

Desenlaces clínicos en nefritis lúpica. Reporte de una serie de casos del Hospital Militar Central de Bogotá.

John Alejandro Camargo ¹, Jorge Armando Pulido ¹, Juan Guillermo Vargas ^{1,2},
Roberto D Achiardi ², Jorge Enrique Echeverri ^{1,2}

¹ Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

² Servicio de nefrología RTS – Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Resumen

La presente serie retrospectiva de casos, pretende describir las características y desenlaces clínicos de los pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá, con nefritis lúpica proliferativa. Es frecuente encontrar al momento del diagnóstico proteinuria, 37% de ellas en rango nefrótico y alteraciones en el uroanálisis. Describimos los resultados de las principales variables hematológicas e inmunológicas. No encontramos diferencias entre los tipos de inducción ni en los desenlaces como: porcentaje de remisión, disminución de creatinina y reducción de proteinuria.

Palabras clave: nefritis lúpica, inmunosupresión.

Clinical Outcomes in Lupus Nephritis. Report of a series of cases in the Central Military Hospital in Bogotá.

Abstract

This retrospective case series aims to describe the characteristics and clinical outcomes of patients in the Central Military Hospital in Bogotá, with proliferative lupus nephritis. It is commonly found at the time of diagnosis proteinuria, 37% of them in the nephrotic range, and changes in the urinalysis. We describe the results of the main hematological and immunological variables. We found no differences between the types of induction and outcomes such as the rate of remission, decreased creatinine and proteinuria reduction.

Keywords: lupus nephritis, immunosuppression.

Introducción

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más severas del lupus eritematoso sistémico (LES) y se presenta entre el 30-50% de los pacientes¹. Sus manifestaciones clínicas dependen del grado de compromiso a nivel renal, describiéndose proteinuria en 90%, hematuria en 80% y

deterioro de la función renal entre 40 y 80% de los casos. Existe correlación clínica con la clase histopatológica, considerándose las clases III, IV y V de alta actividad serológica. Se reconoció en NL la clase IV como la de mayor actividad y peor pronóstico, la cual se presenta entre el 35 y el 60% de las biopsias renales. Se describen en la literatura distintos esquemas de inducción con diferentes desenlaces.

En los casos de tratamiento con ciclofosfamida, el esquema NIH reporta remisión de 85% y el Euro-lupus remisión del 71%^{2,3}. La inducción con micofenolato mofetil reporta remisión del 56.2%⁴. No hay consenso sobre la superioridad de un esquema de inducción sobre otro al evaluar la población en Latinoamérica⁵. Consideramos conveniente identificar la severidad de la NL y los desenlaces con las diferentes terapias de inducción, en los pacientes atendidos en nuestra institución.

Objetivos e hipótesis

Describir las características y desenlaces clínicos de los pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá, con diagnóstico de nefritis lúpica.

Diseño

Estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá, que consultaron los servicios de nefrología y reumatología, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 1 de enero de 2014, y que cumplieron con la definición y criterios clínico patológicos de NL de acuerdo con los criterios de la Guía de Práctica Clínica de Glomerulonefritis KDI-GOISN/RPS¹.

La sospecha diagnóstica se confirmó mediante patología renal. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico no confirmado de la enfermedad. Se recolectó información demográfica, clínica y de laboratorio, mediante la revisión de las historias clínicas. Para

este estudio no se requirió consentimiento informado por escrito, por tratarse de una investigación sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993. El estudio cumplió con los principios básicos de investigación proclamados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Los datos fueron almacenados y analizados en el programa SPSS versión 18. Las variables cuantitativas se describen mediante medidas de tendencia central y las cualitativas como frecuencias relativas.

Resultados

Durante el período descrito se confirmó el diagnóstico de NL en 21 pacientes, de los cuales 2 no cumplieron con los criterios de inclusión al no completar el seguimiento, uno presentaba NL clase I y 2 no tenían disponible el reporte de patología renal. La población del estudio está constituida por 19 pacientes: 11 mujeres (57.1%), con una edad promedio de 34.87 años (18 – 67 años) y el 100% de los pacientes eran mestizos. El tiempo promedio de seguimiento fue de 95.14 meses (3 – 152 meses) (Tabla 1).

La proporción de síntomas no renales encontrados, según la escala de BILAG⁶, al momento del diagnóstico fue: generales 25%; cardiorespiratorios 31%; gastrointestinales 0%; hematológicos 13%; mucocutáneos 44%; musculoesqueléticos 38% y neurológicos 0%. En 2 pacientes se presentaron únicamente síntomas no renales de LES. La distribución por tipo de NL (de acuerdo con los criterios ISN/RPS) fue: clase I: 1 paciente, clase II: 3 pacientes, clase III: 5 pacientes, clase IV: 8 pacientes, no disponible (ND): 2 pacientes.

Con respecto a las variables basales de laboratorio, la creatinina promedio fue de 1.15 mg/dL (0.51-4.99 mg/dL), la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) (CKD-EPI) promedio fue de 93.39 ml/min/1.73 m² (10.97-148.09 ml/min/1.73 m²) y el BUN promedio fue de 18.71 mg/dL (7.5-45.5 mg / dL) (Tabla 2).

En el parcial de orina basal se encontró que la densidad urinaria promedio fue de 1.018 (1.009-1.031), pH promedio fue de 5.8 (5-6.5), proteinuria en el 79%, hematuria en el 84% y leucocituria en el 37%

Tabla 1

Características del grupo con nefritis lúpica y esquemas de inducción

Número	Género	Edad	Clase	Síntomas no renales	Fecha de ingreso	Inducción	Mantenimiento
1	F	36	ND	MC,ME	22/04/10	MF-P: Remisión parcial con recaída NIH (03-13, 04-13, 05-13, 07-13, 08-13, 11-13): No respuesta	MF,P
2	M	26	III	ME	10/01/13 23/02/10	P - H: Remisión completa	P,H
3	M	33	IV	MC,G		MF-P: Remisión parcial con recaída NIH (07-12, 08-12, 09-12, 10-12, 11-12, 12-12): Remisión parcial con recaída R (12-13): Remisión parcial	MF,P,H
4	M	40	III	MC,ME	03/02/09	MF-P-H: Remisión parcial con recaída Euro-lupus 2012 (09-07, 24-07, 14-08, 29-08, 12-09, 27-09): Remisión completa	AZ,D,H
5	F	25	IV	CR, H	01/03/11	MF-P: Remisión completa	-
6	F	55	IV	-	22/09/09	AZ-D-H: Remisión completa	AZ,D,H
7	F	67	II	-	24/03/09	AZ-P-H: Remisión completa	H
8	F	27	I	CR	04/08/12	AZ-D-H: Remisión completa	D,H
9	F	29	III	MC	10/11/13	NIH (11-13, 12-13, 01-14, 02-14): Pendiente 2 dosis	
10	M	34	II	MC,ME	18/12/13	IECA y ARA II	
11	F	28	IV	CR,MC	29/10/12	NIH (11-12, 12-12, 01-13, 02-13, 03-13, 04-13): Remisión completa AZ,D,H	
12	F	31	ND	MC,CR,H	05/07/11	MF-P-H: Remisión completa	MF,P,H
13	M	24	III	ME	25/02/09	Euro-lupus (9 dosis en 2009): Remisión parcial con recaída R (01-11): Remisión parcial con recaída NIH (02-13, 03-13, 04-13, 05-13, 06-13, 07-13): Remisión parcial con recaída	MF,P,H
14	F	44	IV	ME	28/01/09	MF-D-H: Remisión completa	MF,D
15	M	30	II	G	06/05/12	MF-P: Remisión parcial con recaída NIH (09-13, 10-13, 11-13, 12-13, 01-14, 02-14): Remisión parcial	MF,P,H
16	F	43	III	ME	16/03/09	AZ - H: Remisión completa	AZ,H
17	M	18	IV	G, CR	18/12/12	NIH (02-13, 03-13, 04-13, 05-13, 06-13, 06-13): Remisión completa	MF,D,H
18	F	35	IV	MC,CR	30/05/12	Euro-lupus 2012 (18-08, 03-09, 13-09, 28-09, 12-10, 29-10): Remisión parcial con recaída MF-D-H: Remisión parcial	MF,D,H
19	M	23	IV	G,MC	25/11/10	MF-D-H: Remisión parcial	MF,D,H

G: Generales, MC: Mucocutáneos, ME: Musculoesqueléticos, CR: Cardiorespiratorios, H: Hematológicos. MF: Micofenolato Mofetilo, P: Prednisona, H: Hidroxicloroquina, AZ: Azatioprina, D: Deflazacort, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina.

de las muestras. La proteinuria basal promedio fue de 2480 mg/24horas (91-6640 mg/24horas). Los pacientes con proteinuria en rango nefrótico corresponden a 37% de la población (Tabla 2).

La proporción de anticuerpos antiDNA positivos fue de 64% y de hipocomplementemia C3 de 71% y C4 de 57%.

El valor promedio de leucocitos fue de 8500/mm³, de hemoglobina fue 13.1 g/dL y de plaquetas 263362/mm³.

Al término del seguimiento se encontró que la creatinina promedio fue de 1.00 mg/dL (0.5-2.59 mg/dL) y la tasa de FGe (CKD-EPI) promedio de 91.86 ml/min/1.73 m² (20.05-116.03 ml/min/1.73 m²). En el 13% ($\sigma = 3.33$) de la población se presentó deterioro en la tasa de FGe. La proteinuria promedio fue de 1470 mg/24horas (51.5-1955 mg/24 horas) con disminución de la proteinuria en el 75% ($\sigma = 3843$) de la población analizada.

14 pacientes (87.5%) lograron algún tipo de remisión a los 6 meses, de los cuales 8 pacientes (50%)

lograron remisión completa y 6 (37.5%) remisión parcial. Entre los pacientes con remisión completa no se encontró recaída durante el seguimiento (mediana 70 meses). En 5 pacientes con remisión parcial se encontró evidencia de recaída durante el seguimiento (mediana 120 meses). No se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con ciclofosfamida y con micofenolato mofetil. Entre los pacientes con NL proliferativa, el 41.6% tuvo inducción con esquema NIH, el 25% con esquema Euro-lupus y en el 5.5% de los pacientes se realizó la inducción con micofenolato mofetil y prednisolona (Tabla 1). No se encontró asociación entre el uso del esquema NIH y la respuesta clínica total o parcial ($p=0.09$). No se encontró asociación entre el esquema NIH y la disminución en proteinuria ($p=0.2$). No se presentó asociación entre la utilización de micofenolato mofetil y la respuesta clínica total o parcial ($p=0.14$).

Discusión

La nefritis lúpica (NL) fue reconocida, por primera vez, por Sir William Osler (1895) como parte del

Tabla 2

Características clínicas de la población con nefritis lúpica.

Característica	Media	Desviación Estandar	Media	Error Estandar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	34,9	12,7	32,0	3,2	18	67,0
SEXO	7 Hombres (43%) y 9 Mujeres (57%)					
Creatinina (mg/dl)	1,2	1,1	0,9	0,3	0,5	5,0
TFG (ml/min/1.73m ²)	93,4	39,4	101,7	9,8	11,0	148,1
BUN (mg/dl)	18,7	10,2	18,5	2,6	7,5	45,5
Leucocitos	8606,9	4418,8	7105,0	1104,7	4690,0	21790,0
Hemoglobina (g/dl)	13,2	1,8	13,4	0,5	10,0	17,1
Plaquetas	265688	68913	257000	17228	83000	363000
Densidad urinaria	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	1,0
pH urinario	5,8	0,6	6,0	0,2	5,0	6,5
Hematuria (N /campo)	17,6	24,5	12,0	6,1	0,0	100,0
Proteinuria 24 h (mg)	2205,9	1845,3	1745,0	461,3	91,0	6640,0
C3 (mg/dl)	64,6	33,5	51,8	9,0	15,0	133,0
C4 (mg/dl)	11,5	8,6	9,0	2,3	1,7	24,1

Distribución de las variables clínicas de la población analizada. TFG: Tasa de filtración glomerular estimada por fórmula MDRD4. BUN: Nitrógeno ureico. C3: Complemento C3, C4: Complemento C4.

LES, pero fue sólo a partir de 1940 cuando se conoció ampliamente su fisiopatología. Desde entonces ha existido un cambio en la historia natural del compromiso renal por LES. El pronóstico a largo plazo se modificó favorablemente gracias al uso de los corticoides introducidos en la década de los 60 y, posteriormente, a los agentes citostáticos y citotóxicos que disminuyen la actividad de la enfermedad.

El pronóstico y respuesta al tratamiento dependen del patrón inicial histológico, teniendo mejor pronóstico las lesiones limitadas al mesangio (Tipo I y II) y de peor pronóstico las variantes proliferativas (Tipo III y IV). Altos índices de cronicidad limitan la respuesta terapéutica mientras que los criterios de actividad son marcadores de progresión inflamatoria y demandan inicio de esquema terapéutico prontamente. El comportamiento rápidamente progresivo definido como la pérdida de más del 50% de la función renal en un periodo menor a 3 meses o la presencia de más del 50% de crecetes en la biopsia renal, es otro de los marcadores de progresión crítica de la enfermedad y demanda una acción rápida y oportuna^{7,8}.

La respuesta a la terapia en los pacientes intervenidos oportunamente no siempre es inmediata, en los primeros meses de inducción la tasa de remisión parcial es de alrededor del 80%, evidenciándose disminución de la proteinuria y estabilización de los azoados. Razón por la cual las terapias de mantenimiento deben sostenerse por periodos superiores a 1 año luego de alcanzar la remisión⁹.

En la actualidad, se define como remisión completa a los pacientes que reducen la proteinuria a <0.3 g/d o relación proteinuria creatinina Pru/CrS: <0.2 , hematuria <10 xc, enfermedad extrarrenal inactiva y normalización de pruebas serológicas. Se considera remisión parcial si la proteinuria disminuye por debajo de 1 g/día¹⁰.

Desde la introducción de los esteroides por Polak en 1964, hasta la inmunosupresión moderna se ha mejorado la supervivencia global y el periodo libre de diálisis de los pacientes con NL. En la actualidad la terapia inicial de la NL está basada en los hallazgos de la biopsia renal, encontrándose entre los factores predictores de buen pronóstico, a largo plazo, la proteinuria <1 g / 24 horas y la disminución de la

creatinina sérica. La remisión en los primeros 6 meses se asocia con mayor sobrevida libre de diálisis y menor exposición a inmunosupresores^{11,12}.

En nuestros pacientes, el 75% presentó disminución de proteinuria y el 87.5% alcanzó algún tipo de remisión. Es relevante tener en cuenta que en el 37% de los pacientes se encontró proteinuria en rango nefrótico, cuando claramente es fundamental el inicio de la terapia de modo temprano.

Desde la década de los 80 los pulsos de ciclofosfamida asociados a esteroides mostraron mejoría de sobrevida renal y remisión de la enfermedad, convirtiéndose en el tratamiento estándar. Los buenos resultados de los esquemas combinados y dosis bajas de inmunosupresores se han traducido en una menor toxicidad derivada de la terapia; por lo cual en el presente siglo se introdujo como parte de las herramientas terapéuticas el micofenolato, agente con menores efectos colaterales y respaldado en los estudios de Chan, Ginzler, Contreras, el ALMS (Aspreva Lupus Management Study) y 2 metaanálisis del 2007, mostrando no ser inferior a los esquemas basados en ciclofosfamida y en algunos de estos experimentos los resultados clínicos fueron levemente superiores¹³⁻²⁰. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la respuesta a los diferentes esquemas de inducción (ciclofosfamida o micofenolato) con respecto a los tipos histológicos estudiados, tipo de remisión alcanzada, ni otros desenlaces, este hallazgo es concordante con los resultados de los estudios previamente mencionados.

Conclusiones

Entre los pacientes con nefritis lúpica proliferativa del Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia, se encuentran similares porcentajes de remisión y recaídas a lo descrito en la población general. No encontramos diferencia con respecto al porcentaje de remisión, disminución de creatinina y proteinuria cuando comparamos los esquemas de inducción basados en ciclofosfamida con micofenolato.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Kdigo Clinical Practice Guideline For glomerulonephritis. Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney International Supplements* 2012;2:221–232.
2. Gourley M, Austin H, Scott D, et al. Methylprednisolone and Cyclophosphamide, alone or in combination in patients with Lupus Nephritis. *Ann InternMed* 1996;125:549-557.
3. Hossiau FA, Vasconcelos C, DCruz D, et al. Immuno suppressive therapy in lupus nephritis: The EuroLupus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.
4. Isenberg D, Appel G, Contreras. Et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment. *Rheumatology* 2010;49:128–140.
5. Anaya J, Cañas C, Mantilla R. Lupus nephritis in Colombians, contrasts an comparison with other population. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2011;40:199–207.
6. Ramsey-Goldman R, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus Measures *Arthritis & Rheumatism* 2003; 49 (5S): S225–S233.
7. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:39–44.
8. Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, et al. Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients. *ReumatolClin.* 2014;10(3):147-51.
9. Clark W, Sontrop J. What have we learned about optimal induction therapy for lupus nephritis (III through V) form Randomized controlled trials? *Clin J Am SocNephrol* 2008;3:895-898.
10. Bertsias G, Ioannidis J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
11. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(2):94-101.
12. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(11):890-5.
13. Chan T, Eung F, et al. Efficacy of mycophenolatemofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med* 2000;343:1156-62.
14. Chan T, Tse K. Long term study of mycophenatemofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am SocNephrol* 2005;16:1076-1084.
15. Ginzler E, Dooley M, et al. MycophenolateMofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
16. Contreras G, Pardo V, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
17. Sinclair A, Appel G, et al. Mycophenolatemofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007;16:972–980.
18. ONG L, HOOI L, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolatemofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrol* 2005;10:504–510.
19. Walsh M, James M, et al. MycophenolateMofetil for Induction Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am SocNephrol* 2007;2:968-975.
20. Zhu B, Chen N. Mycophenolatemofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933–1942.