

# FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES ADULTOS BIOPSIADOS EN LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA (ATLÁNTICO-COLOMBIA) DURANTE EL PERÍODO 2008-2014

## PREDICTORS OF RESPONSE TO TREATMENT OF NEPHRITIS ADULTS IN LUPUS PATIENTS BIOPSIED CLINIC COAST BARRANQUILLA (ATLÁNTICO, COLOMBIA) OVER THE PERIOD 2008-2014

*Orlando Bonett García<sup>1</sup>, Raúl Lubo Algarín<sup>2</sup>, Luz Marina Silvera Fonseca<sup>3</sup>, Gustavo Aroca Martínez<sup>4</sup>*

### RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar el comportamiento de factores predictores de respuesta a tratamiento de nefritis lúpica en pacientes adultos biopsiados en la Clínica de la Costa en el periodo 2008-2014.

**Material y Métodos:** Se analizó una cohorte retrospectiva de 57 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica (NL) confirmada por biopsia, clasificada según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003. Se correlacionaron variables clínicas y de laboratorio con potencial valor predictivo de respuesta terapéutica a los 12 y 24 meses.

**Resultados:** La población de estudio está constituida por 57 pacientes mujeres (91 %) y hombres (9 %), con una edad promedio de 34,5 años  $\pm$ 17,6. Del total de pacientes 17 (29,8 %) lograron remisión parcial o completa a los 12 meses (8,8 % completa y 22,8 % parcial). A los 24 meses el 62,3 % de los pacientes alcanzó respuesta (parcial o completa). El 84 % de los pacientes con LES presentó compromiso renal en los primeros cinco años; las clases histológicas encontradas fueron: IV (68,7 %), III (19,2 %), II (8,7 %) y V (3,5 %). En el análisis multivariado se asoció a falla terapéutica la creatinina basal mayor de 1,2 mg/dl ( $p = 0,008975$ ), proteinuria en rango nefrótico ( $p=0,007$ ) y la forma proliferativa de NL clase IV ( $p=0,05$ ).

**Conclusión:** La proteinuria en rango nefrótico, la nefritis lúpica clase IV y la creatinina mayor de 1,2 mg/dl al diagnóstico se asociaron a falla terapéutica a 12 y 24 meses.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, Nefritis lúpica, Tratamiento, Factores predictores.

### ABSTRACT

**Objective:** To characterize the behavior of predictors of response to treatment of lupus nephritis in adult patients biopsied at the Clínica de la Costa in the period 2008-2014.

**Material and Methods:** A retrospective cohort of 57 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis (LN) confirmed by biopsy, classified according to the International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN / RPS) 2003 were analyzed variables were correlated Clinical and laboratory potential predictive value of therapeutic response at 12 and 24 months.

**Results:** The study population consists of 57 female patients (91%) and men (9%), with an average age of 17.6  $\pm$  34.5 years. Of the patients 17 (29.8%) achieved partial or complete at 12 months (8.8% complete and 22.8% partial) remission. At 24 months, 62.3% of patients achieved response (partial or complete). 84% of SLE patients had renal involvement in the first five years; histological type found were: IV (68.7%), III (19.2%), II (8.7%) and V (3.5%). In the multivariate analysis associated with treatment failure baseline creatinine greater than 1.2 mg / dl ( $p = 0.008975$ ), nephrotic range proteinuria ( $p = 0.007$ ) and proliferative form of NL class IV ( $p = 0.05$ ).

**Conclusion:** nephrotic-range proteinuria, lupus nephritis class IV and creatinine greater than 1.2 mg /dl at diagnosis were associated with treatment failure at 12 and 24 months.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Lupus nephritis, Treatment, Predictors factors.

**Recibido:** Junio 12 de 2015

**Aceptado:** Agosto 4 de 2015

1. MD, Universidad Libre de Colombia (Barranquilla, Colombia). bonetton77@hotmail.com
2. MD, Clínica de la Costa (Barranquilla, Colombia).
3. TG., Mag. Edu. Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia).
4. MD., Esp. Med. Int., Sub-Esp. Nefrología., PhD Stund. Universidad Libre de Colombia (Barranquilla, Colombia), Clínica de la Costa (Barranquilla, Colombia), Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia).

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, que puede afectar un órgano o ser multisistémica, causada por una respuesta autoinmune aberrante, cuya prevalencia varía con la edad, el sexo y la raza (1). Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, entre los 29 y 32 años, particularmente las de origen mestizo y afrocaribeño. En el 60 % a 70 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico desarrollan compromiso renal siendo una importante causa de morbilidad. De hecho, a los 10 años del diagnóstico, un 5 a 10 % de los pacientes ha fallecido y otro 10 a 25 % desarrolla insuficiencia renal permanente (2).

Existen pacientes que, pese a un diagnóstico y tratamiento adecuado no alcanzan la respuesta esperada, diversos factores se han asociado a un pronóstico renal adverso en pacientes con lupus eritematoso sistémico; la mayoría de los estudios retrospectivos europeos encuentran mayor mortalidad en varones, según Bernatsky y cols (3) se explicaría por su menor longevidad. Por otra parte, Ward en 2001, describe cómo la población de origen afrocaribeño se asocia a peores desenlaces, atribuido más a las condiciones socio-sanitarias (cobertura sanitaria parcial para esta etnia) que a su raza (4).

Se han realizado estudios de cohorte retrospectiva en pacientes con nefritis lúpica identificando como predictores de no respuesta al tratamiento: una depuración de creatinina  $< 30$  ml/min basal (OR = 3,82; IC = 95 %, 1,28-11,43;  $p = 0,02$ ) y el retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor mayor a 3 meses (OR = 5,36; IC = 95 %, 1,36-21,14;  $p = 0,02$ ). Por otra parte, se asociaron a mayor probabilidad de respuesta terapéutica la edad mayor a 25

años (OR = 0,22; IC = 95 %, 0,10-0,48;  $p = 0,0001$ ), la NL proliferativa (OR = 0,28; IC = 95 %, 0,09-0,83;  $p = 0,02$ ) y el C3 bajo (OR = 0,34; IC = 95 %, 0,12-0,99;  $p = 0,05$ ) (5).

En Colombia, se describieron las características clínicas y serológicas de 107 hombres con lupus eritematoso sistémico de una población total de 1.209 pacientes distribuidos en tres centros (Hospital San Vicente de Paul, Clínica León XIII en Medellín y el Instituto Nacional de Nutrición en México) y se encontró una mayor prevalencia de nefritis lúpica, trombosis vascular, presencia de antiDNA así como el uso de moderadas a altas dosis de corticoides comparado con los pacientes femeninos con LES. No hubo diferencias estadísticas en la mortalidad global, pero la NL como causa de muerte fue significativamente mayor en los hombres (6/10 frente a 15/94,  $p < 0,05$ ) (6).

Posteriormente se compararon las características de 39 pacientes con nefritis lúpica con las de 100 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) sin compromiso renal, de la ciudad de Medellín y observaron que la nefritis lúpica se presentó en el 77 % de los casos durante el primer año de evolución del LES. Además, los pacientes con NL presentaron una mayor prevalencia de hipertensión arterial (60 % vs 10 %, OR = 13,7, IC95 %: 5-37,  $p = 0,00001$ ) y dislipidemia (30 % vs 7 %, OR = 8,1, IC 95 %: 2,5-27,  $p = 0,0006$ ) al inicio de la enfermedad que aquellos pacientes sin nefropatía y requirieron más hospitalizaciones ( $>1$ ) durante el curso de la enfermedad (89 % vs 60 %, OR = 7,8, IC 95 %: 2,1-29,  $p = 0,002$ ) (7).

En un estudio con 84 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso seguidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (Colombia) entre enero de

2004 y diciembre de 2010 identificando factores predictores de falla en la inducción de remisión de la nefritis lúpica se observó que la proteinuria en rango nefrótico (OR = 11,9; IC = 95 %, 3,09-45,81;  $p = 0,005$ ), la creatinina mayor de 1,2 mg/dl (OR = 10,8; IC = 95 %, 3,18-36,84;  $p = 0,001$ ) y el índice de actividad mayor a 8 (OR = 5,04; IC = 95 %, 1,7-14,4;  $p = 0,001$ ) se asociaron a falla a la terapia de inducción (8).

La región Caribe colombiana posee una mezcla étnica de los elementos europeos, africanos e indígenas con alta predisposición genética para desarrollar lupus eritematoso sistémico y sus complicaciones renales. Aroca y cols (9) identificaron factores de riesgo para insuficiencia renal crónica entre los que se incluyen hipertensión arterial, presencia de fibrosis intersticial, sexo masculino, hematocrito < 26 %, índice de cronicidad > 3 e índice de actividad > 7 como los más relevantes (10).

La nefritis lúpica es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes lúpicos. Se presenta en el 30 % de los pacientes de raza blanca y en el 60 % de los afroamericanos; en nuestro medio, entre el 50-55 % de los adultos y el 75 % de los niños con lupus eritematoso sistémico en algún momento de la evolución. Del 2,8 al 5 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico que se hospitalizan mueren durante el ingreso, al menos en Estados Unidos tal como lo demuestra un estudio publicado por Hahn y cols en 2012, sobre 3.839 hospitalizaciones por lupus eritematoso sistémico en el estado de California, donde 109 pacientes (2,8 %) fallecieron, y factores como la edad (RR de 8,5), sepsis (RR de 5,7), nefritis o insuficiencia renal crónica (RR de 3,8), trombocitopenia (RR de 3,8) e insuficiencia cardíaca (RR de 3) se asociaron a menor supervivencia (6).

Para mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con nefritis lúpica los grupos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han elaborado guías para la evaluación y el tratamiento de la nefritis lúpica basadas en el uso de agentes inmunosupresores con el fin de retrasar la evolución de la enfermedad hacia pobres desenlaces (11-12).

Se ha encontrado que entre un 10 % y un 27 % de los pacientes con NL, particularmente aquellos con glomerulonefritis proliferativa, desarrollan finalmente una Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) al cabo de cinco a diez años del diagnóstico (13). En este sentido, las sociedades científicas de Nefrología, Reumatología y Medicina Interna de diferentes países en todo el mundo, incluido Colombia, han aplicado la mejor evidencia en sus documentos de consensos sobre esta patología, pero a nivel local son escasos los estudios que evalúan el impacto de dichas intervenciones en la sobrevida de estos pacientes.

Es por ello que el presente estudio aborda los factores predictores de respuesta a tratamiento de nefritis lúpica en un grupo de pacientes adultos biopsiados en la Clínica de la Costa de la ciudad de Barranquilla (Colombia) durante 2008-2014, analizando el comportamiento de variables bioquímicas, inmunológicas e histopatológicas para determinar la asociación entre cada una de ellas con la respuesta terapéutica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El paradigma de la presente investigación es cuantitativo porque se basó en la recolección de datos que permite medir variables en un determinado contexto analizando los resultados obtenidos mediante métodos estadísticos.

El tipo de estudio fue descriptivo al cual se le anidó un análisis de casos y controles a partir de la respuesta al tratamiento, asumiendo como casos los que tuvieron respuesta negativa al tratamiento y como controles los que tuvieron respuesta positiva. La población estuvo compuesta por un universo: (n=286) Pacientes con nefritis lúpica clase ISN-RNP II, III, IV y V diagnosticados por biopsia renal en la Clínica de la Costa de la ciudad de Barranquilla, se efectuó un muestreo estratificado (*a priori*) con aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio para un total de 57.

Para llevar a cabo el muestreo, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
- Diagnóstico de nefritis lúpica por biopsia renal clases II, III, IV y V.
- Pacientes tratados con ciclofosfamida/mofetil micofenolato en fase de inducción y con mofetil micofenolato en fase de mantenimiento de la NL.

En cuanto a los criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LES que tengan otra enfermedad renal concomitante como nefropatía diabética o amiloidosis renal consignada en la historia clínica.
- Aquellos con datos del estudio incompletos o que no se encuentre el expediente, y que se hayan atendido en período distinto al del estudio.
- Pacientes que reciben terapia biológica en la actualidad.
- Pacientes sin diagnóstico confirmado por biopsia de nefritis lúpica.

- Pacientes que se encuentren en terapia dialítica.

### Fuentes de información

Posteriormente se analizaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de nefritis lúpica confirmada por biopsia renal, atendidos en la Clínica de la Costa de la ciudad de Barranquilla, un hospital de referencia de cuarto nivel. La estrategia de búsqueda de los casos fue a través de los registros del servicio de Anatomía Patológica de las biopsias renales reportadas entre 2008 y 2014. La NL fue clasificada de acuerdo a la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003 y se registraron los índices histológicos de actividad y de cronicidad.

Los expedientes clínicos arrojaron las variables de estudio que incluyen: edad, sexo, tratamiento de inducción y mantenimiento recibido por cada paciente y de la base de datos Nefrored se obtuvieron parámetros bioquímicos como creatinina sérica, sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos, cilindros celulares), depuración de creatinina con cuantificación de proteínas en orina de 24 h, y variables inmunológicas, tales como anticuerpos antinucleares, anti-ADNn, C3, C4. Los datos se tabularon en planilla MS Excel 2007 para posterior análisis estadístico.

Para determinar la respuesta renal, los pacientes fueron clasificados en:

### Respondedor

- Remisión parcial: Mejoría del 25 % en la TFG, mejoría al menos del 50 % de la proteinuria de 24 h y sedimento urinario inactivo.

- Remisión completa: Tasa de Filtración Glomerular (TFG) mayor de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, proteinuria menor a 0,5 gramos/24 h, sedimento urinario inactivo (ausencia de cilindros hemáticos y leucocitarios y menos de 5 eritrocitos y leucocitos por campo de alto poder).

#### **No respondedor**

- Un paciente se consideró no respondedor si no había modificación en la TFG o presentaba disminución del 25 % de la TFG estimada (fórmula de MDRD), presencia de enfermedad renal terminal, sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos, > 5 leucocitos y/o ≥ 1 cilindro celular por campo).

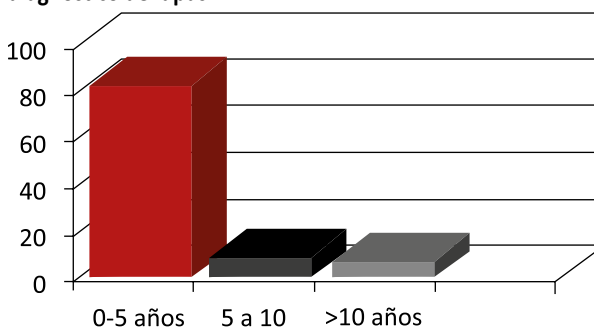
#### **Análisis estadístico**

Se diseñaron tablas y gráficos descriptivos para cada una de las variables, así mismo se efectuó un Test de  $\chi^2$  para los valores de función renal y sedimento urinario. Para determinar la asociación entre la respuesta al tratamiento se realizó un Análisis de correspondencias simples para función renal y sedimento urinario. Para los análisis estadísticos se utilizó el software R-CRAN.

## **RESULTADOS**

La población de estudio está constituida por 57 pacientes: 52 mujeres (91 %) y 5 hombres (9 %), con una edad promedio de 34,5 años  $\pm$ 17,6 (35,1 en las mujeres y 33,6 en los hombres). En cuanto a la distribución por grupos etarios, solo el 19 % de los pacientes es de una edad menor o igual a 25 años mientras que el 81 % eran mayores de 25 años. Un 84 % de los pacientes con LES presentó compromiso renal en los primeros cinco años, seguido de un 9 % entre 5 y 10 años y un 7 % después de 10 años (ver Gráfica 1).

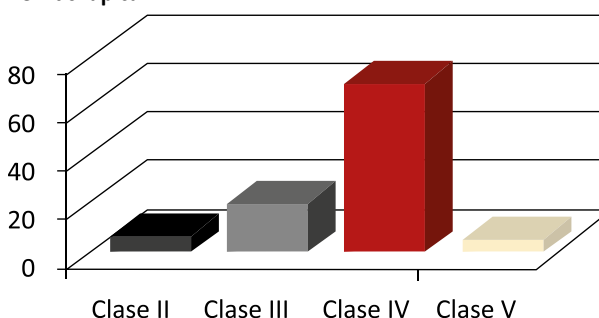
**Gráfica 1. Tiempo de aparición de la nefritis desde el diagnóstico de lupus**



Fuente: Datos del estudio

Tomando como base la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) del 2003, la biopsia renal mostró NL clase IV en 39 pacientes (68,7 %), con una distribución entre las clases II, III y V del 19,2 %, 8,7 % y 3,5 % respectivamente (ver Gráfica 2).

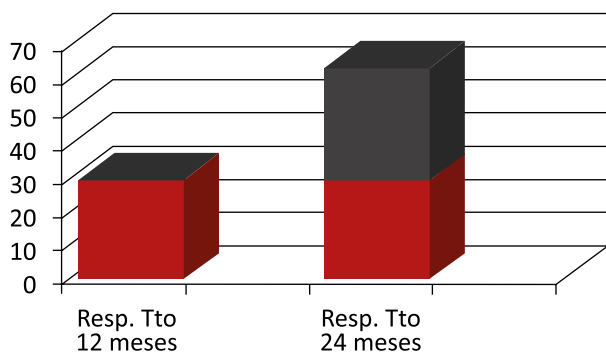
**Gráfica 2. Distribución de la clasificación histológica de la nefritis lúpica**



Fuente: Datos del estudio

Del total de pacientes, 17 pacientes (29,8 %) lograron remisión parcial o completa a los 12 meses (8,8 % completa y 22,8 % parcial) y 39 sujetos (68,4 %) no lograron entrar en remisión. El 69,2 % (36/52) de las mujeres y el 80 % de los hombres (4/5) fallaron en lograr, al menos, remisión parcial a los 12 meses. A los 24 meses, un 62,3 % de los pacientes alcanzó respuesta (parcial o completa), es decir, un 32,5 % (18 pacientes) más que el año anterior (Gráfica 3).

**Gráfica 3. Respuesta acumulada de los pacientes con NL**



Fuente: Datos del estudio

Se observó en la distribución de la clase histológica relacionada con la respuesta a tratamiento a los 12 meses, donde la forma proliferativa clase IV tiene el mayor número de pacientes (39) con 12 respondedores (30,8 %) y 27 no respondedores (69,2 %).

**Tabla 1. Distribución de clase por RESP\_TTO**

Clase	Respuesta TTO	Sin Respuesta TTO	Total por Fila
Clase II	2	3	5
Clase III	5	6	11
Clase IV	12	27	39
Clase V	0	2	2
Total	19	38	57

$\chi^2$ : 9.867; df = 4; p-value: 0,0427

En la Tabla 2 se evidencia una media de la proteinuria basal de 1.564,33±1.802 mg/24 horas, dentro del rango subnefrótico, con tendencia al aumento en los controles a los 12 (1.943,29) y 24 meses (2.154,25) de tratamiento.

**Tabla 2. Proteinuria 24 hrs de los pacientes con NL**

Proteinuria 24 hrs	Media ± SD	IC 95 %
Proteinuria 24 hrs [1th Date]	1.564,33 ± 1.802	IC 803,24-2.325,43
Proteinuria 24 hrs [2nd Date]	1.943,29 ± 1.938,31	IC 1.124,81-2.761,77
Proteinuria 24 hrs [3rd Date]	2.154,25 ± 2.168,93	IC 1.238,39-3.070,11

Fuente: Autores

Cuando analizamos la variable “depuración de creatinina”, se observa cómo la media de la depuración de creatinina basal (58,09±26,75 ml/min) aumentó a 71,13±30,59 ml/min a los 12 meses de tratamiento, no siendo tan marcado a los 24 meses (media de 76,38±36,02 ml/min), lo que evidencia una significativa mejoría al año de tratamiento y una estabilización de este parámetro al año siguiente (Tabla 3).

**Tabla 3. Depuración de creatinina**

Depuración de creatinina	Media ± SD	IC 95 %
Dep_Creatina [1th Date]	58,09 ± 26,75	IC 35,72-80,45
Dep_Creatina [2nd Date]	71,13 ± 30,59	IC 45,55-96,70
Dep_Creatina [3rd Date]	76,38 ± 36,02	IC 46,26-106,49

Fuente: Datos del estudio

En el caso de la creatinina sérica (CrS) sucedió algo curioso. Los pacientes presentaron una respuesta errática con respecto a este parámetro, dado que pasó de una media basal de CrS 1,07±0,51 mg/dl a una de 1,24±0,81 mg/dl y 1,27±1,00 mg/dl a los 12 y 24 meses de tratamiento respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4. Creatinina**

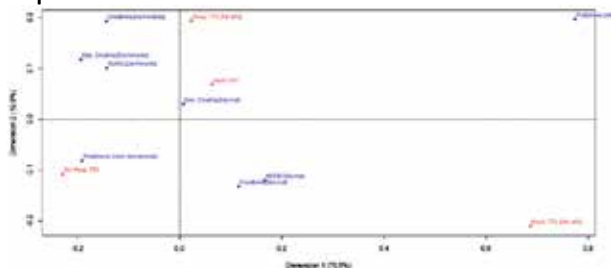
Creatinina	Media ± SD	IC 95 %
Creatinina [1th Date]	1,07 ± 0,51	IC 0,85-1,28
Creatinina [2nd Date]	1,24 ± 0,81	IC 0,90-1,58
Creatinina [3rd Date]	1,27 ± 1,00	IC 0,85-1,69

Fuente: Datos del estudio

En el análisis de correspondencias simple (Gráfica 4) se encontró que los pacientes con una depuración de creatinina normal al inicio del tratamiento presentaron una mejor respuesta al primer año. Cabe resaltar que aquellos que presentaron una normalización de la creatinina y un incremento de la tasa de filtración glomerular calculada por MDRD al primer año tuvieron una mejor respuesta al tratamiento. Llama la atención que el grupo de pa-

cientes no respondedores iniciaron y mantuvieron una creatinina aumentada durante el seguimiento.

**Gráfica 4. Análisis de correspondencias simples de la respuesta al tratamiento vs función renal**



Fuente: Datos del estudio

En la Tabla 5 los pacientes con una creatinina mayor y una depuración de creatinina menor basales se asociaron a mala respuesta en comparación con los respondedores que en su mayoría presentaban función renal normal o un leve deterioro ( $p=0,008975$ ).

Mediante la prueba de Chi cuadrado se estableció la asociación entre la presencia de hematíes y la respuesta terapéutica. La desaparición de la hematuria entre el primer y segundo año se asoció con buena respuesta al tratamiento aunque no se alcanzó una significancia estadística ( $p=9,69$ ) (ver Tabla 6).

**Tabla 5. Respuesta a tratamiento por parámetro de la función renal**

Parámetro	Nivel	Inicio TTO	Resp. TTO [1er año]	Resp. TTO [2do año]	Sin Resp. al término
Proteinuria 24hrs	Mayor de 3,5 gramos	8	0	1	7
	0,5 a 3,5 gramos	39	10	26	13
	Menor de 0,5 gramos	9	7	8	1
Creatinina	Menor o igual a 1,2 mg/dl	34	15	26	8
	Mayor de 1,2 mg/dl	23	2	9	14
Depuración de CrS	Menor de 30 ml/min	21	6	11	10
	Mayor de 30 ml/min	36	11	24	12
TFG por MDRD	Menor de 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	22	4	9	13
	Mayor de 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	35	13	26	9

$\chi^2$ : 39.324; df = 21; p-value: 0.008975

Fuente: Datos del estudio

**Tabla 6. Respuesta a tratamiento por parámetro del sedimento urinario**

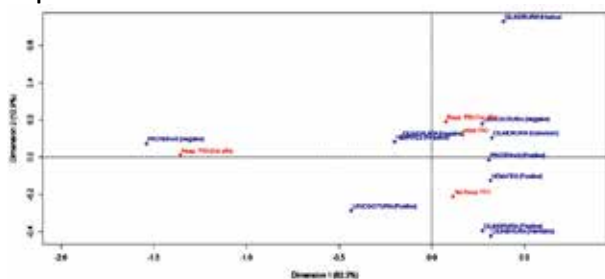
Parámetro	Nivel	Inicio TTO	Resp. TTO [1er año]	Resp. TTO [2do año]	Sin Resp. al término TTO
Hematíes	[Negativo]	32	15	28	4
	[Positivo]	25	2	2	23
Cilindruria	[Negativo]	37	13	26	11
	[Positivo]	20	4	7	13
Proteínas	[Negativo]	3	2	3	-
	[Positivo]	54	15	32	22
Leucocituria	[Negativo]	43	16	29	14
	[Positivo]	14	1	6	8

$\chi^2$ : 119,56; df: 33; p-value: 9.692e-12

Fuente: Datos del estudio

En el caso de sedimento urinario, se observó que los pacientes que presentaron leucocituria negativa en el primer año obtuvieron una mejor respuesta al igual que aquellos que tenían cilindruria granulosa al inicio del tratamiento. Llama la atención que los pacientes no respondedores en el primer año persistieron con sedimento urinario activo (hematuria, cilindruria) (Gráfica 5).

**Gráfica 5. Análisis de correspondencias simples de la respuesta al tratamiento vs sedimento urinario**



Fuente: Datos del estudio

## DISCUSIONES

En el presente estudio se analizaron diversas variables clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunológicas que pueden influir en la respuesta terapéutica de pacientes con LES y NL a los 12 y 24 meses. La población está constituida por 57 pacientes: 52 mujeres (91 %) y 5 hombres (9 %) para una relación de 10:1, con una edad promedio de 34,5 años  $\pm 17,6$  (35,1 en las mujeres y 33,6 en los hombres), datos que coinciden con lo descrito en otras series (14-15).

La biopsia renal mostró NL de clase IV en 39 pacientes (68,7 %), clase III en 28 pacientes (19,2 %), clase II en 92 pacientes (8,77 %) y clase V en 7 pacientes (3,5 %); una distribución similar a la descrita (16) en un grupo poblacional del Caribe colombiano, donde la clase IV representó el 66,03 % del total de casos analizados.

Se encontró una asociación entre la clase IV y la no respuesta al tratamiento ( $p < 0,05$ ), lo cual concuerda con lo descrito en otros estudios (8, 17).

Se ha reportado que los hombres tienen menor tasa de remisión, recaídas más frecuentes, con disminución en la sobrevida renal y mayor mortalidad (3, 8, 6). Encontramos que el sexo masculino tiene una menor probabilidad de respuesta al tratamiento (80 % de los hombres con nefritis lúpica, no obtuvo respuesta en el primer año de tratamiento), la cual no fue estadísticamente significativa dado el pequeño número de hombres en la muestra (9 %).

Miranda y cols (8) demostraron que la depuración de creatinina menor de 30 ml/min basal se asoció a mala respuesta a los 12 meses del tratamiento. También observaron que una elevación de la creatinina sérica  $> 1,2$  mg/dl ( $p = 0,01$ ) se asoció a falta de respuesta terapéutica. En este estudio se encontró que los pacientes con una creatinina mayor a 1,2 mg/dl y una depuración de creatinina menor de 30 ml/min basales se asociaron a mala respuesta ( $p = 0,008975$ ).

En el presente estudio, no se analizó ningún elemento de la biometría hemática, ni parámetros inmunológicos. Diversos autores plantean la combinación de altos títulos de anti-ADNn y anti-C1q como indicador de actividad lúpica y compromiso renal, que sería de gran utilidad en el seguimiento de la nefritis lúpica (18).

Debido al diseño del estudio (retrospectivo), no se hicieron seguimientos a estos anticuerpos. Por otro lado, no se analizó la asociación entre índices de actividad y la cronicidad con la respuesta terapéutica debido a que un porcentaje importante de las



biopsias no reportaban dichos índices, lo cual podría generar un sesgo estadístico. Finalmente, en nuestro estudio no analizamos recaídas, progresión a enfermedad renal terminal ni mortalidad como medidas de desenlace reportadas en otros estudios (3, 19-20).

Pinto y cols (21) determinaron que la proteinuria en rango nefrótico ( $p = 0,005$ ) se asoció a fallo terapéutico. Se encontró que la proteinuria nefrótica ( $>3,5$  gr/24 horas) se comportó como un predictor independiente de falla en lograr remisión parcial o completa a los 12 y 24 meses de tratamiento ( $p < 0,05$ ).

Houssiau y cols (22) demostraron que la disminución de creatinina ( $p < 0,01$ ) y la proteinuria menor de 1 g a los 6 meses ( $p < 0,03$ ) fueron predictores independientes de buen pronóstico a largo plazo en europeos. En nuestra población mestiza, la normalización de la creatinina (menor de 1,2 mg/dl) en el primer año de tratamiento fue un marcador de buen pronóstico. Cabe resaltar que los pacientes no respondedores tenían una creatinina mayor y una depuración de creatinina menor basales en comparación con los respondedores.

Del total de pacientes incluidos en nuestra investigación, 17 pacientes (29,8 %) lograron remisión parcial o completa a los 12 meses (8,8 % completa y 22,8 % parcial), lo que es muy inferior a lo observado por Miranda y cols (8) en pacientes mexicanos; estos autores obtuvieron remisión completa en el 50 % y parcial en el 28,2 % al año de tratamiento.

Mediante la prueba de  $\chi^2$  se estableció la asociación entre el sedimento urinario activo y la respuesta terapéutica. A diferencia de otros estudios

(8), encontramos que la presencia de microhematuria no estuvo asociada a respuesta al tratamiento sin alcanzar una significancia estadística ( $p > 0,05$ ).

## CONCLUSIÓN

El porcentaje de pacientes con nefritis lúpica que no respondió al tratamiento en el primer año no fue el esperado según lo descrito en la literatura científica internacional que oscila entre 60 y 80 %. En el segundo año hubo un incremento en la tasa de respuesta que alcanzó el 62,3 %; esto nos sugiere un curso agresivo en la población de pacientes estudiados.

Como factores asociados a no respuesta al tratamiento encontrados en nuestros pacientes se tiene la proteinuria en rango nefrótico, la forma proliferativa de NL clase IV y la creatinina mayor de 1,2 mg/dl al diagnóstico. No se encontró asociación entre la presencia de microhematuria y la respuesta terapéutica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mills J a. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1994; 330(26):1871-9.
2. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(8):2559-68.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8):2550-7.

4. Ward MM. Examining health disparities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(12):2711-4.
5. Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4):1076-84.
6. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel M, Uribe O, et al. Lupus eritematoso sistémico en hombres: Un estudio de 107 pacientes latinoamericanos. *Medicine* 1996; 75:124-9.
7. Ramos-Casals, Franco JF. Nefropatía lúpica: implicaciones de una larga evolución. *Revista Clínica Española.* 2001; 201(9).
8. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Ángeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reum Clin.* 2013; 1-6.
9. Aroca G, Beltrán N, Iglesias A, Laborde C, Cadena A. Comportamiento de la nefropatía lúpica durante los años 2000 a 2006. *Clínica de la Costa Ltda. Barranquilla. Revista Electrónica Médica de la Costa.* 2007; 2:20-5.
10. Pastén R, Massardo L, Rosenberg H, Radrigán F, et al. Nefritis lúpica membranosa pura. *Rev Med Chile* 2005; 133:23-32.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(11):1771-82.
12. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(6):797-808.
13. Alonso L, Naranjo G, Alberto L, Gómez R. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. 2008; 15(3):168-85.
14. Moisés D, Maury S, Restrepo M, Alonso L, Naranjo G, Lucía A, et al. Investigación original Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. 2015; 1(4):183-92.
15. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med.* 2006; 119(4).
16. Aroca G, Cadena A, Acosta J. Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe colombiano durante los años 2012 a 2013. 2013;
17. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S Le, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(2):379-89.
18. López YP, González LA, Restrepo M, Rodríguez LM, León AL, Severiche D, García LF, Vásquez G. Investigación original. Anticuerpos Anti-C1q como marcadores de compromiso renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2013; 20(4):195-201.
19. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus:

- classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(1):74-80.
20. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2006; 69(10):1846-51.
21. Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatol Clin.* 2014; 10(3):147-51.
22. Houssiau F , Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the euro-lupus nephritis trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12):3934-40.