpos anti-DNAc fue de 167 UI/mL (RIC 51-506). El volumen urinario al alta fue en promedio 800 ml/día (RIC 368-1240ml), y por ultrasonido renal la media del diámetro mayor renal fue de 118 mm (RIC 108-127mm). Las Tablas 2 y 3 describen todas las características en cuanto a presentación clínica, laboratorios, imagen y marcadores serológicos.

Tabla 3. Perfil inmunológico, volumen urinario y tamaño renal.

Parámetro	Pacientes incluidos n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
Serológicos				
Complemento C3	43 (34-55)	42 (34-51)	43 (29-57)	0.927
Complemento C4	8 (7-13)	7 (7-8)	9 (5-19)	0.429
Ac anti-DNAc	167 (51-506)	168 (52-572)	129 (44-468)	0.958
Volumen urinario	800 (368-1240)	955 (488-1520)	660 (250-1100)	0.169
Diámetro mayor renal	118 (108-127)	118 (108-128)	116 (105-124)	0.666

Abreviaturas.TRR, terapia de reemplazo renal; Ac anti-DNAc, anticuerpos anti-DNA cadena doble

Características histopatológicas

Fueron revisadas las 41 biopsias renales cuyos hallazgos se describen en la Tabla 4. La mediana de glomérulos examinados por biopsia fue de 17 (13-23). Se reportó nefritis lúpica clase IV+V en 31 casos (76%), clase III+V en 9 biopsias (22%) y un caso de nefritis lúpica clase V (2%). Las medias de índice de actividad y cronicidad fueron 8 (RIC 5-13) y 6 (RIC 5-9) puntos respectivamente. Se reportaron esclerosis total y esclerosis global en un 33% (16-68%) y 22% (6-45%) de los glomérulos. La mediana de fibrosis intersticial fue de 40% (23-50%), y de

atrofia tubular 40% (20-50%). En el 41% de los casos (17 biopsias) se reportaron vasos normales, hubo 10 casos con microangiopatía trombótica (24%).

Tabla 4. Hallazgos histológicos de las biopsias renales.

Parámetro	Todos los pacientes n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
<u>Clasificación ISN-RPS</u>				0.315
Clase IV±V	31 (76)	17 (77)	14 (74)	
Clase III±V	9 (22)	4 (18)	5 (26)	
Clase V	1 (2)	1 (5)	0 (0)	
Índice actividad	8 (5-13)	8 (6-12)	7 (5-15)	1.000
Índice cronicidad	6 (5-9)	6 (4-9)	7 (6-10)	0.033
Glomérulos	17 (13-23)	18 (15-24)	16 (10-22)	0.424
Esclerosis total	33 (16-68)	18 (7-60)	54 (29-80)	0.020
Esclerosis global	22 (6-45)	7 (4-34)	30 (15-53)	0.014
Esclerosis segmentaria	11 (0-27)	8 (0-22)	15 (0-29)	0.315
Semilunas fibrosas	4 (0-18)	5 (0-11)	4 (0-20)	0.591
Fibrosis intersticial	40 (23-50)	40 (20-46)	40 (30-50)	0.605
Atrofia tubular	40 (20-50)	40 (19-50)	40 (25-60)	0.436
Proliferación endocapilar	20 (3-52)	22 (3-71)	20 (8-44)	0.723
Proliferación extracapilar	13 (0-22)	14 (3-18)	10 (0-29)	0.712
Necrosis fibrinoide	6 (0-17)	5 (0-12)	13 (0-22)	0.159
Asas alambre	5 (0-20)	2 (0-12)	8 (0-38)	0.302
Trombos hialinos	0 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-1)	0.492
Inflamación intersticial	15 (10-30)	15 (10-23)	20 (15-30)	0.266
<u>Vasos</u>				
normales	17 (41)	10 (45)	7 (37)	0.436
arteriosclerosis	12 (29)	6 (27)	6 (32)	
MAT	10 (24)	6 (27)	4 (21)	0.644
Vasculopatía lúpica	2 (5)*	-	-	
arteritis necrotizante	2 (5)	-	2 (10)	

Abreviaturas. TRR, terapia de reemplazo renal; ISN-RPS, International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society; MAT microangiopatía trombótica

Tratamiento de inducción a la remisión (Tabla 5)

Recibieron bolos de metilprednisolona el 73% (n=16) en el grupo que salió de diálisis, y 63 % (n=12) de quienes continuaron TRR permanentemente. Analizando toda la cohorte, el 54% recibió esquema completo de ciclofosfamida (n=22), y 29% (n=12) recibió mofetil micofenolato por al menos 6 meses. Siete pacientes (17%) iniciaron inducción, pero no la completaron (recibieron <3 meses). Cinco pacientes recibieron plasmaféresis (12%).

Tabla 5. Esquemas de inducción a la remisión que se administraron.

Parámetro	Todos los pacientes n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
Tratamiento				
Bolos m-prednisolona	3 (0-3)	16 (73)	12 (63)	0.737
Pacientes bolos				
Ciclofosfamida	22 (54)	13 (59)	9 (47)	0.343
Micofenolato	12 (29)	7 (32)	5 (26)	
Incompleto <3m	7 (17)	2 (9)	5 (26)	
Ciclofosfamida	3 (7)	0 (0)	3 (16)	
Micofenolato	4 (10)	2 (9)	2 (11)	
Plasmaféresis	5 (12)	4 (18)	1 (5)	0.208

Abreviaturas. m-prednisolona, metilprednisolona

Probabilidad de independencia de diálisis y factores predictores

Un total de 22 pacientes (54%) lograron recuperación de la función renal y se suspendió la necesidad de diálisis. El porcentaje de pacientes que salieron de diálisis fue de 6%, 11% y 34% a 1, 2 y 3 meses respectivamente. Después de 11 meses, en ningún paciente suspender la terapia de reemplazo renal (Gráfica 1).

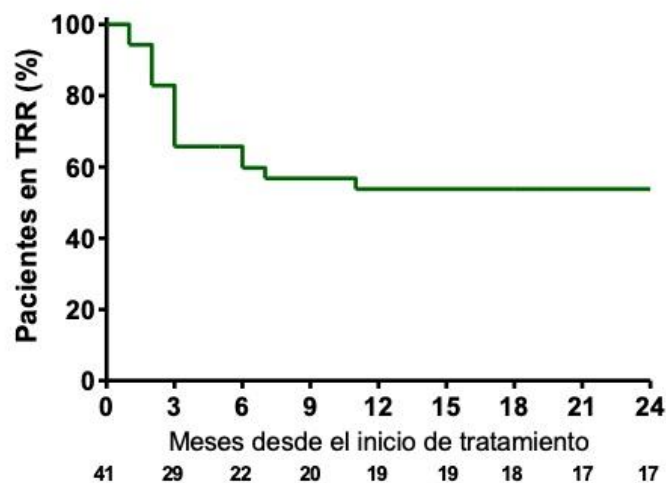
En la Tabla 6 se muestran los resultados de la regresión de Cox para el desenlace de independencia de terapia de reemplazo renal.

Por análisis univariado, los factores asociados con lograr el retiro de hemodiálisis fueron: los niveles de dióxido de carbono soluble (CO_2) medido al ingreso (HR 1.026, IC 95% 1.006-1.047, $p=0.01$) y el porcentaje de glomérulos con esclerosis global (por cada 10% de esclerosis global, HR 0.76, IC 95% 0.6-0.97, $p=0.02$).

En el análisis multivariado, ajustando por edad y sexo, los factores independientes asociados a la salida de diálisis fueron los niveles de CO_2 medido al ingreso (HR 1.022, IC 95% 1.0-1.043, $p=0.04$), y el porcentaje de glomérulos con esclerosis global (por cada 10% de esclerosis global HR 0.79, IC 95% 0.62-1.0, $p=0.05$) (Tabla 6).

Adicionalmente se realizó un análisis de regresión logística buscando variables predictoras de requerimiento de terapia de reemplazo renal a un año. Similarmente, el análisis arrojó que el CO_2 medido al inicio del brote agudo grave de nefritis (OR 0.75, IC 95% 0.59-0.95, $p=0.02$) se asocia al requerimiento de TSR al año.

Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)



Gráfica 1. Recuperación de función renal y abandono de diálisis en toda la cohorte.

Tabla 6. Factores asociados a retiro de terapia de reemplazo renal, regresión de Cox.

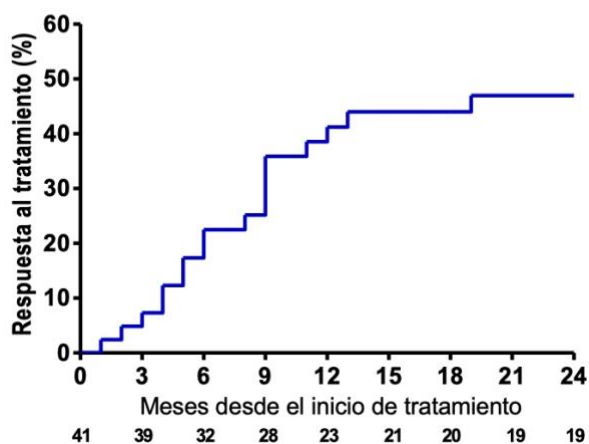
	Univariado		
	HR	IC al 95%	Valor p
Edad	1.028	0.983-1.074	0.226
Sexo femenino	0.602	0.203-1.782	0.359
Meses LEG	0.993	0.985-1.002	0.127
CO2	1.026	1.006-1.047	0.011
TFGe >10ml/min/m²	2.228	0.820-6.054	0.116
Creatinina ingreso	0.812	0.647-1.020	0.074
Proteinuria	0.955	0.831-1.098	0.519
Volumen urinario	1.050	0.978-1.126	0.177
Diámetro mayor renal	1.005	0.978-1.032	0.734
Clase IV (vs III)	7.571	0.877-65.393	0.066
Índice cronicidad	0.883	0.766-1.019	0.088
Esc. Global (x 10%)	0.769	0.609-0.971	0.027
Fibrosis intersticial	0.993	0.971-1.014	0.499
Atrofia tubular	0.990	0.970-1.010	0.990
Presencia de MAT	1.163	0.455-2.973	0.752
Bolos MTPS	1.185	0.502-3.287	0.601
CYP vs MMF	0.994	0.396-2.494	0.989
	Multivariado		
	HR	IC al 95%	Valor p
CO2	1.022	1.000-1.043	0.045
Esc. Global (x 10%)	0.790	0.624-1.000	0.050

Abreviaturas. HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; LEG, lupus eritematoso generalizado; CO2, dióxido de carbono soluble; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; Esc. Global, esclerosis global; MAT, microangiopatía trombótica; MTPS, metilprednisolona.

Respuesta al tratamiento y tasas de remisión

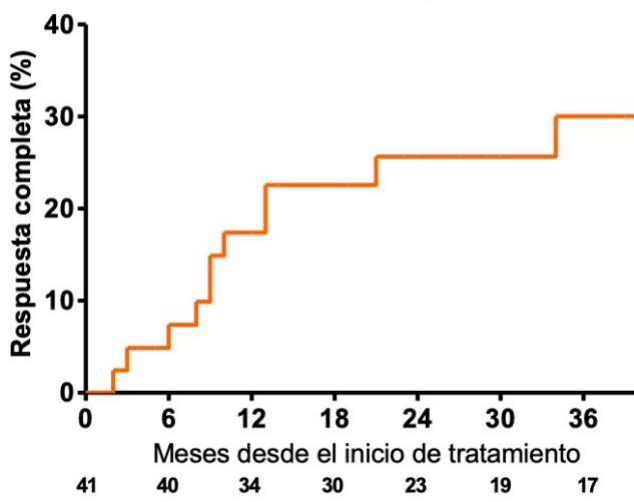
En total 20 pacientes (48%) tuvieron respuesta al tratamiento, sea remisión parcial (n=9, 21%) o completa (n=11, 27%). Las tasas de respuesta al tratamiento fueron de 17%, 41% y 48% a 6, 12 y 24 meses respectivamente (Gráfica 2). Las tasas de remisión completa fueron de 17%, 23% y 27% a 12, 18 y 36 meses respectivamente (Gráfica 3).

Respuesta al Tratamiento (RP o RC)



Gráfica 2. Tasa de respuesta al tratamiento.

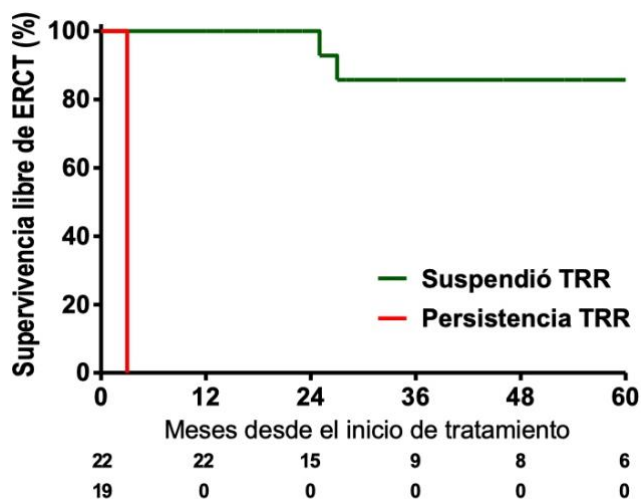
Remisión Completa



Gráfica 3. Tasa de remisión completa.

Progresión a enfermedad renal crónica (ERCT) y recaída

De los 22 pacientes que recuperaron función renal y en quienes se suspendió hemodiálisis luego del brote agudo grave de nefritis lúpica, todos se mantuvieron sin terapia de reemplazo renal a 24 meses. Dos pacientes progresaron a ERCT, uno a los 25 meses del brote agudo grave de nefritis, el otro a los 27 meses (recaída renal con microangiopatía trombótica) (Gráfica 4).



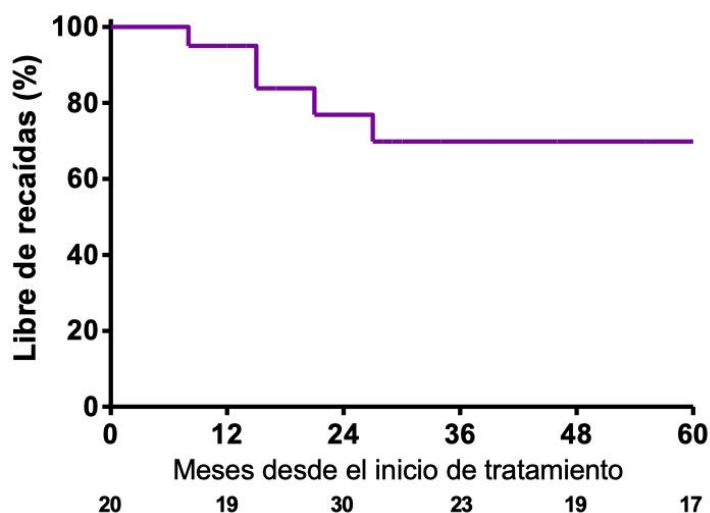
Gráfica 4. Progresión a enfermedad renal crónica terminal.

En la Tabla 7 se muestran los resultados de la regresión de Cox para el desenlace de progresión a enfermedad renal crónica terminal. Por análisis univariado, los factores asociados a progresión a enfermedad renal crónica terminal fueron el porcentaje de esclerosis global (HR 1.18 por cada 10%, $p=0.06$), y lograr una respuesta a tratamiento (HR 0.094, $p=0.002$). El análisis multivariado arrojó que los factores independientes asociados a progresión a enfermedad renal crónica terminal fueron el porcentaje de glomérulos con esclerosis global (por cada 10% de esclerosis global HR 1.19, IC 95% 1.0-1.043, $p=0.05$), y el tener respuesta al tratamiento (HR 0.09, IC 95% 0.019-0.47, $p=0.004$) (Tabla 7).

Tabla 7. Factores de riesgo para progresión a enfermedad renal crónica terminal, regresión de Cox.

	Univariado		
	HR	IC al 95%	Valor p
Edad	0.977	0.924-1.033	0.411
Sexo femenino	1.542	0.358-6.631	0.561
Meses LEG	1.004	0.997-1.010	0.285
Meses LN	1.021	0.878-1.189	0.784
CO2	0.908	0.803-1.027	0.126
TFGe>10ml/min/m²	0.529	0.223-1.253	0.148
Creatinina ingreso	1.204	0.960-1.510	0.108
TFGe basal	0.991	0.975-1.007	0.274
Proteinuria	1.036	0.911-1.178	0.590
Vol.urinario	0.965	0.891-1.045	0.381
Tamaño renal	0.997	0.966-1.029	0.865
Clase IV (vs III)	1.067	0.397-2.914	0.899
Índice cronicidad	1.130	0.949-1.347	0.170
Esclerosis global (x cada 10%)	1.181	0.991-1.407	0.063
Fibrosis intersticial	1.005	0.984-1.027	0.617
Atrofia tubular	1.006	0.986-1.026	0.577
Presencia de MAT	0.737	0.248-2.192	0.584
Bolos MTPS	0.920	0.371-2.280	0.858
CYP vs MMF	1.164	0.404-3.352	0.779
Respuesta tratamiento	0.094	0.021-0.428	0.002
	Multivariado		
	HR	IC al 95%	Valor p
Esc. Global (x cada 10%)	1.199	1.000-1.438	0.050
Respuesta tratamiento	0.094	0.019-0.474	0.004

En aquellos pacientes con al menos respuesta parcial al tratamiento (n=20), a lo largo del seguimiento se identificaron 6 pacientes (30%) que tuvieron recaídas renales. Las tasas de recaída fueron de 5%, 23% y 30% a los 12, 24 y 36 meses (Gráfica 5).



Gráfica 5. Recaídas renales en pacientes con respuesta al tratamiento

Infecciones asociadas al tratamiento de inducción.

Se registraron 26 pacientes (63%) que tuvieron al menos un efecto adverso. En 25 pacientes (61%) tuvieron infecciones, 11 eventos (50%) en el grupo de quienes se logró retirar terapia de reemplazo renal, y 14 (74%) en el grupo de pacientes que permanecieron en TSR (p=0.06). De toda la cohorte, diecisiete pacientes (41%) tuvieron infecciones que requirieron hospitalización, sin diferencias entre ambos grupos. En la tabla 8 se muestran los datos que describen las complicaciones infecciosas. La infección más frecuente fue neumonía (13 eventos, 32%), tres en el grupo de quienes se suspendió diálisis y 10 en el grupo que quedó dependiente de TRR (14 vs 53%). La incidencia de infecciones asociadas a acceso para hemodiálisis fue de 10% (4 pacientes), un evento en el grupo de quienes se

suspendió diálisis (5%), tres en el grupo de quienes quedaron dependientes de TSR (16%) (Tabla 8).

Tabla 8. Eventos adversos e infecciones asociadas al tratamiento de inducción.

Parámetro	Todos los pacientes n=41	Salieron de TRR n=22	No salieron de TRR n=19	Valor p
Efectos adversos	26 (63)	12 (55)	14 (74)	0.436
Infecciones	25 (61)	11 (50)	14 (74)	0.067
Infecciones con hospitalización	17 (41)	9 (41)	8 (42)	0.938
Tipo de infección				
ninguna	16 (39)	11 (50)	5 (26)	
neumonía	13 (32)	3 (14)	10 (53)	
IVU	3 (7)	2 (9)	1 (5)	
Herpes zoster	2 (5)	2 (9)	-	
Acceso HD	4 (10)	1 (5)	3 (16)	
Tejidos blandos	1 (2)	1 (5)	-	
Absceso en bazo	1 (2)	1 (5)	-	
FOD	1 (2)	1 (5)	-	

Abreviaturas. TRR, terapia de reemplazo renal; IVU, infección de vía urinaria; HD, hemodiálisis; FOD, fiebre de origen desconocido

7. DISCUSIÓN

Esta cohorte presenta el análisis de pacientes con diagnóstico de lupus, que tenían una función renal estable y se presentaron con un brote agudo grave de nefritis lúpica requiriendo al menos una sesión de hemodiálisis, y que iniciaron tratamiento de inducción. En más de la mitad de los pacientes fue posible suspender la necesidad de terapia de reemplazo renal. De aquellos pacientes que recuperaron función renal y se logró retirar la hemodiálisis, más del 60% lo hizo en los primeros tres meses, y en ningún paciente se logró suspender diálisis después de los once meses.

En la búsqueda de predictores de independencia de diálisis no se encontró asociación con variables que *a priori* podrían tener cierto valor, como la creatinina al ingreso, el volumen urinario, el tamaño renal, o, en cuanto a los hallazgos histológicos, el índice de cronicidad, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Una explicación podría ser la dificultad que representa para el patólogo evaluar estos hallazgos en un contexto de una inflamación intersticial muy intensa¹³. Por otro lado, es posible que a pesar de que la atrofia tubular y fibrosis no sean tan elevadas (mediana de 40% en ambos grupos), este parámetro no sea el mejor predictor, y el pronóstico pudiera depender más de la esclerosis glomerular global o de la recuperación de la inflamación intersticial^{13,14}.

El CO₂ al ingreso pareciera tener un discreto papel predictor, a menor CO₂ a la presentación clínica, menor probabilidad de recuperación, lo que traduciría acidosis metabólica más grave. No hubo más datos sugerentes de disfunción tubular que tuvieran poder predictor (hiperkalemia, TFGe). El número de biopsias con hallazgo de microangiopatía trombótica fue bajo, por lo que este hallazgo no pudo asociarse a ningún desenlace.

El tipo de inducción que recibieron los pacientes no se asoció a un mejor desenlace, incluso llama la atención que en una cohorte que se presentó con nefritis lúpica grave, con deterioro grave y rápido de la función renal, casi el 30% recibieron inducción con micofenolato, y esto no se asoció a un peor desenlace (más del 50% de quienes recibieron inducción completa con micofenolato, abandonaron hemodiálisis). El número de pacientes que recibió plasmaféresis no permitió percibir una diferencia clara en algún desenlace.

Las tasas de respuesta al tratamiento y sobre todo la tasa de remisión completa (27% a 36 meses) resultaron por debajo de lo reportado (hasta 48% en algunas cohortes)¹², hallazgo que seguramente se explica por la gravedad y el deterioro tan importante de la tasa de filtrado glomerular de nuestra cohorte. En un estudio clínico multicéntrico, que comparó micofenolato contra ciclofosfamida IV para inducción de nefritis lúpica proliferativa¹⁵, observaron una tasa de respuesta al tratamiento (remisión completa o remisión parcial) de 8.6% en el grupo de micofenolato y 8.1% en el grupo de ciclofosfamida a 6 meses. Los pacientes de esa cohorte (n=370) tenían una edad similar a nuestro grupo, el 35% eran hispanos, y con una creatinina promedio 1.14 mg/dL. En este estudio reportan 32 pacientes (<10%) con TFGe <30 ml/min/1.73 m², con tasa de respuesta de 16.7% en el grupo de micofenolato y 20% en el grupo de ciclofosfamida.

Buscando variables capaces de predecir progresión a enfermedad renal crónica terminal, es importante señalar que aquellos que salieron de hemodiálisis (recordando que en promedio esto sucedió a los 3 meses, y nunca luego de 11 meses), se mantuvieron fuera de diálisis por lo menos durante dos años. En el análisis multivariado nuevamente la esclerosis global resaltó como factor predictor

de progresión a enfermedad renal crónica, y la respuesta al tratamiento también se encontró con un poder predictor importante.

Al analizar las complicaciones infecciosas, los números absolutos nos presentan de entrada una tasa de infecciones considerables (41% infecciones que requirieron hospitalización, tomando toda la cohorte), y además diferencias entre los grupos. Mayores infecciones en pacientes que no salieron de terapia de reemplazo renal (74% vs 50%), mayor número de neumonías (53% vs 14%), y más infecciones de acceso intravascular (16% vs 5%). A pesar de que ninguna de estas comparaciones encontró diferencias estadísticamente significativas, sí son hallazgos que sugieren un riesgo aumentado de efectos adversos en pacientes que no lograron salir de diálisis. En el estudio clínico mencionado previamente¹⁵, la tasa de infecciones fue notable, reportaron 68% en el grupo que recibió micofenolato y 61% en el grupo que recibió ciclofosfamida IV.

Podemos detectar principalmente dos limitaciones del estudio: al excluir pacientes que no hayan recibido tratamiento de inducción a la remisión, seguramente eliminamos pacientes con hallazgos de cronicidad muy avanzada y en quienes se decidió no dar inmunosupresión, lo cual sesga seguramente algunos desenlaces. Por otro lado la cantidad de pacientes incluidos probablemente haya sido baja y esto haya influido en que no estemos detectando algunas diferencias significativas.

A pesar de lo anterior, los datos de este estudio que confirman lo complejo que representa el problema al que se enfrenta el nefrólogo en el paciente con nefritis lúpica grave, y con deterioro grave de la función renal. En este estudio el corte de tres meses se perfiló como ese punto de no retorno en donde empiezan a bajar las probabilidades de que el tratamiento de inducción beneficie al paciente para salir de hemodiálisis, y aumente el riesgo de infecciones graves.

8. CONCLUSIONES

En pacientes con nefritis lúpica grave, que requieran apoyo con hemodiálisis, podríamos esperar que poco más del 50% abandone terapia de sustitución renal durante el primer año tras iniciar tratamiento de inducción. En este grupo de pacientes las tasas de respuesta al tratamiento y de remisión completa son menores comparándolos con pacientes que no se presentaron con un deterioro tan grave de la función renal.

Es importante resaltar que la mayoría de los pacientes que salieron de terapia de reemplazo renal lo hicieron en los primeros tres meses, y que la tasa de infecciones que se observó fue considerable. Factores como el CO2 al ingreso, el porcentaje de esclerosis global y el presentar respuesta al tratamiento son factores que pueden orientar las probabilidades de un paciente para salir de diálisis, sin embargo, analizar un mayor número de pacientes podría arrojar resultados distintos y encontrar nuevos factores de riesgo.

9. REFERENCIAS

1. Bertias GK, Boumpas DT. Connective tissue diseases: Lupus nephritis-winning a few battles but not the war. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 441–442 (2011)
2. Fiehn C. Early diagnosis and treatment in lupus nephritis: how we can influence the risk for terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33;1464-1466
3. O'Shaughnessy MM et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Apr 1;33(4):661-669.

4. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):2154-60.
5. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci.* 2013 Oct;346(4):319-23.
6. Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus* (2012) 21, 1208–1213
7. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1993 Jan;21(1):2-8.
8. Faurschou M, et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1563-9.
9. Lim CC et al. Severe infections in patients with lupus nephritis treated with immunosuppressants: A retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2017 Jun;22(6):478-484.
10. Altieri P. et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:2-9.
11. Levey SA, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
12. Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248-57.
13. Farris AB and Colvin RB. Renal Interstitial Fibrosis: Mechanisms and Evaluation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 May; 21(3): 289–300.
14. Cosio et al. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant.* 2005 Oct;5(10):2464-72.
15. Appel et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1103-12.