

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina
presentada por:

Antoni Sisó Almirall

Directores de tesis:

Dr. Manel Ramos Casals

Dr. Antonio Coca Payeras

Barcelona, 2008

*Al Toni i al Jaume,
a la Marta,
als meus pares;
amb tota la meva estima*

Agradecimientos

Al maestro Dr. Josep Font[†], pensador e ideólogo original de esta tesis, científico infatigable, médico excepcional, espejo profesional donde proyectarse y amigo de sus discípulos. Allí donde esté, y en su memoria.

Al Dr. Manel Ramos, por su amistad y su dirección. Heredero prodigioso de nuestro maestro, su genialidad científica y su excelencia profesional hoy por hoy inigualables han hecho posible esta tesis.

Al Profesor Antonio Coca, por su comprensión y sus consejos, y por su apoyo en los momentos difíciles. Su visión ha sido y es imprescindible en el pasado, presente y futuro de esta tesis.

Al Dr. Jaume Benavent, quien en todo momento ha facilitado, animado y respetado el proyecto, y sin cuya comprensión, apoyo, y sobretodo, su confianza personal, esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Albert Bové, por su predisposición y ayuda siempre presente, honesta y discreta, tan importante en la recogida de unos datos que nos conducen a más de treinta años atrás.

Al Dr. Munther Khamasta, quien pese a la distancia geográfica ha sido animador constante del proyecto, un proyecto que ha pasado por algunos momentos difíciles y otros intensamente estimulantes a medida que obteníamos resultados.

Al personal del Centro de Atención Primaria de Les Corts, especialmente a la Sra. Gloria Ballart. Todos ellos son testimonios de una tesis cuyo esfuerzo y resultados merecen continuidad y ejemplo. Muchos pueden hacerlo.

A mi madre, padre, hijos y esposa; mi razón de ser. Durante estos años, ellos han hecho *otra tesis*.

[†]***El Dr. Josep Font Franco dirigió esta tesis hasta su fallecimiento, el 26 de Julio de 2006***

ABREVIATURAS

LES:	Lupus Eritematoso Sistémico
NL:	Nefropatía Lúpica
BR:	Biopsia Renal
IR:	Insuficiencia Renal
IRC:	Insuficiencia Renal Crónica
IRCT:	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
HTA:	Hipertensión Arterial
DM-2:	Diabetes Mellitus tipo 2
AVC:	Accidente cerebrovascular
IAM:	Infarto agudo de miocardio
A-AntiDNA:	Anticuerpos Anti-DNA
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANCA:	Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo
AAF:	Anticuerpos antifosfolipídicos
FR:	Factor Reumatoide
CFM:	Ciclofosfamida
NIH:	National Institutes of Health
MMF:	Micofenolato de mofetilo
AZA:	Azatioprina
MMF:	Micofenolato de mofetilo
MTP:	Metil-prednisolona
TR:	Trasplante renal
TNF:	Factor de necrosis tumoral
PMN:	Polimorfonucleares
IL-1:	Interleukina - 1
ICAM-1:	Molécula de adhesión intercelular - 1
VCAM-1:	Molécula de adhesión vascular -1
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
ARA-II:	Antagonista de los receptores de la angiotensina II
LDL-Colesterol:	Low Density Lipoprotein - Colesterol
HDL-Colesterol:	High Density Lipoprotein - Colesterol
FRG:	Filtrado Renal Glomerular
AIT:	Accidente isquémico transitorio
AVC:	Accidente vascular cerebral
PNA:	Pielonefritis Aguda
ITU:	Infección del tracto urinario
GEA:	Gastroenteritis aguda
TBC:	Tuberculosis
ISN:	International Society of Nephrology
RR:	Riesgo Relativo
NNT:	Numero necesario tratar
IC:	Intervalo de confianza
HR:	Hazard Ratio
ECA:	Ensayo clínico Aleatorizado

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. LES y NEFROPATÍA LÚPICA: GENERALIDADES.....	23
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	25
1.3. ETIOPATOGENIA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	26
1.3.1. Etiología.....	27
1.3.1.1. Factores hormonales.....	27
1.3.1.2. Factores ambientales.....	28
1.3.1.3. Factores genéticos.....	29
1.3.2. Patogenia.....	30
1.3.2.1. Papel de los autoanticuerpos.....	30
1.3.2.2. Moléculas de adhesión y nefropatía lúpica.....	31
1.3.2.3. Alteraciones de la apoptosis.....	33
1.3.2.4. Papel de los linfocitos T y B.....	33
1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	34
1.4.1. Lesión en forma de patrón mesangial.....	34
1.4.2. Lesión en forma de patrón endotelial.....	34
1.4.3. Lesión en forma de patrón epitelial.....	35
1.4.4. Lesiones vasculares y tubulo-intersticiales.....	35
1.5. CLASIFICACIÓN ANATOMOCLÍNICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	36
1.5.1. Nefropatía Lúpica Mesangial Mínima (ISN/RPS Tipo I).....	40
1.5.1.1. ISN/RPS Tipo I – Anatomía Patológica.....	40
1.5.1.2. ISN/RPS Tipo I – Clínica.....	40
1.5.2. Nefropatía Lúpica Mesangial Proliferativa (ISN/RPS Tipo II).....	41
1.5.2.1. ISN/RPS Tipo II – Anatomía Patológica.....	41
1.5.2.2. ISN/RPS Tipo II – Clínica.....	41
1.5.2.3. ISN/RPS Tipo II – Patogenia.....	41
1.5.3. Nefropatía Lúpica Focal (ISN/RPS Tipo III).....	42
1.5.3.1. ISN/RPS Tipo III – Anatomía Patológica.....	42
1.5.3.2. ISN/RPS Tipo III – Clínica.....	42
1.5.4. Nefropatía Lúpica Difusa (ISN/RPS Tipo IV).....	43
1.5.4.1. ISN/RPS Tipo IV – Anatomía Patológica.....	43
1.5.4.2. ISN/RPS Tipo IV – Clínica.....	45
1.5.4.3. ISN/RPS Tipo IV – Patogenia.....	45
1.5.5. Nefropatía Lúpica Membranosa (ISN/RPS Tipo V).....	46
1.5.5.1. ISN/RPS Tipo V – Anatomía Patológica.....	46
1.5.5.2. ISN/RPS Tipo V – Clínica.....	47
1.5.5.3. ISN/RPS Tipo V – Patogenia.....	48
1.5.6. Nefropatía Lúpica Membranosa (ISN/RPS Tipo VI).....	49
1.5.7. Transformación histológica.....	50

1.5.8. Afectación de otras estructuras renales no glomerulares.....	51
1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	53
1.7. DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	54
1.7.1. Pruebas de laboratorio.....	54
1.7.2. Biopsia renal.....	54
1.7.3. Biopsia renal repetida.....	57
1.7.4. Índices de actividad.....	58
1.7.5. Nefropatía lúpica silente.....	58
1.8. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	59
1.8.1. Glucocorticoides.....	61
1.8.2. Inmunosupresores.....	62
1.8.3. Otras alternativas terapéuticas.....	64
1.8.4. Plan terapéutico de la nefropatía lúpica.....	66
1.8.4.1. Tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica.....	67
1.8.4.1.1. NL Mesangial Mínima (ISN/RPS Tipo I).....	67
1.8.4.1.2. NL Mesangial Proliferativa (ISN/RPS Tipo II).....	67
1.8.4.1.3. NL Focal (ISN/RPS Tipo III).....	67
1.8.4.1.4. NL Difusa (ISN/RPS Tipo IV).....	67
1.8.4.1.5. NL Membranosa (ISN/RPS Tipo V).....	68
1.8.4.1.6. NL Esclerosante-Avanzada (ISN/RPSTipo VI).....	69
1.8.4.2. Tratamiento no-inmunológico asociado a la nefropatía lúpica.....	69
1.8.4.2.1. HTA y proteinuria.....	69
1.8.4.2.2. Hiperlipidemia.....	70
1.8.5. Criterios de respuesta renal.....	70
1.8.6. Situaciones especiales.....	72
1.8.6.1. Indicaciones para detener el tratamiento de la nefropatía proliferativa.....	72
1.8.6.2. Síndrome antifosfolipídico.....	72
1.8.6.3. Nefropatía lúpica silente.....	72
1.8.7. Tratamiento sustitutivo y trasplante renal.....	73
1.9. PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	75
1.9.1. Pronóstico a corto plazo (< 2 años).....	75
1.9.2. Pronóstico a largo plazo (> 2 años).....	76
1.9.2.1. Predictores clínicos.....	76
1.9.2.2. Marcadores clínicos no renales.....	77
1.9.2.3. Respuesta a la terapéutica.....	77
1.9.3. Nefropatía lúpica de larga evolución.....	77
1.9.4. Insuficiencia Renal Crónica Terminal.....	78
<u>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</u>	84
<u>3. OBJETIVOS.....</u>	87
<u>4. METODOLOGÍA.....</u>	91

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	91
4.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	91
4.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	92
4.3.1. Variables en el momento del diagnóstico de la NL.....	92
4.3.1.1. Demográficas.....	92
4.3.1.2. Tratamiento previo.....	92
4.3.1.3. Inmunología previa al diagnóstico de NL.....	93
4.3.1.4. Presentación clínica de la NL.....	93
4.3.1.5. Alteraciones analíticas de afección renal.....	94
4.3.1.6. Biopsia renal diagnóstica de la NL.....	94
4.3.2. Tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica.....	95
4.3.3. Evaluación de la respuesta terapéutica.....	96
4.3.4. Evolución del paciente con NL: parámetros evolutivos.....	99
4.3.4.1. Desarrollo de Insuficiencia Renal.....	99
4.3.4.2. Desarrollo de patología cardiovascular.....	99
4.3.4.3. Aparición de efectos adversos relacionados con la medicación.....	100
4.3.4.4. Desarrollo de neoplasias.....	100
4.3.4.5. Mortalidad.....	100
4.3.4.6. Último control.....	101
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101
4.4.1. Análisis de variables cualitativas.....	101
4.4.2. Análisis de variables cuantitativas.....	101
4.4.3. Identificación de factores pronóstico.....	101
4.4.4. Aproximación estadística al estudio según los subtipos histológicos.....	104
<u>5. RESULTADOS.....</u>	109
5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE.....	109
5.1.1. Epidemiología general de la serie.....	109
5.1.2. Manifestaciones clínicas e inmunológicas en el diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	110
5.1.2.1. Manifestaciones clínicas extrarrenales.....	110
5.1.2.2. Manifestaciones inmunológicas.....	110
5.1.2.3. Análisis diferencial del perfil clínico-inmunológico frente al grupo control.....	111
5.1.3. Tratamiento recibido antes del diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	112
5.2. DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	113
5.2.1. Descripción epidemiológica al diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	113
5.2.2. Manifestaciones clínicas y analíticas de la nefropatía.....	114
5.2.2.1. Manifestaciones clínicas.....	114
5.2.2.2. Alteraciones analíticas.....	114
5.2.3. Biopsia Renal (BR).....	118
5.2.3.1. Resultado anatomopatológico.....	118
5.2.3.2. Complicaciones atribuidas a la BR diagnóstica.....	119

5.2.4. Análisis diferencial de la presentación de la nefropatía lúpica por subgrupos.....	120
5.2.4.1. Presentación de la nefropatía lúpica en el varón.....	120
5.2.4.2. Presentación de la nefropatía lúpica en edad pediátrica.....	121
5.2.4.3. Presentación de la nefropatía lúpica de debut tardío.....	123
5.2.4.4. Diagnóstico simultáneo de LES y nefropatía lúpica.....	124
5.2.4.5. Nefropatía lúpica que debuta con Insuficiencia Renal.....	126
5.2.4.6. Análisis diferencial de la presentación de la nefropatía lúpica según la clasificación ISN/RPS 2004.....	127
5.3. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.....	132
5.3.1. Tratamiento de Inducción de la remisión.....	132
5.3.1.1. Nefropatía lúpica tipo I.....	134
5.3.1.2. Nefropatía lúpica tipo II.....	134
5.3.1.3. Nefropatía lúpica tipo III.....	136
5.3.1.4. Nefropatía lúpica tipo IV.....	140
5.3.1.5. Nefropatía lúpica tipo V.....	146
5.3.2. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.....	148
5.3.2.1. Tratamiento de mantenimiento en la NL tipo II.....	150
5.3.2.2. Tratamiento de mantenimiento en la NL tipo III.....	151
5.3.2.3. Tratamiento de mantenimiento en la NL tipo IV.....	154
5.3.2.4. Tratamiento de mantenimiento en la NL tipo V.....	158
5.3.3. Efectos adversos atribuibles al tratamiento.....	159
5.3.4. Variables al diagnóstico de nefropatía lúpica predoctoras de respuesta terapéutica.....	161
5.3.4.1. Factores pronóstico en la inducción de la remisión.....	161
5.3.4.2. Factores pronóstico en el mantenimiento de la remisión.....	163
5.4. EVOLUCIÓN RENAL.....	169
5.4.1. Rebiopsias renales.....	169
5.4.1.1. Evaluación de tratamiento.....	170
5.4.2. Recaída de la nefropatía lúpica.....	171
5.4.3. Desarrollo de Insuficiencia Renal Crónica.....	172
5.4.4. Desarrollo de Insuficiencia Renal Crónica Terminal.....	174
5.4.4.1. Pacientes en Diálisis.....	176
5.4.4.2. Trasplante Renal.....	176
5.5. EVOLUCIÓN CARDIOVASCULAR.....	177
5.5.1. Desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.....	177
5.5.1.1. Desarrollo de HTA.....	178
5.5.1.2. Desarrollo de dislipemia.....	180
5.5.1.3. Desarrollo de diabetes.....	181
5.5.2. Desarrollo de Eventos Cardiovasculares.....	181
5.5.2.1. Desarrollo de AVC.....	181
5.5.2.2. Desarrollo de Cardiopatía isquémica.....	183
5.6. DESARROLLO DE PROCESOS INFECCIOSOS.....	186
5.7. DESARROLLO DE NEOPLASIAS.....	189

5.8. MORTALIDAD.....	191
5.8.1. Causas de muerte.....	191
5.8.2. Factores pronóstico.....	192
5.9. FACTORES PRONÓSTICO DE MORBI-MORTALIDAD.....	195
5.9.1. Variables Epidemiológicas.....	195
5.9.1.1. Influencia del género.....	195
5.9.1.2. Influencia de la edad al diagnóstico de la nefropatía lúpica....	196
5.9.1.3. Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	198
5.9.2. Tratamientos previos al diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	198
5.9.3. Variables relacionadas con la presentación clínica de la nefropatía lúpica. 5.9.3.1. Función renal al diagnóstico de nefropatía lúpica.....	201
5.9.3.2. Existencia de proteinuria.....	203
5.9.4. Subtipos histológicos.....	204
<u>6. DISCUSIÓN.....</u>	209
6.1. Prevalencia de la nefropatía lúpica.....	209
6.2. Perfil epidemiológico del paciente con nefropatía lúpica.....	210
6.3. Perfil clínico-epidemiológico del LES en el paciente con nefropatía lúpica.....	213
6.4. Influencia del tratamiento recibido antes del diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	214
6.5. ¿Cómo se presenta la nefropatía lúpica?.....	216
6.5.1. Manifestaciones Clínicas.....	216
6.5.2. Alteraciones analíticas.....	217
6.5.3. Diagnóstico anatomopatológico de la nefropatía lúpica (Clasificación ISN/RPS 2003).....	220
6.5.4. Diagnóstico simultáneo de LES y nefropatía lúpica.....	221
6.6. Tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa.....	222
6.6.1. Tratamiento de inducción de la remisión.....	222
6.6.2. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.....	234
6.7. Tratamiento de la nefropatía lúpica tipo V.....	239
6.8. Efectos adversos atribuibles al tratamiento.....	240
6.9. Factores pronóstico de respuesta terapéutica.....	243
6.9.1. Factores pronóstico en la inducción de la remisión.....	243
6.9.2. Factores pronóstico para el mantenimiento de la remisión.....	244
6.10. Utilidad de la rebiopsia renal.....	246
6.11. Evolución de la función renal.....	249
6.11.1. Desarrollo de insuficiencia renal crónica.....	249
6.11.2. Desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal.....	249
6.12. Desarrollo de enfermedad cardiovascular.....	253
6.13. Desarrollo de neoplasias.....	255
6.14. Mortalidad.....	257
6.14.1. Supervivencia.....	257
6.14.2. Factores pronóstico de mortalidad.....	260
<u>7. CONCLUSIONES.....</u>	267

8. BIBLIOGRAFÍA.....	273
9. ANEXOS.....	297
10. PUBLICACIONES RELACIONADAS.....	303

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios revisados por la ARA para la clasificación del LES (1997).....	23
Tabla 2. Genes que incrementan la susceptibilidad renal a una lesión de etiología autoinmune.....	29
Tabla 3. Genes en los que existe mayor incidencia y severidad de NL.....	29
Tabla 4. Funciones de la moléculas de adhesión.....	32
Tabla 5. Clasificación de la OMS de la NL.....	37
Tabla 6. Índices Histológicos de actividad y cronicidad de la NL.....	37
Tabla 7. Definición de lesiones glomerulares agudas y crónicas.....	38
Tabla 8. Clasificación de la nefropatía lúpica (NL) de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.....	39
Tabla 9. Clasificación abreviada de la nefropatía lúpica (NL) de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.....	40
Tabla 10. Comparativa entre las clasificaciones de la OMS y la ISN/RPS actual.....	50
Tabla 11. Contraindicaciones relativas de la Biopsia Renal.....	57
Tabla 12. Actividad y la cronicidad de las lesiones observadas en el microscopio.....	58
Tabla 13. Tratamiento de la NL.....	70
Tabla 14. Criterios de Respuesta Renal (1).....	71
Tabla 15. Criterios de Respuesta Renal (2).....	71
Tabla 16. Criterios de Respuesta Renal (3).....	71
Tabla 17. Manifestaciones extrarrenales al diagnóstico de la NL.....	110
Tabla 18. Parámetros Inmunológicos al diagnóstico de NL.....	111
Tabla 19. Neuropatía lúpica frente a grupo control (LES sin NL).....	112
Tabla 20. NL al diagnóstico en función del género.....	120
Tabla 21. NL al diagnóstico en edad pediátrica.....	122
Tabla 22. NL de debut tardío.....	123
Tabla 23. Diagnóstico simultáneo de LES y NL respecto a diagnóstico posterior de NL.....	125
Tabla 24. Nefropatía lúpica que debuta con insuficiencia renal.....	126
Tabla 25. Diferencias entre subtipos histológicos de la nefropatía lúpica.....	127
Tabla 26. Diferencias epidemiológicas, clínicas e inmunológicas entre patrones histológicos.....	131
Tabla 27. Diferencias entre pautas terapéuticas en la NL tipo II.....	135
Tabla 28. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo III.....	138
Tabla 29. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo IV.....	143
Tabla 30. Influencia en la morbilidad y mortalidad según la pauta terapéutica utilizada en la NL tipo IV.....	144
Tabla 31. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo V.....	147
Tabla 32. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-II.....	151
Tabla 33. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-III.....	153
Tabla 34. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-IV.....	155
Tabla 35. Rebiopsias renales.....	169
Tabla 36. Evolución a insuficiencia renal crónica.....	173
Tabla 37. Evolución a insuficiencia renal crónica terminal.....	175
Tabla 38. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la cohorte NL.....	177
Tabla 39. Desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.....	178
Tabla 40. Desarrollo de hipertensión arterial.....	179
Tabla 41. Desarrollo de dislipemia.....	180
Tabla 42. Desarrollo de accidente cerebrovascular.....	182
Tabla 43. Desarrollo de cardiopatía isquémica.....	184
Tabla 44. Desarrollo de infecciones.....	187
Tabla 45. Desarrollo de neoplasias.....	190
Tabla 46. Mortalidad.....	193
Tabla 47. Tratamiento con antimaláricos previo al diagnóstico de NL.....	201
Tabla 48. Morbimortalidad por subtipos histológicos.....	204
Tabla 49. Prevalencia de NL según diferentes estudios.....	210
Tabla 50. Diferencias de género en la NL.....	211
Tabla 51. Grupos raciales más estudiados en la literatura en pacientes con NL.....	212
Tabla 52. Características clínicas y biológicas por subgrupos étnicos según Contreras et al.....	212
Tabla 53. Estudio de casos y controles en pacientes con LES con y sin NL.....	213

Tabla 54. Influencia del uso de antimaláricos en la evolución de la NL.....	215
Tabla 55. Presentación clínica de la NL: síndrome nefrótico frente a síndrome nefrítico.....	216
Tabla 56. Prevalencia de insuficiencia renal en el debut de la NL.....	218
Tabla 57. Distribución de los subtipos anatomopatológicos de NL según diferentes estudios.....	220
Tabla 58. Algunos ensayos clínicos recientes con CFM ev.....	231
Tabla 59. Metaanálisis sobre el tratamiento de inducción de la NL con MMF.....	232
Tabla 60. Tasas de rebrote renal de diversos estudios en la NL tipo IV.....	238
Tabla 61. Estudios para el tratamiento de la NL Membranosa (NL-V).....	240
Tabla 62. Desarrollo de infecciones a lo largo del seguimiento en diversos estudios.....	242
Tabla 63. Factores predictores independientes asociados a remisión completa (Mok et al).....	243
Tabla 64. Evolución a IRCT de diversos estudios.....	250
Tabla 65. Estudio de Illei et al que muestra las variables que influyen en la aparición de IRCT.....	251
Tabla 66. Predictores independientes de desarrollo de IRCT según Faurschou et al.....	251
Tabla 67. NL y desarrollo de neoplasias.....	256
Tabla 68. Mortalidad y sus causas según distintos estudios.....	257
Tabla 69. Datos comparativos de estudios de supervivencia de la NL.....	258
Tabla 70. Comparativa de supervivencia de la NL en función del subtipo histológico.....	259
Tabla 71. Predictores de mortalidad y morbilidad renal.....	260
Tabla 72. Pacientes con NL con eventos (= doblar la cifra de creatinina sérica, IRCT o muerte) vs sin eventos (ninguna de las características citadas anteriormente).....	263
Tabla 73. Variables asociadas a mal pronóstico renal (Mok et al).....	264

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curso de la enfermedad renal en el LES.....	27
Figura 2. Glomerulonefritis segmentaria focal (NL tipo IIIA) (Hematoxilina-Eosina 66x).....	43
Figura 3. (A) Lesión proliferativa segmentaria que afecta el 20% de superficie con lesiones focales exudativas de fibrina (cabeza de flecha). (B) Las lesiones afectan más del 80% y se afectan 30 de 35 glomérulos (85%) de la biopsia.....	45
Figura 4. Flujo terapéutico en la historia natural de la nefropatía lúpica.....	98
Figura 5. Seguimiento evolutivo según el subtipo histológico.....	105
Figura 6. Distribución por grupos de edad al diagnóstico de nefropatía lúpica.....	113
Figura 7. Incorporación diagnóstica a lo largo del seguimiento de la cohorte.....	113
Figura 8. Presencia de síndrome nefrótico / nefrítico al diagnóstico de la NL.....	114
Figura 9. Proteinuria media por subtipo anatomopatológico al diagnóstico de la NL.....	115
Figura 10. Proteinuria media por patrón histológico al diagnóstico de la NL.....	115
Figura 11. Proteinuria > 500mg/día por subtipo histológico al diagnóstico de la NL.....	116
Figura 12. Alteración de la función renal por subtipo anatomopatológico al diagnóstico de la NL.....	117
Figura 13. Alteración de la función renal por patrón histológico al diagnóstico de la NL.....	117
Figura 14. Distribución de subtipos anatomopatológicos observados. Resultados según la clasificación ISN/RPS 2003.....	118
Figura 15. Incorporación diagnóstica a lo largo del seguimiento de la NL por subtipo histológico.....	119
Figura 16. Resultados biológicos e inmunológicos hombres frente a mujeres al diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	121
Figura 17. Nefropatía lúpica de inicio en edad precoz.....	122
Figura 18. Nefropatía lúpica de inicio tardío.....	124
Figura 19. Cadencia temporal entre el diagnóstico de nefropatía lúpica respecto al diagnóstico de LES.....	124
Figura 20. Distribución por patrones histológicos observados. Resultados según la clasificación ISN/RPS 2004.....	128
Figura 21. Edad al diagnóstico de la nefropatía lúpica según el subtipo anatomopatológico.....	129
Figura 22. Periodo de evolución del LES previo al diagnóstico de la nefropatía lúpica.....	129
Figura 23. Perfil inmunológico al diagnóstico de la nefropatía lúpica según patrón histológico.....	130
Figura 24. Remisión tras el tratamiento de inducción de la nefropatía.....	132
Figura 25. Tasa de remisión tras tratamiento de inducción según el subtipo anatomopatológico.....	133
Figura 26. Tiempo en alcanzar la remisión según el patrón histológico.....	133
Figura 27. Tasa de remisión tras tratamiento de inducción en la NL tipo III.....	136
Figura 28. Análisis específico de la inducción de la remisión en la NL tipo III.....	139
Figura 29. Morbilidad y mortalidad según las pautas de inducción en la NL tipo III.....	139
Figura 30. Pautas de inducción utilizadas en la NL tipo IV.....	140
Figura 31. Curva de análisis específico de la inducción de la remisión en la NL tipo IV.....	142
Figura 32. Análisis específico de la inducción de la remisión en la NL tipo IV.....	144
Figura 33. Morbilidad y mortalidad según las pautas de inducción en la NL tipo IV.....	145
Figura 34. Análisis específico de la inducción de la remisión en la NL tipo IV según las cifras de creatinina.....	145
Figura 35. Incidencia anual de recaída de la nefropatía lúpica.....	148
Figura 36. Distribución de las recaídas / rebotes renales según subtipo anatomopatológico.....	149
Figura 37. Tendencia en la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento según el tipo anatomopatológico.....	149
Figura 38. Evolución de la respuesta terapéutica en la NL tipo II.....	150
Figura 39. Evolución de la respuesta terapéutica en la NL tipo III.....	152
Figura 40. Evolución de la respuesta terapéutica en la NL tipo IV.....	154
Figura 41. Mantenimiento de la remisión según la pauta terapéutica en la NL tipo IV.....	156
Figura 42. Tiempo medio de aparición del primer rebrote renal en la NL tipo IV.....	157
Figura 43. Tasa de recaída según el tratamiento de mantenimiento de la NL tipo IV.....	157
Figura 44. Morbilidad renal según el tratamiento de mantenimiento de la NL tipo IV.....	158
Figura 45. Evolución de la respuesta terapéutica en la NL tipo V.....	159
Figura 46. Efectos adversos (1): infecciones.....	160
Figura 47. Efectos adversos (2): toxicidad medicamentosa.....	160

Figura 48. Influencia de los niveles de A-antiDNA en la inducción de la remisión.....	161
Figura 49. Influencia del patrón histológico en la inducción de la remisión.....	162
Figura 50. Influencia del tratamiento de inducción en la inducción de la remisión.....	162
Figura 51. Influencia de la edad al diagnóstico de la NL en el rebrote renal.....	163
Figura 52. Tasa de recaída o rebrote renal en función de la edad al diagnóstico de NL.....	164
Figura 53. Tasa de recaída o rebrote renal en función de la creatinina al diagnóstico de NL.....	164
Figura 54. Influencia de la hipocomplementemia en el rebrote renal.....	165
Figura 55. Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: C3.....	166
Figura 56. Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: C4.....	166
Figura 57. Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: niveles de A-antiDNA>20.....	167
Figura 58. Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: niveles de A-antiDNA>100.....	167
Figura 59. Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: pauta CFM-NIH en la NL tipo III.....	168
Figura 60. Rebiopsias renales.....	169
Figura 61. Rebiopsias renales para evaluación del tratamiento.....	170
Figura 62. Rebiopsias renales por recaída o fracaso terapéutico.....	171
Figura 63. Evolución de la función renal de acuerdo a las cifras de creatinina.....	172
Figura 64. Evolución a insuficiencia renal crónica terminal.....	174
Figura 65. Aparición de accidente cerebrovascular a lo largo del seguimiento.....	181
Figura 66. Aparición de cardiopatía isquémica a lo largo del seguimiento.....	183
Figura 67. Factores predictores de morbimortalidad: factores de riesgo y eventos cardiovasculares estratificados por edad.....	185
Figura 68. Factores predictores de morbimortalidad: factores de riesgo y eventos cardiovasculares estratificados por tiempo de evolución de la NL.....	185
Figura 69. Desarrollo de procesos infecciosos a lo largo del seguimiento.....	186
Figura 70. Evolución de la supervivencia a lo largo del seguimiento.....	191
Figura 71. Causas de muerte.....	192
Figura 72. Mortalidad por subtipos histológicos.....	194
Figura 73. Factores pronóstico de morbimortalidad según el género.....	195
Figura 74. Influencia del género en el desarrollo de IRCT.....	196
Figura 75. Variables hombre y mujer: influencia en la mortalidad.....	196
Figura 76. Factores pronóstico de morbimortalidad según la edad al diagnóstico de NL.....	197
Figura 77. Edad > 40 años al diagnóstico de NL y desarrollo de eventos cardiovasculares.....	197
Figura 78. Factores pronóstico de morbimortalidad según el tiempo de evolución.....	198
Figura 79. Tratamiento con antipalúdicos y desarrollo de IRCT.....	199
Figura 80. Mantenimiento de la remisión en los tratados con antipalúdicos previo al diagnóstico de NL.....	199
Figura 81. Factores pronóstico de morbimortalidad según la exposición a antimaláricos.....	200
Figura 82. Factores pronóstico de morbimortalidad según las cifras de creatinina al diagnóstico de NL.....	202
Figura 83. Creatinina mayor o igual a 1,5 mg/dl al diagnóstico de NL y desarrollo de insuficiencia renal crónica.....	202
Figura 84. Creatinina elevada y mortalidad.....	203
Figura 85. Proteinuria > 500mg /día y desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal.....	203
Figura 86. Subtipo histológico y desarrollo de insuficiencia renal crónica.....	205
Figura 87. Influencia de los subtipos histológicos en la mortalidad.....	205

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. LES y NL: GENERALIDADES.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica consistente en una alteración de la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos que van dirigidos contra antígenos celulares de diferentes órganos. Su carácter multisistémico provoca que exista una variada expresividad clínica y por ello el estudio diagnóstico debe ser cuidadoso. Su curso clínico y evolución es en forma de brotes, con periodos de actividad, periodos de inactividad, y periodos de latencia entre los dos anteriores de duración indeterminada. La gran variedad clínica e inmunológica del LES motivó en el año 1982 a la American Rheumatism Association (ARA, actualmente American College of Rheumatology, ACR) a elaborar unos criterios diagnósticos con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98% (1), que posteriormente en 1997 fueron actualizados (Tabla 1) y que definen el LES por la presencia, simultánea o progresiva, de 4 de los 11 criterios establecidos (2).

Tabla 1. Criterios revisados por la ARA para la clasificación del LES (1997)

1. Eritema Facial
2. Lupus Discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras Orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
- 7. Enfermedad Renal (proteinuria > 0,5 g/día o presencia de cilindros celulares hemáticos).**
8. Alteraciones neurológicas (convulsiones o psicosis)
9. Alteraciones hematológicas:
 - Anemia hemolítica
 - Leucopenia (<4.000 en dos o más ocasiones)
 - Linfopenia (<1.500 en dos o más ocasiones)
 - Trombocitopenia (<100.000)
10. Alteraciones inmunológicas:
 - Anti-DNAa a título elevado
 - Anti-Sm
 - AAF (ACL positivos o presencia de anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva)
11. ANA

La nefropatía lúpica (NL) es la afección renal del LES y su interés radica en que constituye actualmente la mayor causa de mortalidad en el LES (3). La primera descripción moderna del LES la realizó Cazenave en el año 1856 quien observó que el LES predominaba en mujeres y que se acompañaba de fiebre, alopecia, artralgias, adenomegalias e hipertensión (HTA) (4). Fue William Osler quien entre los años 1895 y 1903 describe la mayoría de complicaciones viscerales del LES, entre las que incluye, por un lado, la afectación renal del LES en lo que define como “asas de alambre” glomerulares, y por otro lado, el carácter recurrente en forma de brotes del propio LES. En 1948 Hargraves (5) describe la célula LE, y ese fenómeno es el pródromo para que a partir de la década 1950-60 en adelante aparezcan nuevas técnicas como la inmunofluorescencia indirecta que introducen a los autoanticuerpos como mecanismos patogénicos explicativos de la heterogeneidad clínica del LES. En el año 1957 se demuestra la presencia de un factor sérico que reacciona contra el DNA en pacientes con LES (6), y se empieza a apuntar la relación patogénica entre el anticuerpo anti-DNA nativo y la afectación renal. Años después, al demostrar una correlación entre la concentración de anti-DNA nativo y la actividad de la lesión renal, el aislamiento de anti-DNA nativo del glomérulo renal de pacientes con NL, y la inducción de NL en ratones normales mediante la administración de anti-DNA monoclonal, quedaba del todo demostrada la correlación patogénica del anticuerpo en la generación de la NL. La NL se puede presentar como cualquier otro síndrome o enfermedad renal y afectar a cualquier componente anatómico del riñón (glomérulos, vasos, túbulos, intersticio), si bien lo más destacable de la NL es, indiscutiblemente, la afectación glomerular.

La NL es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de la enfermedad: la supervivencia del paciente con NL llegaba al 69% a los 20 años de seguimiento (7) y en estudios más recientes entre el 87,5% (8) y el 90% (3) a los 10 años. La clasificación en

el tipo de lesión renal que produce el LES ha evolucionado en los últimos 40 años, identificándose y describiéndose nuevos tipos de lesiones. La NL fue clasificada desde un punto de vista anatomopatológico por Churg et al (9) en el año 1982 y revisada posteriormente en el año 1995 (10). Esta clasificación, utilizada durante años, ha sido revisada y modificada en el año 2004 por JJ. Weening et al (11) en representación del grupo de trabajo de clasificación de la NL de la International Society of Nephrology (ISN) y de la Renal Pathology Society (RPS) norteamericanas. Estos nuevos tipos de lesiones anatomopatológicas y las nuevas clasificaciones permiten establecer nuevas hipótesis e interpretaciones etiopatogénicas que a su vez se correlacionan con la clínica, con la elección de uno u otro tratamiento y con el pronóstico y permiten avanzar en el conocimiento de la historia natural de la NL.

1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

La afección renal en el curso del LES es de especial interés debido a que su frecuencia clínica es elevada, entre el 30 y el 55%, y constituye una de las primeras manifestaciones clínicas del LES en el 10% de los casos (3). Las cifras de incidencia y prevalencia del LES en la población general varían en función de la procedencia étnica: desde una incidencia de 3,8 casos/100.000 habitantes en Reino Unido (12) hasta los 7,6 casos en California (13). En cuanto a la prevalencia, ésta oscila entre los 24 y 27 casos/100.000 habitantes (14). La presencia de NL en los pacientes con LES se encuentra alrededor del 50% en los estudios más recientes, y se presenta en la misma proporción, independientemente de la edad de inicio del LES (15). La amplia variabilidad en la incidencia y la prevalencia de NL en el LES se debe a diversos motivos: criterios de inclusión utilizados, morbi-mortalidad diferente por causas socio-

económicas o de acceso a dispositivos sanitarios, y diferencias por razones genéticas y medioambientales.

En cuanto a la distribución por edad, género y raza, la aparición de NL se produce con mayor frecuencia en mujeres (proporción de 9 a 1 respecto a varones) de edades comprendidas entre los 18 y 35 años, incluso cuando se consideran razas o etnias distintas (16). En pacientes afroamericanos es donde además evoluciona de forma más agresiva, seguidos de los hispanos, y los asiáticos y caucásicos en último lugar (17,18). Los alelos HLA-DRB1*1503 (DR2) en afroamericanos y el HLA-DRB1*08 (DR8) en hispanos son los que se asocian con mayor frecuencia a la NL. Los pacientes afroamericanos con NL presentan cifras de PA, creatinina plasmática y títulos de ANA más elevados respecto a pacientes hispanos y caucásicos. Por el contrario, la NL-IV es la más frecuente en los hispanos, a diferencia de otras razas. Existen otras diferencias demográficas en la presentación de la NL, tales como la aparición más frecuente en clases sociales desfavorecidas o en población sin acceso adecuado a recursos sanitarios (19). Incluso se ha postulado que determinados tipos de NL predominan en estaciones del año concretas: el diagnóstico de la NL membranosa (tipo V) se produce con mayor frecuencia en los meses de invierno y primavera, en concreto, los meses de enero y marzo (20). Se especula que las causas de estas diferencias puedan ser debidas tanto a factores ambientales aún no lo suficientemente contrastados (infecciones) como a la propia variabilidad estacional a la que podría estar sometido el sistema inmunológico.

1.3. ETIOPATOGENIA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

Aunque el conocimiento intrínseco de la etiología y la patogenia que inducen la lesión renal en el paciente con LES no se conocen con exactitud, podemos decir que la producción de autoanticuerpos específicos dirigidos contra el DNA u otras estructuras

nucleares, la alteración de la apoptosis, la activación del complemento, o determinados factores ambientales y determinantes genéticos podrían actuar a la vez, provocando la aparición de las diversas variedades de lesión renal que podemos observar en el paciente con LES (21-26).

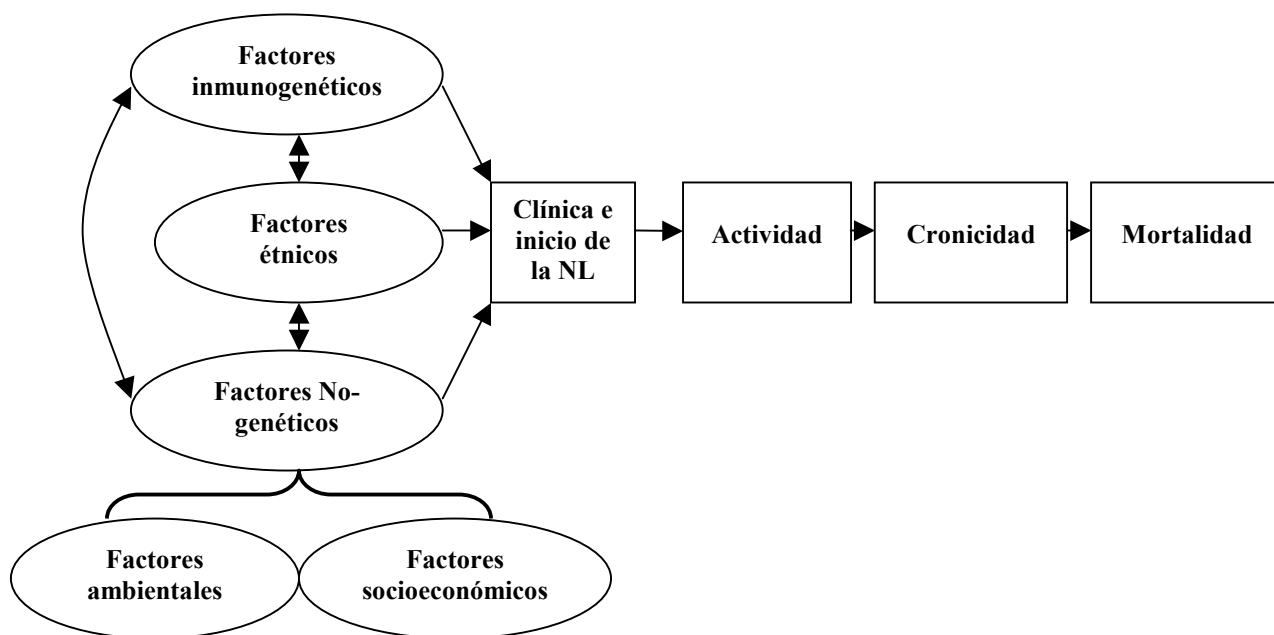


Figura 1. Curso de la enfermedad renal en el LES.

1.3.1. ETIOLOGÍA.

1.3.1.1. Factores Hormonales.

El papel de las hormonas en la expresión clínica y la etiopatogenia del LES fue sugerida ya en el año 1940, tras la observación de Pillsbury de que la enfermedad aparecía con mayor frecuencia en mujeres en etapa reproductiva (27). En la actualidad modelos murinos experimentales han demostrado que la aplicación de testosterona a ratones hembras con NL experimental redujo el desarrollo de proteinuria y la producción de autoanticuerpos contra el tejido renal (Anti-membrana basal, antitúbulo y anti-dsDNA) (28). Asimismo se han demostrado niveles disminuidos de testosterona en mujeres con NL activa en comparación con los hombres (29), y también niveles disminuidos de

dehidroepiandrosterona (DHEA), que causan alteraciones en la apoptosis en células mononucleares. Por otro lado, los estrógenos tienen un efecto dicotómico en las respuestas inmunes mediadas por células T y B: por un lado aumentan la actividad de las células B y por otro pueden suprimir algunas funciones de las células T. En cuanto a la prolactina, ésta actúa como inmunoestimulador independiente de otras hormonas. La hiperprolactinemia se asocia a un incremento de anticuerpos anti-DNA, glomerulonefritis por inmunocomplejos, proteinuria e insuficiencia renal prematura comparada con sujetos controles (30). Por el contrario, el tratamiento con bromocriptina se asocia a una disminución del anti-DNA, un retraso en el inicio de la NL y un aumento de la supervivencia. Parece bien establecida la asociación entre hiperprolactinemia y actividad de la NL, ya que se ha observado la presencia de prolactina elevada en sangre y orina en pacientes con glomerulonefritis activa (31).

1.3.1.2. Factores Ambientales

En el endotelio glomerular y en la pared vascular de pacientes con LES se han observado inclusiones parecidas a virus, que pueden ser simplemente el resultado del efecto de niveles elevados de interferón- α (32). Algunos virus se han relacionado con la patogenia, como por ejemplo el virus de Epstein-Barr y los retrovirus. Por el contrario la posible participación de las bacterias en la patogenia de la NL es casi inexistente.

Otros agentes ambientales como determinadas sustancias químicas, sustancias de la dieta, fármacos, o agentes físicos como los rayos ultravioleta se han implicado en la patogenia del LES, pero su papel en la NL permanece prácticamente desconocido y poco estudiado, a excepción de algunos fármacos.

1.3.1.3. Factores Genéticos

Existe una evidente influencia genética en el desarrollo de NL. Así por ejemplo, el riesgo de desarrollar una IRCT está entre 2,6 a 5,6 veces incrementado en pacientes afroamericanos cuando se comparan con pacientes de origen anglosajón (33,34). Es posible que los genes que predisponen a la presencia de NL sean los mismos genes responsables de la sobreproducción de autoanticuerpos; sin embargo, actualmente se diferencian dos tipos de influencia genética en la NL:

1. Genes que incrementan la susceptibilidad renal a una lesión de etiología autoinmune.

Los genes y proteínas de este grupo se expresan en la Tabla 2.

Tabla 2. Genes que incrementan la susceptibilidad renal a una lesión de etiología autoinmune				
Autor	Gen	Proteína	Alelo	Población
Karassa et al 2003 (46)	FCGR3A FCGR3B	FcγRIIIA FcγRIIIB	V/F158	Metaanálisis Europeos del norte
Parsa et al 2005 (47)	AGT ACE	Angiotensinógeno Enzima convertidora de la angiotensina	M235T Alu I/D (CT) 2/3	Americanos asiáticos
Rovin et al 2002 (48)	IL8	IL-8	C-845C	Mezcla racial
Wang et al 2001 (49)	PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno	-675 4G4G INDE	Chinos
Lee et al 2004 (50)	eNOS	Sintasa del ácido nítrico endotelial	Intron 4	Coreanos
Sesin et al 2004 (51)	EPCR	Receptor de la proteína C endotelial	A6936G	Mezcla racial

2. Genes que amplifican determinados circuitos patogénicos autoinmunes incrementando la incidencia y la severidad de la NL. El mecanismo por el que intervienen estos genes es desconocido. Se expresan en la Tabla 3:

Tabla 3. Genes en los que existe mayor incidencia y severidad de NL				
Autor	Gen	Proteína	Alelo	Población
Miyake et al 2002 (52)	IFNG	IFNγ	Alelo 114	Japoneses
Cho et al 2003 (53)	Ig VH3	Ig VH3	Hv3005	Coreanos
Bastian et al 2002 (54)	DRB1	DRβ1	DRB1*13	Mezcla racial
Villareal et al 2001 (55)	MBL2	Manosa	Gly 54 Asp	Españoles
Forton et al 2002 (56)	SPP1	Oteopontina	C707T	Caucasicos
Aguilar et al 2003 (57)	CCR5	CCR5	D32	Españoles
Verma et al 2005 (58)	CR1	CR1	↓mRNA de leucocitos	Hindú

1.3.2. PATOGENIA

1.3.2.1. Papel de los Autoanticuerpos.

Existen tres teorías por las que los autoanticuerpos provocan lesión en la NL (35):

- 1) Depósito renal de inmunocomplejos circulantes preformados.
- 2) Formación de inmunocomplejos in situ, en el propio glomérulo, por interacción entre anticuerpos anti-DNA y el propio DNA.
- 3) Unión antígeno-anticuerpo con antígenos glomerulares.

Y los tres mecanismos pueden coexistir.

Existen antígenos renales propios de la matriz extracelular o glicoproteínas de superficie que pueden ser dianas para algunos autoanticuerpos. Además, la lesión renal en el caso de la NL también se produce por la unión de autoanticuerpos a antígenos circulantes que conforman la formación de inmunocomplejos que pueden depositarse o unirse a otros antígenos del endotelio vascular, provocando la creación de inmunocomplejos in situ como ocurre en el caso de los nucleosomas y en los anticuerpos anti-DNA (23). Inmediatamente se produce una activación del receptor Fc y del complemento que desencadena una reacción inflamatoria y citotóxica. Dicha citotoxicidad puede producirse directamente sobre el podocito, como sucede con la nefropatía membranosa, donde la formación de inmunocomplejos se sucede a lo largo de la membrana basal glomerular, o hacia las células endocapilares, produciéndose una reacción inflamatoria exudativa y una proliferación endocapilar que sigue a la formación de inmunocomplejos subendoteliales.

La intensidad de la lesión histológica renal y la actividad clínica de la NL se correlacionan con los niveles circulantes de A-antiDNA. Sin embargo no se conoce el mecanismo exacto por el cual producen lesión renal. Algunos autores sugieren que el 95% de los pacientes con LES presentan evidencia histológica de lesión renal mediante

microscopía electrónica y óptica, pero sólo el 55% muestran datos clínicos que permitan sospecharla.

Además, otros autoanticuerpos con actividad antifosfolípida o crioglobulínica pueden promover lesiones inflamatorias vasculares y trombosis (36). Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) pueden ser en algunos casos causantes del inicio de un fenómeno de vasculitis y glomerulonefritis a través de un mecanismo parecido al que sucede en la granulomatosis de Wegener (37). Existen otros autoanticuerpos que intervienen en el desarrollo de la NL, como los anticuerpos antiendoteliales, si bien su influencia sobre el desarrollo de las lesiones renales no se conoce con exactitud. En resumen, numerosos estudios confirman que los A-antiDNA se relacionan con la lesión renal, existiendo una correlación significativa entre el grado de lesión tisular y las concentraciones de IgG anti-DNA. También los anticuerpos anticromatina (38) y los anticuerpos anti-célula endotelial participan en el desarrollo de la NL.

1.3.2.2. Moléculas de adhesión y nefropatía lúpica.

El riñón humano normal expresa moléculas de adhesión, es decir, moléculas constituyentes de la membrana celular imprescindibles para las interacciones celulares en procesos biológicos básicos como por ejemplo, la inflamación, entre otros. En la Tabla 4 se muestran las principales moléculas de adhesión y sus funciones (39).

Tabla 4. Funciones de la moléculas de adhesión				
Molécula de adhesión	Leucocito	Riñón normal	Receptor	Función Biológica
Immunoglobulinas- like				
▪ ICAM-1	Linfocito, monocito	Endotelio	LFA-1, Mac-1	Adhesión inmune
▪ ICAM-2	Linfocito, monocito	Endotelio		Adhesión inmune
▪ VCAM-1	Células dendríticas	Epitelio parietal		Adhesión leucocito/endotelio
Integrinas beta1 (CD29)				
▪ VLA-1	Linfocito, monocito	Epitelio parietal	Colágeno, laminina	Adhesión matriz extracelular
▪ VLA-2	Linfocito, monocito	Epitelio tubular	Colágeno, laminina	
▪ VLA-3	Linfocito, monocito	Epitelio parietal	Colágeno, laminina	
▪ VLA-4	Linfocito, macrófago	Macrófagos residente	VCAM-1	Adhesión leucocito/endotelio
▪ VLA-5	Linfocito, monocito	Mesangio	Fibronectina	Adhesión matriz extracelular
▪ VLA-6	Linfocito, monocito	Epitelio tubular	Laminina	
Integrinas Beta2 (CD18)				
▪ LFA-1	PMN, linfocitos	Macrófagos	ICAM-1, ICAM-2	Adhesión, transmigración
▪ Mac-1	PMN, monocitos	residentes	ICAM-1	Adhesión matriz extracelular
Selectinas				
▪ Selectina-L	PMN, linfocitos	*	Hidratos de carbono	Interacción inicial
▪ Selectina-E	*	*	Antígeno Lewis X	Interacción inicial.
▪ Selectina-P	*	*	CD162	Activación de integrinas

*El riñón normal no expresa selectinas;

ICAM: molécula de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión vascular; VLA: very late activation; LFA: leucocyte function associated; Mac: macrófago (receptores del complemento 3); PMN: polimorfonucleares.

Las Immunoglobulina-like y las integrinas leucocitarias son moléculas de adhesión fundamentales en la inflamación característica de las glomerulonefritis proliferativas, entre las que se encuentra la NL. La lesión glomerular por la NL ha sido el modelo experimental más utilizado como modelo de glomerulonefritis por inmunocomplejos, destacando las interacciones ICAM-1 / Beta2 integrinas en la transmigración de PMN u monocitos-macrófagos. La expresión de ICAM-1, normalmente escasa en las células endoteliales del riñón murino normal, aparece incrementada en el riñón murino lúpico MRL/lpr, siendo el incremento de tal expresión paralelo al incremento de la expresión de TNF-alfa e IL-1beta, citocinas que actúan como estímulos inductores (40). Los experimentos en ratones Knock-out para ICAM-1 (41) han demostrado que esta molécula de adhesión es imprescindible para la infiltración glomerular de PMN y macrófagos en la glomerulonefritis lúpica acelerada en ratones MRL/MPJ-Fas. Además, VCAM-1 que sólo se induce en la célula endotelial por citocinas aparece expresada en el endotelio y en el mesangio (40) contribuyendo a la transmigración glomerular de monocitos-macrófagos a través de las interacciones con su ligando Beta1 integrina (CD29) y Alfa4 (VLA-4). VCAM-1 aparece anormalmente expresada en las células

endoteliales de los capilares glomerulares en las glomerulonefritis de la crioglobulinemia, del LES y de algunas vasculitis. La expresión de VCAM-1 está particularmente relacionada con la existencia de lesiones necrosantes (42). La expresión de las selectinas en la glomerulonefritis es menos conocida, aunque sabemos que se induce la expresión de selectina-E y selectina-P en los capilares de las glomerulonefritis proliferativas de la NL (43). Además, en los pacientes con glomerulonefritis lúpica, las selectina E y P, ICAM-1 y VCAM-1 están elevadas en las fases de actividad de la enfermedad frente a las fases de inactividad, demostrándose además que su elevación no está determinada por el grado de insuficiencia renal (43).

1.3.2.3. Alteraciones de la apoptosis.

Existe una alteración en la regulación de la apoptosis. La apoptosis se inicia con la interacción del Fas con su ligando. Cuando el receptor del Fas se altera se produce una apoptosis inadecuada que provoca la aparición de linfoproliferación y lesión glomerular. Por el contrario, el gen bcl-2 inhibe la apoptosis (44). La expresión anómala de estos genes provoca la resistencia a la apoptosis de los linfocitos y la persistencia de clones autorreactivos.

1.3.2.4. Papel de los linfocitos B y T.

Los linfocitos B y T juegan un papel diferente en las diversas fases de progresión de la NL. La expresión clínica de la NL depende del balance entre la capacidad patogénica y la inmunorregulación de estos subgrupos celulares. Se han observado alteraciones en la estructura de los linfocitos T que afectan la fase de transcripción, lo cual podría incrementar la autorreactividad de los mismos. Asimismo, existe una linfocitosis que provoca un aumento en la síntesis de citocinas estimulantes de la respuesta humoral de

los linfocitos B. La hiperestimulación de linfocitos B conduce a una sobreproducción de anticuerpos e inmunoglobulinas, entre ellos, los anti-DNAn, capaces de fijar el complemento, o bien los anticuerpos dirigidos contra el endotelio vascular, que también se encuentran en las lesiones renales activas.

1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

Los diversos modelos de lesión renal se relacionan con el lugar donde se produce el depósito de inmunoglobulinas, y por lo tanto con la especificidad antigénica, la capacidad de activar el complemento u otras proteasas séricas y su capacidad de provocar una respuesta celular inflamatoria (59). Dichas formas de lesión renal pueden dividirse en 3 grandes grupos.

1.4.1. Lesión en forma de patrón mesangial.

En el patrón mesangial, como ocurre en la nefropatía IgA o en la nefropatía lúpica proliferativa mesangial (NL tipo II), existe una hiper celularidad mesangial y una acumulación de matriz extracelular resultado de la acumulación y depósito de inmunocomplejos mesangiales. Clínicamente, el patrón mesangial conduce a la presencia de microhematuria y proteinuria que no llega al rango nefrótico, con una función preservada o mínimamente alterada del filtrado renal glomerular.

1.4.2. Lesión en forma de patrón endotelial.

Este patrón se caracteriza por la existencia de un acúmulo de leucocitos, lesión renal endotelial y proliferación endocapilar. Este patrón se asocia frecuentemente a una destrucción de la pared capilar, un discreto depósito de inmunocomplejos y diversos grados de proliferación mesangial. En este patrón se incluyen la glomerulonefritis

postinfecciosa, la enfermedad de la membrana basal glomerular, las vasculitis sistémicas y la nefropatía lúpica proliferativa endocapilar. Este tipo de patrón lesional puede observarse en otras patologías cuya base etiopatogénica no es la inmunológica, como ocurre en la hipertensión maligna, algunas endotoxinas bacterianas o como parte de las manifestaciones trombóticas que se suceden en el LES asociado al síndrome antifosfolipídico. Clínicamente, el patrón endotelial se caracteriza por una reducción importante del filtrado renal glomerular, hematuria y proteinuria de rango nefrótico.

1.4.3. Lesión en forma de patrón epitelial.

En el patrón epitelial los anticuerpos y el complemento provocan una lesión citotóxica sobre el podocito (algunos autores la califican como *podocitopatía*) (60) produciendo una lesión en la pared del capilar no proliferativa ni exudativa, como puede observarse en la glomerulonefritis membranosa. Clínicamente se caracteriza por una gran proteinuria clásicamente acompañada de síndrome nefrótico con una reducción gradual del filtrado glomerular.

En el caso de la glomerulonefritis lúpica, pueden coexistir diversos patrones anatómo-patológicos, lo cual le confiere una mayor complejidad y una gran variabilidad clínica.

1.4.4. Lesiones vasculares y túbulo-intersticiales.

Otras estructuras renales como los vasos, los túbulos y el intersticio renal pueden estar afectados en la NL. Como consecuencia de la presencia de HTA, de microtrombosis de pequeños vasos y/o de fenómenos vasculíticos se puede producir una afectación en el árbol vascular renal. Las lesiones vasculares son necrotizantes, muy similares a las observadas en la hipertensión arterial maligna o en el síndrome hemolítico-urémico, y es un factor agravante en el pronóstico de la NL. Los pacientes con NL tipo III y IV

pueden presentar además lesiones tubulares, constituyendo una nefritis tubulointersticial consistente en infiltrados de linfocitos T y monocitos, que pueden progresar de forma independiente a la lesión glomerular (61).

1.5. CLASIFICACIÓN ANATOMOCLÍNICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

La introducción de la biopsia renal en los años 50, la aplicación de la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica a partir de los años 60, y el mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de carácter autoinmune, han sido posibles gracias a la aplicación de estudios experimentales tanto en pacientes sanos como en pacientes con LES. En el año 1964, la glomerulonefritis segmentaria focal (actual tipo III), la glomerulonefritis proliferativa difusa (actual tipo IV) y la glomerulonefritis membranosa (actual tipo V) fueron identificadas como subtipos distintos de afectación renal (62,63), tras lo cual, ya en 1977, se identificó la glomerulonefritis mesangial (tipo II) (64). La primera clasificación diagnóstica de la NL fue realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por Pirani y Pollack en el año 1975 (65) y se modificó posteriormente en 1978 (66). Sin embargo, en el año 1982 la clasificación de la OMS fue modificada por la International Study of Kidney Diseases in Children (9,10) con el objetivo de incluir las lesiones de tipo vascular y tubulointersticiales. Fue en ese año cuando la OMS propuso un esquema clasificatorio que ha demostrado ampliamente su utilidad con el paso de los años y es todavía hoy ampliamente utilizada (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de la OMS de la NL

Clase I	Normal o con cambios mínimos
Clase II	Glomerulonefritis Mesangial (a) Afección mesangial exclusiva con escasa hiper celularidad (b) Hiper celularidad moderada
Clase III	Glomerulonefritis Proliferativa Focal (a) Lesiones necrotizantes “activas” (b) Lesiones “activas y esclerosantes” (c) Lesiones “esclerosantes”
Clase IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa (a) Sin lesiones segmentarias (b) Con lesiones necrotizantes “activas” (c) Con lesiones “activas y esclerosantes” (d) Con lesiones “esclerosantes”
Clase V	Glomerulonefritis Membranosa (a) Glomerulonefritis membranosa pura (b) Asociada a lesiones de clase II (a ó b) (c) Asociada a lesiones de clase III (a-c)* (d) Asociada a lesiones de clase IV (a-d)*

*Estos subtipos pueden ser, alternativamente, clasificados como en la clase IV

Esta clasificación combina todas las modalidades de interpretación anatomopatológica de la biopsia renal y su valor se incrementó cuando Austin et al (67) añadieron un sistema de puntuación semicuantitativo para variables como la cronicidad y la actividad a los que se añaden los componentes morfológicos observados en la biopsia renal, útiles para establecer el tratamiento y el pronóstico (Tabla 6).

Tabla 6. Índices Histológicos de actividad y cronicidad de la NL

Componentes del Índice de ACTIVIDAD	
	- Proliferación celular
	- Necrosis Fibrinoide / cariorrexis
	- Trombos Hialinos
	- Semilunas celulares
	- Infiltración por leucocitos
	- Infiltración de células mononucleares
Componente del Índice de CRONICIDAD	
	- Glomérulos esclerosados
	- Semilunas fibrosas
	- Atrofia tubular
	- Fibrosis intersticial

Por ultimo, el concepto de lesiones agudas o crónicas fue introducido por Pirani et al (68) y posteriormente modificado por Morel-Maroger et al (69). Son ejemplo de

lesiones “activas” la presencia de proliferación extracapilar (semilunas), la proliferación glomerular difusa y la infiltración inflamatoria del intersticio. Por el contrario, las lesiones de cronicidad indican cicatrización y comprenden fundamentalmente la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial (Tabla 7).

Tabla 7. Definición de lesiones glomerulares agudas y crónicas

Lesiones Agudas

Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración por leucocitos y reducción sustancial luminal.
Cariorrhexis.
Necrosis Fibrinoide.
Rotura de la membrana basal glomerular
Presencia de semilunas
Presencia de depósitos subendoteliales
Trombos hialinos

Lesiones Crónicas

Esclerosis Glomerular
Adhesiones fibrosas
Semilunas fibrosas

Pese a lo descrito, los sistemas de puntuación de actividad y cronicidad son poco reproducibles en la clínica habitual y han sido cuestionados por algunos autores. Recientemente se ha publicado un nuevo índice de evaluación de las biopsias renales que evalúa actividad glomerular, túbulointersticial, lesiones crónicas e inmunofluorescencia (70).

Weening JJ et al (11) han propuesto una nueva clasificación que preserva la simplicidad de la clasificación original de la OMS incorporando a su vez aspectos sobre actividad y cronicidad que han ido apareciendo en modificaciones ulteriores. Si bien dicha clasificación puede parecerse a la inicialmente descrita por la OMS, se han introducido importantes cambios cualitativos y cuantitativos que afectan a las diferencias entre las clases III y IV de nefropatía (Tablas 8 y 9).

Tabla 8. Clasificación de la nefropatía lúpica (NL) de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2004

Clase I	Nefropatía Lúpica Mesangial Mínima. Glomérulo normal por microscopía óptica, pero con depósito mesangial por inmunofluorescencia.
Clase II	Nefropatía Lúpica Mesangial Proliferativa. Afectación mesangial con hiper celularidad o con algún grado de expansión de la matriz extracelular por microscopía óptica. Depósitos inmunes mesangiales en la inmunofluorescencia. Pueden ser depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica.
Clase III	Nefropatía Lúpica Focal^a Glomerulonefritis activa o inactiva focal, segmentaria o global, endo o extracapilar, que afecta menos del 50% del glomérulo, con depósitos subendoteliales inmunes y con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A)	Lesiones activas: nefropatía lúpica proliferativa focal.
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefropatía lúpica proliferativa y esclerosante focal.
Clase III (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefropatía lúpica esclerosante focal.
Clase IV	Nefropatía Lúpica Difusa^b Glomerulonefritis difusa activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar, que incluye $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se puede dividir en NL segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ de todos los glomérulos presentan lesiones segmentarias, y NL global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos tienen lesiones globales. La lesión segmentaria se define como aquella que afecta menos de la mitad del glomérulo.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NL proliferativa global difusa.
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante global difusa.
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
Clase V	Nefropatía Lúpica Membranosa. Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o incluso por microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. La Clase V puede coexistir en combinación con las clases III o IV.
Clase VI	Nefropatía Lúpica Esclerosante. $\geq 90\%$ del glomérulo está esclerosado y sin actividad residual.

^a Es necesario indicar la proporción de glomérulo con lesiones activas y con lesiones esclerosas.

^b Es necesario indicar la proporción de glomérulo con necrosis fibrinoide

También es necesario indicar el grado de atrofia tubular (ligero, moderado y severo), fibrosis o inflamación intersticial, severidad de la arterioesclerosis o de otras lesiones vasculares.

Tabla 9. Clasificación abreviada de la nefropatía lúpica (NL) de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2004

Clase I	NL Mesangial Mínima
Clase II	NL Mesangial Proliferativa
Clase III	NL Focal ^a .
Clase IV	NL segmentaria difusa (IV-S) o global (IV-G) ^b .
Clase V	NL Membranosa ^c .
Clase VI	NL Esclerosante avanzada.

^a Es necesario indicar la proporción de glomérulo con lesiones activas y con lesiones esclerosas.

^b Es necesario indicar la proporción de glomérulo con necrosis fibrinoide

^c La Clase V puede coexistir en combinación con las clases III y IV.

También es necesario indicar el grado de atrofia tubular (ligero, moderado y severo), fibrosis o inflamación intersticial, severidad de la arterioesclerosis o de otras lesiones vasculares.

Como en clasificaciones anteriores, ésta nueva propuesta solamente contempla la afectación glomerular, sin tener en cuenta la afectación vascular o tubulointersticial. Dado que la disponibilidad de la microscopía electrónica no es una realidad presente en todos los grupos o centros de investigación u hospitales, esta clasificación se realizó con objeto de que a través del microscopio óptico y la inmunofluorescencia pueda establecerse una clasificación completa.

1.5.1. Nefropatía lúpica mesangial mínima (ISN/RPS Tipo I).

1.5.1.1. ISN/RPS Tipo I - Anatomía Patológica. Se define como la NL mesangial mínima con acumulación mesangial de inmunocomplejos que se identifican por medio de inmunofluorescencia, o por inmunofluorescencia y microscopía electrónica, sin alteraciones evidenciables en la microscopía óptica. Este hecho ya supone en sí mismo una diferencia clara respecto a la clasificación anterior de la OMS, donde en la clase I no se contemplaban este tipo de lesiones.

1.5.1.2. ISN/RPS Tipo I - Clínica. Los enfermos pueden no presentar ninguna anomalía en el sedimento, únicamente una proteinuria transitoria y de escasa cuantía.

1.5.2. Nefropatía lúpica mesangial proliferativa (ISN/RPS Tipo II).

1.5.2.1. ISN/RPS Tipo II - Anatomía Patológica. Se define como la NL proliferativa mesangial caracterizada por la presencia de algún tipo de hiper celularidad (definida por la presencia de 3 o más células mesangiales en una sección de 3 micras) junto a la presencia de depósitos inmunes mesangiales. La presencia de alguna lesión cicatricial glomerular segmentaria o global debe ser interpretada como la secuela de una proliferación glomerular endocapilar y aparición de necrosis, más consistente con la posibilidad de que se trate de una nefropatía clase III o IV. La nueva definición ISN/RPS tipo II elimina la distinción contemplada para las categorías IIA y IIB de la clasificación de la OMS dado que no existen estudios clínicopatológicos que permitan mantener o afirmar la existencia de diferencias en cuanto al pronóstico de la enfermedad.

1.5.2.2. ISN/RPS Tipo II - Clínica. En el caso anterior, los enfermos pueden no presentar ninguna anomalía en el sedimento, o bien una proteinuria transitoria y de escasa cuantía, o bien, una hematuria microscópica.

1.5.2.3. ISN/RPS Tipo II - Patogenia. Se supone que en esta variedad de NL, así como en la tipo I, los inmunocomplejos son poco numerosos, estables, de tamaño medio y formados por anticuerpos que tienen una gran avidéz y afinidad por el mesangio. Dado que la fibronectina presente en el mesangio posee capacidad para interaccionar con inmunocomplejos circulantes, puede ser la responsable de la localización mesangial de estos inmunocomplejos, lo cual hace que exista un cierto grado de aislamiento de los mediadores de la inflamación. El resultado final es una lesión escasamente inflamatoria (11,71-72).

1.5.3. Nefropatía lúpica focal (ISN/RPS Tipo III).

1.5.3.1. ISN/RPS Tipo III - Anatomía Patológica. Se define como la nefropatía focal que afecta menos del 50% del glomérulo, en forma de lesiones proliferativas segmentarias focales o bien cicatrices glomerulares inactivas, con o sin necrosis de la pared vascular y con depósitos subendoteliales. Las alteraciones mesangiales focales o difusas (incluyendo la proliferación mesangial o los depósitos mesangiales inmunes) pueden acompañar las lesiones glomerulares focales. Esta nueva definición permite correlacionar el porcentaje de glomérulos con lesiones activas o crónicas con el pronóstico del paciente. La inmunofluorescencia demuestra la presencia de IgG, IgM e IgA, junto con factores del complemento y fibrinógeno en forma de depósitos granulares a lo largo de los capilares y en el mesangio. A pesar de la característica focal que ofrece la microscopía óptica, todos los glomérulos aparecen afectados en el examen por inmunofluorescencia (figura 2). El estudio mediante microscopía electrónica demuestra la presencia de depósitos electrondensos en mesangio y, en escasa cuantía, en el área subendotelial. En definitiva, se trata de una lesión renal morfológicamente idéntica a la que se encuentra en la ISN/RPS Tipo IV, pero que afecta a menos del 50% del glomérulo.

1.5.3.2. ISN/RPS Tipo III - Clínica. En la mayoría de los casos el estudio de la orina de estos enfermos muestra proteinuria y microhematuria. Ocasionalmente desarrollan un síndrome nefrótico. La insuficiencia renal, en el caso de estar presente, es moderada. Estos pacientes no suelen desarrollar afectación renal grave si son tratados de forma adecuada y si las anomalías serológicas retornan a sus valores normales y los pacientes permanecen en remisión clínica. Sin embargo, en aquellas formas con un porcentaje de glomérulos implicados superior al 50% y signos marcados de actividad, el pronóstico es similar, o incluso peor, que el tipo IV (73,74).

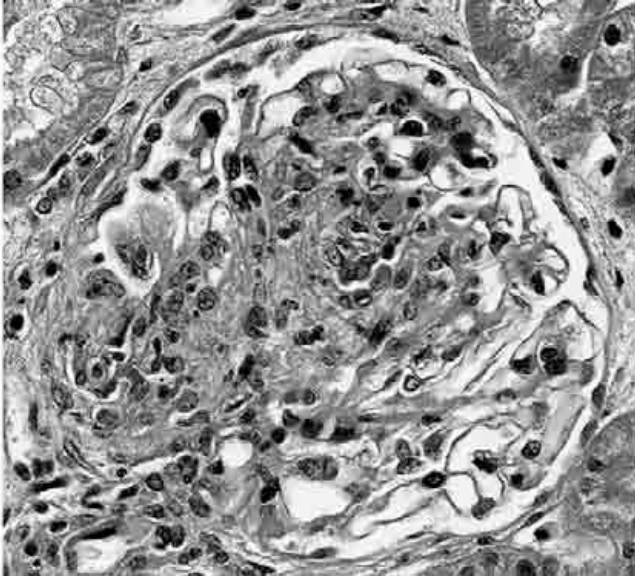


Figura 2. Glomerulonefritis segmentaria focal (NL tipo IIIA)
(Hematoxilina-Eosina 66x)

1.5.4. Nefropatía lúpica difusa (ISN/RPS Tipo IV).

Es la forma más frecuente (30% a 40% de todas las formas anatomoclínicas de NL) y la más grave; para algunos autores es la evolución natural de cualquiera de las dos formas anteriores de glomerulonefritis, especialmente de la NL tipo III.

1.5.4.1. ISN/RPS Tipo IV - Anatomía patológica. Se define como la NL que afecta el 50% o más del glomérulo en la biopsia. Junto con las áreas de proliferación, se puede observar necrosis focal con presencia de restos nucleares (cuerpos hematoxilínicos), trombos hialinos en los capilares glomerulares y un engrosamiento de la pared capilar glomerular con una apariencia rígida, lesión que se denomina en "asa de alambre" (wire-loop). Se produce por la presencia masiva de depósitos predominantemente subendoteliales (11,75).

Las lesiones glomerulares abarcan desde una hiper celularidad mesangial difusa hasta una glomerulonefritis necrotizante severa con formación de semilunas, o bien, en los casos crónicos, una lesión glomerular esclerosa terminal. A veces se observa acentuación de la lobulación del ovillo glomerular e "interposición" de células

mesangiales a lo largo de la pared capilar. La proliferación de estas células mesangiales se puede extender también a la cara interna de la membrana basal y configurar la imagen de “doble contorno”. En algunos casos también se observan espículas por fuera de la membrana basal. La inmunofluorescencia evidencia, a lo largo de las paredes capilares y en el mesangio, depósitos irregulares y granulosos de inmunoglobulinas de diversos tipos (Ig G, Ig A e Ig M) y mediadores de la inflamación como complemento (C3, C4 y C1q), fibrinógeno y properdina. La microscopía electrónica muestra depósitos electrón-densos mesangiales y subendoteliales en grandes cantidades. También se identifican con frecuencia depósitos subepiteliales e intramembranosos. Ocasionalmente los depósitos electrón-densos ofrecen una imagen cristalina que se ha denominado en “huella digital”. Esta imagen es muy característica del lupus y se observa cuando existen abundantes depósitos subendoteliales, si bien pueden hallarse en todos los tipos de NL (11,75). Esta imagen cristalina sugiere la presencia concomitante de crioglobulinas, ya que se observan imágenes similares en la crioglobulinemia mixta esencial. Representarían un tipo de DNA cristalino. Por último, se han identificado unas estructuras túbulo-vesiculares intraendoteliales similares a mixovirus en pacientes con NL. Su significado es incierto pero se sugiere que podrían estar inducidas por la acción del interferón alfa.

Esta clase de NL puede subdividirse en la NL segmentaria difusa (Clase IV-S) cuando más del 50% del glomérulo tiene lesiones segmentarias, o en la NL global difusa (Clase IV-G), cuando >50% del glomérulo tiene lesiones globales (figura 3). La nueva clasificación de lesiones segmentarias o globales se basa en la evidencia de que la NL segmentaria difusa tiene un pronóstico distinto al de la NL global difusa. Al igual que en la clase III, es imprescindible describir los índices de actividad y cronicidad en cada biopsia (tabla 3), así como la proporción de glomérulos afectados de lesiones agudas y

lesiones crónicas, necrosis fibrinoide y semilunas. Asimismo, cualquier lesión tubulointersticial o vascular debe ser descrita en la biopsia.

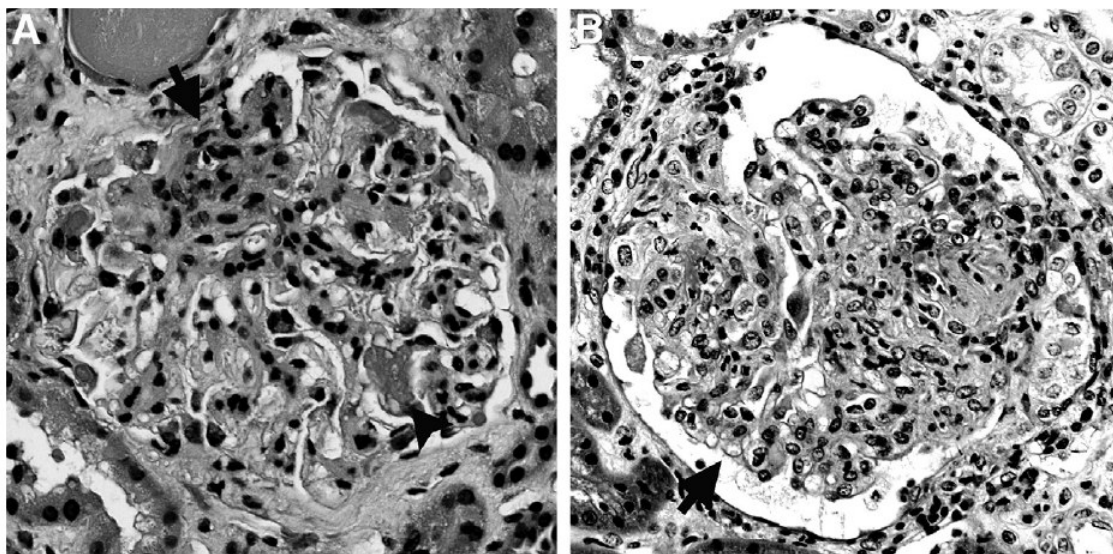


Figura 3. (A) Lesión proliferativa segmentaria que afecta el 20% de superficie (flecha) con lesiones focales exudativas de fibrina (cabeza de flecha). Las lobulaciones del glomérulo que no están afectadas muestran una arquitectura glomerular normal con un incremento moderado de la matriz y celularidad mesangial. Estas lesiones se presentaban en 13 de 22 glomérulos (59%), por lo que fue clasificada ISN/RPS clase IV-S dado que más del 50% del glomérulo está afectado. (B) En el caso de la fotografía B, las lesiones afectan más del 80% y se afectan 30 de 35 glomérulos (85%) de la biopsia. En la flecha se señalan vasos que no están dañados. Esta muestra fue clasificada como difusa global (ISN/RPS IV-G). Hematoxilina y eosina 66x.

1.5.4.2. ISN/RPS Tipo IV - Clínica. El cuadro clínico se caracteriza por una proteinuria de intensidad variable, siendo más frecuente la presencia del síndrome nefrótico, con hematuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial (HTA) que pueden ser graves. Suele acompañarse de unos valores elevados de A-antiDNA y de una disminución marcada de las cifras de los factores C3 y C4 del complemento, salvo cuando la lesión está inactiva o con una esclerosis importante

1.5.4.3. ISN/RPS Tipo IV -Patogenia. La localización de los inmunocomplejos en la zona subendotelial, desde donde tienen acceso a los mediadores plasmáticos de la inflamación, es el factor básico que inicia la respuesta inflamatoria glomerular. Esta localización ocurre cuando existe una cantidad importante de inmunocomplejos, de tamaño intermedio o grande y constituidos por anticuerpos de alta afinidad. La

capacidad del mesangio para eliminar estas macromoléculas se halla sobresaturada y se acumulan, a continuación, en la zona subendotelial paramesangial y finalmente en las asas capilares periféricas. Es en esta última zona donde los inmunocomplejos tienen acceso a los mediadores de la inflamación circulantes como el complemento y las plaquetas. La activación de los mediadores de la inflamación así como la de los polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos, no sólo estimula la proliferación de las células intrínsecas del glomérulo sino que también se liberan enzimas proteolíticos.

La naturaleza del antígeno y del anticuerpo puede contribuir también a la localización subendotelial. Así, anticuerpos de carga positiva pueden unirse a cargas negativas fijas presentes en la pared capilar, lo que ocurre preferentemente en la zona subendotelial. Una vez producida la fijación de dichos anticuerpos con alto nefrotropismo, la activación consecuente de citocinas inflamatorias induce un aumento de la permeabilidad capilar que permitirá el depósito de otros inmunocomplejos. Otro mecanismo que contribuye al depósito subendotelial es la activación de las moléculas de adhesión endotelial. La inducción de ICAM y la expresión de VCAM se asocia con la activación de citocinas, aumento de la permeabilidad vascular e inicio de la respuesta inflamatoria (23,61,76-78).

1.5.5. Nefropatía lúpica membranosa (ISN/RPS Tipo V).

1.5.5.1. Nefropatía lúpica membranosa (ISN/RPS Tipo V) - Anatomía Patológica.

La Clase V se define como la NL membranosa, con depósitos granulares subepiteliales continuos, segmentarios o globales, y a menudo con depósitos inmunes mesangiales. En la clase V podemos encontrar cualquier tipo de hiper celularidad mesangial. El análisis mediante el microscopio óptico revela un engrosamiento difuso y generalizado de las

paredes capilares periféricas, las cuales mediante la tinción con plata ofrecen la imagen de "espículas" y se proyectan de forma subepitelial a lo largo de la membrana basal. Estas espículas representan engrosamientos de la membrana basal del glomérulo situados de forma que separan o rodean depósitos de inmunoglobulinas colocados a nivel subepitelial e intramembranoso como se aprecia con la inmunofluorescencia y el análisis ultraestructural. Puede observarse también cierto grado de expansión mesangial. La inmunofluorescencia demuestra depósitos granulosos de pequeño tamaño, compuestos por inmunoglobulinas y complemento distribuidos de modo uniforme a lo largo de las paredes capilares y en menor cantidad en el mesangio.

La microscopía electrónica permite apreciar la presencia de depósitos situados típicamente a nivel subepitelial e intramembranoso. En general, los depósitos se distribuyen de forma regular y son de tamaño uniforme, a diferencia de lo que ocurre en la nefropatía tipo IV en que son irregulares y de tamaño muy variable. Este patrón es muy similar a la nefropatía membranosa idiopática, excepto por la presencia de depósitos a nivel mesangial (11,75). Si las cicatrices glomerulares son secuela de una NL proliferativa, dicha biopsia deberá designarse como combinación de una NL de clase III con la clase V o bien de la clase IV con la clase V, en función de la distribución de las lesiones glomerulares.

1.5.5.2. Nefropatía lúpica membranosa (ISN/RPS Tipo V) - Clínica. Las diferencias clínicas y anatomopatológicas de los enfermos con este tipo de nefropatía, junto con una actividad inmunológica de escasa identidad, hacen sospechar que este grupo de pacientes tenga una respuesta inmune distinta a la de aquellos con formas proliferativas de afección renal.

Los enfermos presentan una proteinuria importante, con o sin hematuria. El síndrome nefrótico está presente en la mayoría de las ocasiones, bien al inicio o durante la

evolución. Las alteraciones inmunológicas son de escasa identidad y no es infrecuente la ausencia de manifestaciones extrarrenales, lo que puede dificultar su diagnóstico diferencial con las formas idiopáticas.

1.5.5.3. Nefropatía lúpica membranosa (ISN/RPS Tipo V) - Patogenia. El mecanismo patogénico que conduce a este tipo de nefropatía en los modelos experimentales con animales es la formación “in situ” de los inmunocomplejos. Esta respuesta inmune se caracteriza por la presencia de inmunocomplejos circulantes de pequeño tamaño e inestables, formados por anticuerpos de baja afinidad en presencia de un exceso de antígeno. Bajo estas condiciones, los complejos se pueden disociar y el antígeno se deposita en los capilares del glomérulo. A continuación, los inmunocomplejos se forman “in situ” a partir de las inmunoglobulinas dirigidas contra estos antígenos implantados en la parte externa de la membrana basal. Por ello, la naturaleza del antígeno es el determinante en la patogenia de esta nefropatía. Como es sabido, el suero de los pacientes lúpicos contiene una amplia variedad de anticuerpos dirigidos contra numerosas estructuras propias. Es de especial interés el hecho de que las histonas son altamente catiónicas; diversos experimentos han demostrado que los antígenos catiónicos tienen una amplia afinidad para las áreas aniónicas de la membrana basal y una vez fijadas en ellas pueden actuar como un antígeno diana y facilitar la formación “in situ” del complejo inmune. De esta forma, los depósitos subepiteliales se hallan secuestrados del acceso de las citocinas inflamatorias presentes en el torrente circulatorio. Por ello, el resultado final será sobre todo un cambio en las características de permeabilidad de la membrana basal glomerular sin evidencia de necrosis o de respuesta inflamatoria activa (11,71).

1.5.6. NL Esclerosante (ISN/RPS Tipo VI).

A la Clase VI pertenecen aquellas biopsias en las que existe una glomeruloesclerosis en $\geq 90\%$ de los glomérulos, esclerosis atribuible a la NL. Además, no existe evidencia de glomerulopatía activa. Sin la ayuda de una estrategia de biopsias secuenciales, no será posible determinar desde qué clase de lesión glomerular originaria evoluciona la clase VI. Entre los pacientes con LES es poco frecuente el hallazgo de una nefropatía en estadio final. No obstante, existen pacientes con NL tratados durante periodos prolongados y en remisión analítica constante, que en la autopsia presentan lesiones glomerulares crónicas. Ello puede ser difícil de diferenciar morfológicamente de otras formas de glomerulonefritis crónica o de glomeruloesclerosis que puede aparecer con la edad. Sin embargo, en los glomérulos menos afectados pueden observarse cambios residuales proliferativos, “asas de alambre” y alteraciones en la inmunofluorescencia o en el estudio ultraestructural sugestivos de NL. En la Tabla 10 se comparan las clasificaciones de la OMS (1982) y de la ISN/RPS (2004).

Tabla 10. Comparativa entre las clasificaciones de la OMS y la ISN/RPS actual

Tipo	OMS 1982	OMS Modificada	ISN/RPS 2004
I	Glomérulo normal a) por medio de todas las técnicas b) depósitos electrondensos e inmunofluorescencia +	No normal en la clasificación patológica	NL Mesangial mínima. MO normal. Depósitos electrondensos, inmunofluorescencia +
II	Alteraciones mesangiales puras a) hiper celularidad ligera b) hiper celularidad moderada	No existen diferencias clínicas entre las clases a) y b)	NL Mesangial proliferativa, con cualquier grado de proliferación
III	Glomerulonefritis segmentaria focal ¹	1) Problema de clasificación (focal / global) 2) No existe diferenciación cuantitativa de focalidad.	NL Focal con menos del 50% del glomérulo afectado ²
IV	Glomerulonefritis difusa	1) La categorización incluye tanto lesiones segmentarias como globales 2) No existe diferenciación cuantitativa en la definición de "difusa"	Afectación glomerular difusa \geq al 50% del glomérulo. a) IV-S \geq 50% del glomérulo tiene lesiones segmentarias b) IV-G \geq 50% del glomérulo tiene lesiones globales
V	Glomerulonefritis Membranosa a) Pura b) Asociada a Tipo II c) Asociada a Tipo III d) Asociada a Tipo IV	1) No se han demostrado diferencias clínicas entre los subclases a) y b) 2) Las subclases que combinan NL membranosa con lesiones activas de tipo III y IV son confusas	NL Membranosa a) Con o sin proliferación o depósitos mesangiales b) En biopsias que combinan NL membranosa con lesiones focales (III) o difusas (IV), las lesiones glomerulares se diagnostican por separado.
VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada	No existe un diferenciación cuantitativa sobre el grado de esclerosis	NL esclerosante avanzada afecta \geq 90% de glomérulos en forma de esclerosis y sin actividad residual.

MO = microscopía óptica

¹ Subcategorías: activa necrotizante, activa y esclerosante y lesiones esclerosas

² Subcategorías: activa, activa y crónica, y lesiones crónicas.

1.5.7. Transformación histológica.

Si bien el cuadro histológico de la biopsia renal se suele encuadrar en alguno de estos tipos de nefropatía lúpica, también puede producirse la transformación de un tipo hacia otro distinto, bien espontáneamente o de forma inducida por el tratamiento. Así, se ha observado que formas proliferativas difusas (tipo IV), en remisión tras un tratamiento agresivo, pueden transformarse en glomerulonefritis membranosas (tipo V) o mesangiales (tipo II). Es difícil conocer con certeza la frecuencia exacta del cambio de las formas histológicas. Ello es debido a las distintas indicaciones para practicar una rebiopsia y a las diferentes pautas terapéuticas existentes. De todas formas, se considera

que estos cambios pueden llegar a afectar al 45% de los casos. No existen datos clínicos ni histológicos que permitan anunciar con seguridad una transformación histológica, aunque un incremento rápido de la proteinuria o el empeoramiento de la función renal se suele asociar con una forma más grave. El mecanismo de transformación se halla relacionado con una alteración de la respuesta inmune y, por ello, con una alteración de los mecanismos patogénicos implicados en la nefropatía. Así, la infrecuencia del cambio de una forma membranosa a una proliferativa sugiere mecanismos patogénicos distintos en estas dos formas.

Si bien la diferenciación entre cada tipo de lesión se establece en función del grado de lesión glomerular, la clasificación de Weening et al (11) no pierde de vista la posible afectación vascular y/o tubular: la fibrosis intersticial, la atrofia tubular, la vasculitis necrotizante y la microangiopatía trombótica tendrán una enorme trascendencia en el pronóstico y la respuesta al tratamiento, debiendo ser descritas en todos los casos.

1.5.8. Afectación de otras estructuras renales no glomerulares.

Además del glomérulo, las tres estructuras que pueden estar afectadas en la nefropatía lúpica son los vasos, los túbulos y el intersticio.

Los vasos renales pueden estar afectados como consecuencia de la presencia de hipertensión arterial y/o de vasculitis (71), aunque también se ha descrito la presencia de microtrombos en los pequeños vasos renales en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípido (78). Estos pacientes tienen una afección vascular renal, pero no una franca proliferación glomerular, por lo que la trombosis glomerular sería el evento patogénico primario que provoca la progresión de la lesión renal.

De forma similar, la presencia de vasculitis necrotizante comporta un pronóstico grave en pacientes con nefropatía lúpica. Estas lesiones son similares a la arteriolitis

necrotizante observada en la hipertensión arterial maligna, en el síndrome hemolítico-urémico o en una arteritis necrotizante genuina. Aparecen en el 10% de las series y se consideran un factor que agrava el pronóstico de la nefropatía. Por último, la presencia de lesiones arterioscleróticas es un indicador morfológico de la presencia de hipertensión arterial, uno de los principales factores de morbilidad del LES.

En cuanto a la afectación tubular e intersticial, los pacientes con nefropatías tipo III y IV presentan con frecuencia una nefritis túbulo-intersticial activa. En algunos casos, estas lesiones progresan independientemente de la glomerulonefritis (71). En las formas activas y agudas se aprecia un infiltrado fundamentalmente por linfocitos T y monocitos, con pocas células plasmáticas. La presencia de fibrosis y acúmulos de monocitos, macrófagos y células plasmáticas sugiere una mayor cronicidad (61).

También pueden hallarse lesiones intersticiales en aquellos pacientes en tratamiento prolongado con AINEs.

El **índice de cronicidad** y/o la presencia de semilunas se ha asociado con la enfermedad progresiva. La ausencia de cambios crónicos tiene buen pronóstico. Entre los componentes del índice de cronicidad tienen especial interés pronóstico la esclerosis glomerular y las lesiones túbulo-intersticiales (3,22,66,69). Si bien varios estudios consideran estos índices como reproducibles, un amplio estudio los valora como de interés relativo (67), sugiriendo la necesidad de ampliar los estudios dirigidos a mejorar la reproductibilidad y comparabilidad de estos datos.

1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NL.

Las manifestaciones clínicas de la NL son muy variadas e incluyen proteinuria, sedimento urinario patológico, edemas, hipertensión arterial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. La ausencia de proteinuria y de alteraciones en el sedimento urinario no excluyen la existencia de nefropatía (forma silente) y ello es relativamente frecuente en la NL mesangial, pero también puede observarse, aunque muy raramente, en las formas focal y proliferativa difusa (79).

Los pacientes con NL mesangial o focal pueden estar asintomáticos o cursar con anomalías menores, como ligera proteinuria y alteraciones del sedimento urinario. La prevalencia de síndrome nefrótico en la NL focal es inferior al 20% y en general no existe hipertensión o insuficiencia renal.

Por el contrario, en la NL proliferativa difusa cursa con proteinuria moderada o intensa (100%), síndrome nefrótico (60-90%), microhematuria (65-80%), hipertensión (30-60%) e insuficiencia renal (50-60%). Algunos pacientes de este grupo cursan clínicamente como una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En cuanto a la NL membranosa, se caracteriza por una proteinuria muy abundante, acompañada en general de un síndrome nefrótico franco y de hematuria microscópica. La presión arterial y la función renal suelen afectarse en las fases avanzadas. Las diferencias clínicas y anatomopatológicas de los enfermos con este tipo de nefropatía, junto con una actividad inmunológica de escasa identidad, llevan a sospechar que este grupo de pacientes tiene una respuesta inmune distinta a la de los que padecen formas proliferativas (79).

1.7. DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

1.7.1. Pruebas de laboratorio.

Las anomalías en las pruebas serológicas son casi constantes en los pacientes con NL, especialmente durante los brotes o exacerbaciones, o preceden a las fases de actividad de la enfermedad renal. Estas anomalías, más frecuentes en los pacientes no tratados, consisten en niveles elevados de A-antiDNA, cuyos niveles se relacionan con la actividad de la nefropatía (80,81,82), y de modo característico, una disminución acusada de los componentes iniciales (C1q, C4 y C2) y tardíos (C3 y C5) del complemento sérico. En el caso del complemento también es frecuente observar una activación adicional de la vía alternativa, con descenso de los niveles de properdina y C3 proactivador (C3PA). En algunos trabajos se han relacionado las alteraciones del complemento con la actividad de la nefropatía, de modo que la persistencia de niveles disminuidos de CH50 o de C3 se ha asociado a la progresión de la nefropatía, aunque ello no se ha comprobado en otros estudios. A diferencia de otros tipos histológicos, la NL membranosa puede presentarse sin los hallazgos serológicos característicos del LES. Las anomalías analíticas pueden aparecer varios meses antes de las primeras manifestaciones de la nefropatía, y por ello debe controlarse con frecuencia en estos pacientes la proteinuria y el sedimento urinario.

1.7.2. Biopsia renal.

Ha existido una amplia controversia sobre el papel y el momento de practicar una biopsia renal en el LES. Algunos autores opinan que la biopsia renal no añade información adicional a la proporcionada por parámetros clínicos como la creatinina y la proteinuria (83). No obstante, numerosos autores consideran que la biopsia renal es la prueba que proporciona la información más real acerca del tipo y gravedad de la

afección renal y, por tanto, sobre el pronóstico de la misma (23,61,71,73,74,84) por lo que en la actualidad, y con la nueva clasificación de la nefropatía, constituye un elemento fundamental e imprescindible para el estudio de la NL.

Para Rankin et al (80), la biopsia renal debe realizarse cuando su resultado puede provocar cambios en la terapéutica y específicamente cuando exista una proteinuria significativa (>1 gr/24 horas) o disminución del filtrado glomerular. Mills (81) considera como principales indicaciones las siguientes:

- determinar si las lesiones renales son irreversibles.
- investigar el origen de un fallo renal que parece atípico.
- documentar el subtipo y estadio de la nefropatía con fines de estudio y establecimiento del pronóstico y tratamientos más adecuados.

Para el grupo del NIH (82), un síndrome renal clásico, puede en algunos casos, obviar la necesidad de una biopsia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se presentan con un cuadro clínico compatible con diversos tipos de NL que precisarán de distintos enfoques terapéuticos, siendo la biopsia obligada en estos casos. No obstante, no la consideran indicada salvo para fines de estudio. Otros expertos como el grupo de Esdaile (85) analizan tres aspectos a considerar en la realización de la biopsia renal:

- a) los facultativos con amplia experiencia en el manejo de estos pacientes suelen ser expertos en pronosticar la evolución a corto y largo plazo sin recurrir a la biopsia; sin embargo, ello no es aplicable a todos los médicos que controlan a estos pacientes.
- b) al realizar la biopsia renal probablemente se acelera la estrategia diagnóstica lo que redundará en el mejor pronóstico.
- c) los datos obtenidos en la biopsia permiten predecir con mayor seguridad la evolución a largo plazo, a diferencia de los marcadores biológicos.

Kashgarian (71) opina que la biopsia renal separa los pacientes que no requieren terapéutica inmunodepresora agresiva o experimental de los que si la precisan, por ejemplo, la clase II de la IV, ya que inicialmente ambas pueden cursar tan sólo con proteinuria.

En definitiva, la opinión general predominante de diversos autores y expertos es que la biopsia renal está indicada en los pacientes con LES con escasa alteración de la función renal o de los parámetros biológicos básicos (sedimento, proteinuria), frente a aquellos que opinan que no está justificado el riesgo que puede comportar una biopsia para tan sólo confirmar una certeza clínica. Cabe destacar que en numerosas ocasiones, sobretudo al inicio del proceso, la clínica y/o el laboratorio no permiten predecir el sustrato patológico de la lesión renal. Al mismo tiempo, un análisis amplio de la biopsia renal permite alcanzar una información pronóstica a corto y largo plazo que no se consigue obtener por otras vías (86). Podemos concluir que la biopsia renal será necesaria siempre que exista cualquiera de las siguientes situaciones:

- Alteración de la función renal (creatinina superior a 1,5 mg/dl) demostrada en 2 o más ocasiones.
- Proteinuria superior a 500 mg/24h mantenida en 2 o más ocasiones.
- Alteración del sedimento urinario: hematuria o presencia de cilindros granulosos (mantenido y tras descartar infección urinaria).
- Pacientes con afectación renal ya diagnosticada (con o sin biopsia previa), con función renal estable, que presenten:
 - 1) Deterioro rápido de la función renal (de forma orientativa: aumento de la creatinina superior a 1 mg/ml/mes durante 2 meses).
 - 2) Aumento comprobado de la proteinuria de más de 1-2 g/24h entre dos determinaciones.

En pacientes sin evidencia biológica de afectación renal, con títulos de A-antiDNA muy elevados y niveles bajos de CH50 de forma mantenida, y sobretodo en presencia de afectación sistémica distinta de la cutáneo-articular, la indicación de la biopsia renal se valorará de manera individualizada, y teniendo en cuenta las contraindicaciones relativas de la biopsia renal (Tabla 11).

Tabla 11. Contraindicaciones relativas de la Biopsia Renal
Pacientes monorrenos
Hidronefrosis
Alteraciones de la coagulación
Embarazo
Infección urinaria activa
Quistes múltiples
Hipertensión arterial no controlada
Tumor renal
Insuficiencia renal avanzada

1.7.3. Biopsia renal repetida.

En cuanto a la repetición de biopsias renales, las rebiopsias han demostrado que con el tratamiento el índice de actividad tiende a disminuir, mientras se estabilizan o deterioran el índice de cronicidad y la extensión de la afección túbulo-intersticial. Los depósitos electrondensos subendoteliales y mesangiales disminuyen, mientras que los subepiteliales tienden a incrementarse entre las biopsias. La mejoría de los depósitos subendoteliales se acompaña de recuperación de la función renal y disminución de la proteinuria, lo que constituye un marcador pronóstico importante (71,84,85,87).

Durante el seguimiento de un paciente una nueva biopsia puede ser de utilidad para un mejor conocimiento del pronóstico, al mismo tiempo que puede ser útil para decidir cuando iniciar un tratamiento agresivo. Se considera de interés la práctica de una nueva biopsia renal en un paciente con una NL conocida y controlada en las siguientes situaciones:

- cuando aparezca un deterioro rápido de la función renal.
- ante un incremento comprobado de la proteinuria de más de 2 gramos/día.

- mejoría de la función renal con persistencia de la proteinuria, con la finalidad de decidir si detener o no el tratamiento.

Asimismo podría estar indicada al finalizar el tratamiento inmunodepresor en las formas graves, a fin de conocer mejor el pronóstico y tratamiento futuro, y aún más si se puede plantear la posibilidad de un embarazo.

1.7.4. Índices de actividad.

La biopsia renal permite categorizar en subgrupos anatomoclínicos a los pacientes con NL. En base a los resultados de la BR existe una gradación de la actividad y la cronicidad de las lesiones observadas en el microscopio, que se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12. Actividad y la cronicidad de las lesiones observadas en el microscopio		
	Índice de Actividad (límites de 0 a 24 puntos)	Índice de Cronicidad (límites de 0 a 12 puntos)
Lesiones Glomerulares	Proliferación Celular Necrosis Fibrinoide-Cariorrhexis Trombos hialinos Semilunas celulares Infiltración por leucocitos	Glomérulos esclerosados Semilunas fibrosas
Lesiones Túbulo-Intersticiales	Infiltración por mononucleares	Atrofia tubular Fibrosis intersticial

Las lesiones individuales reciben una puntuación de 0 a 3 (ausente, leve, moderada y grave). La necrosis-cariorrhexis y las semilunas celulares se valoran con 2 puntos. Los índices están compuestos por las puntuaciones de las lesiones individuales en cada categoría de actividad o cronicidad.

1.7.5. Nefropatía lúpica silente.

El conocimiento de la patogenia y del curso clínico de la nefropatía lúpica, se ha beneficiado de los recientes avances inmunológicos y de los estudios clínicopatológicos realizados mediante la práctica de biopsia renal a pacientes sin evidencia clínica de nefropatía. Ello ha permitido detectar alteraciones histológicas renales en alguno de estos pacientes, que constituyen la denominada nefropatía lúpica silente. Por todo ello, la incidencia real de la afección renal en el LES podría cifrarse en alrededor del 90%.

Aunque en la mayoría de los casos con nefropatía lúpica silente la lesión renal objetivada es una glomerulonefritis mesangial, algunos pacientes presentan formas proliferativas (focales o difusas), susceptibles de tratamiento. También se ha observado en formas silentes la progresión de una glomerulonefritis mesangial a una proliferativa (72,73). Nuevamente la indicación de la biopsia renal en los pacientes con una nefropatía silente es un dilema en discusión. Existen estudios que establecen que los pacientes con riñón ópticamente normal presentarían únicamente afectación articular y cutánea, mientras que aquellos con otras alteraciones lúpicas (serositis, anemia hemolítica) podrían presentar una nefropatía lúpica silente (73). En vista de estos resultados estaría indicada la práctica de biopsia renal en aquellos pacientes con afectación extracutánea-articular y marcadas alteraciones de los parámetros inmunológicos de actividad del LES. En el caso del lupus infantil, la biopsia renal estaría siempre indicada aún en ausencia de manifestaciones renales, sin valorar el hecho que solamente exista una afectación cutáneo-articular (71).

1.8. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

Hasta hace poco el tratamiento de la NL se basaba en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, numerosos informes anecdóticos y, por último, en un reducido número de trabajos prospectivos que analizan las distintas opciones terapéuticas. Eran escasas las guías terapéuticas, de consenso, o basadas en la evidencia, que abordaran de manera global el manejo de la NL (88). Sin embargo, desde el año 2004 disponemos en la literatura de una revisión sistemática de la *Cochrane Collaboration* (89) que analiza, de acuerdo a las evidencias existentes, las combinaciones terapéuticas disponibles. La mayoría serán pacientes mujeres que recibirán tratamiento con corticoides e inmunodepresores durante años.

Se considera que el tipo de tratamiento depende del patrón morfológico de la afectación renal hallado en la biopsia renal. Dicho tratamiento se compone de una primera fase de **inducción a la remisión** y una segunda fase de **mantenimiento de la remisión**. Si bien no existe un consenso definitivo que permita diferenciar cuando finaliza el tratamiento de inducción y/o cuando empieza el tratamiento de mantenimiento, podemos diferenciar de manera práctica lo siguiente:

1. La **Remisión Completa** se define cuando existe:

- Normalización de la función renal (o recuperación del nivel basal)
- Reducción de la proteinuria a $< 1\text{g/día}$
- Normalización del sedimento urinario
- Normalización de A-antiDNA y complemento.

2. La **Remisión parcial** se produce cuando se objetiva mejoría respecto a la situación inicial de actividad de los parámetros biológicos definidos anteriormente, pero sin alcanzar la totalidad de los objetivos, y sin empeoramiento de ninguno de los demás parámetros renales.

Dada la naturaleza oscilante en el tiempo de la actividad lúpica, es posible que el riñón acumule lesiones crónicas irreversibles con cada brote que se traducirán en un deterioro progresivo de la función renal y/o proteinuria persistente (habitualmente inferior a 2g/día) sin que estas alteraciones impliquen actividad inmunológica.

3. La **Recidiva** se produce cuando:

- Existe aumento leve de la proteinuria hasta alcanzar el rango nefrótico.
- Aparición de sedimento urinario activo.
- Aumento de la creatinina basal.
- Aumento de la actividad inmunológica (aumento de A-antiDNA y/o descenso del complemento).

En función del tipo e intensidad de la recidiva se valorará la necesidad de realizar una biopsia renal para determinar el tipo de afectación presente en ese momento y poder ajustar el tratamiento a los hallazgos anatomopatológicos.

1.8.1. Glucocorticoides.

El tratamiento básico de la NL continúan siendo hoy día los glucocorticoides (82,90). A menudo se emplean solos como tratamiento inicial la prednisona u otro corticoide equivalente a dosis intermedias (0,5-1 mg/Kg de peso y día); con dicha dosis de 0,5 mg/Kg/día suele ser suficiente para pacientes con glomerulonefritis mesangial, y a dosis más altas (1mg/Kg/día) para pacientes con glomerulonefritis proliferativa focal moderada (menos del 50% de glomérulos afectados) y en la forma membranosa (también 1mg/Kg/día). Los pacientes con formas graves de glomerulonefritis focal o glomerulonefritis proliferativa difusa requieren dosis altas de prednisona (1mg/Kg/día) asociadas a ciclofosfamida (91).

Los bolus de metilprednisolona (1g/día/ev 3 días consecutivos) se han utilizado en diversas situaciones graves de LES (92), pero esta modalidad terapéutica ha sido menos estudiada como tratamiento de mantenimiento para un proceso crónico como la NL (82). Su principal indicación en el paciente con NL es la existencia de semilunas epiteliales (proliferación extracapilar) en la biopsia renal. La eficacia y toxicidad de ambas modalidades terapéuticas (dosis diaria versus bolus) no se han comparado de forma rigurosa. Los bolus de metilprednisolona no han demostrado ser superiores al tratamiento con bolus de ciclofosfamida. Los efectos secundarios de los glucocorticoides son ampliamente conocidos: osteoporosis, infecciones, aumento del riesgo cardiovascular, necrosis avasculares, entre otros. Por todo ello, se debe procurar mantener las mínimas dosis posibles de glucocorticoides en las fases inactivas de la

enfermedad, y potenciar el uso de otras opciones terapéuticas. Las dosis elevadas de esteroides pueden provocar esclerosis glomerular por aumento de la presión de perfusión capilar y por la elevación del colesterol-LDL. Ello conlleva la sobrecarga, por parte de las células mesangiales, de colesterol-LDL oxidado y a una lesión celular (71).

1.8.2. Inmunodepresores.

La utilización de inmunodepresores en el tratamiento de la NL está indicada en caso de respuesta escasa o cuando se precisen dosis elevadas y mantenidas de corticoides. En tales circunstancias, la adición de inmunodepresores consigue frenar la actividad de la nefropatía al mismo tiempo que permite disminuir la dosis de glucocorticoides. En este sentido, diversos autores han demostrado una resolución más rápida y completa de la actividad de la nefropatía respecto a aquellos pacientes que sólo recibieron glucocorticoides, además de un número menor de brotes clínicos y un impacto económico evidente (93,94).

El tratamiento con CFM en pacientes con NL comienza a tener relevancia en la década de los años 70 con los estudios realizados en la Clínica Mayo (95), en un principio por vía oral y siempre asociado a glucocorticoides. Las pautas y combinaciones terapéuticas fueron al principio muy diversas (96), en ocasiones combinadas o seguidas de azatioprina en un intento de disminuir la toxicidad. Más adelante se inició la sustitución de la CFM oral por los bolus de CFM intermitentes, siendo la experiencia de los estudios del NIH los más concluyentes sobre las ventajas a largo plazo respecto a la menor evolución a insuficiencia renal y menores recidivas (97). A partir de éstas y otras experiencias la administración de bolus de CFM intermitentes de manera mensual asociados a la administración de corticoides quedaba instaurada como la combinación más eficaz para controlar la progresión de la NL (98). Posteriormente ha existido la

tendencia a utilizar dosis cada vez menores de CFM, buscando el equilibrio entre máximo beneficio y mínimo riesgo en cuanto a efectos colaterales.

Actualmente, la CFM es el inmunodepresor más empleado (99-102); presenta una acción más rápida y eficaz en comparación con otros inmunodepresores como la azatioprina, aunque efectivamente su toxicidad es mayor (61). Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de los pacientes bajo tratamiento con dichos fármacos ha revelado que sólo se benefician aquellos enfermos cuya biopsia muestra alteraciones histológicas de actividad y escasos signos de cronicidad, ya que en presencia de éstos se suele observar una evolución progresiva hacia la insuficiencia renal, a pesar del tratamiento inmunodepresor. De ello se desprende que el efecto beneficioso de estos regímenes terapéuticos está en función de la precocidad de su aplicación (103).

Los resultados de varios ensayos clínicos sitúan a la ciclofosfamida administrada en forma de bolus como el fármaco de elección en la nefropatía proliferativa difusa. El empleo de pautas más reducidas de ciclofosfamida, como la utilizada en el Euro-Lupus Nephritis Trial (6 bolus quincenales de 500 mg) permite un control similar de la nefropatía a corto (104) y a largo plazo (105) y una menor incidencia de efectos secundarios que la pauta clásica desarrollada por los National Institutes of Health (0'5-1 gr/m² de superficie corporal/mensual en 6 meses y posteriormente trimestral durante 2 años) (99,100). Su administración debe acompañarse de abundante hidratación y antieméticos, y siempre en asociación con glucocorticoides. Con la finalidad de evitar la toxicidad de la ciclofosfamida sobre el ovario (especialmente en mujeres con edad superior a los 35 años), se ha propuesto la administración concomitante de análogos hormonales agonistas de la liberación de gonadotropinas (106). Si la ciclofosfamida es efectiva en las fases agudas, es factible que otros fármacos menos tóxicos puedan sustituirla de forma eficaz durante la fase de consolidación o de mantenimiento y que

esta terapéutica secuencial sea efectiva. Así se ha ensayado con resultados satisfactorios el tratamiento con dosis fijas de 500 mg de ciclofosfamida de forma quincenal durante 3 meses y posteriormente seguida de azatioprina hasta completar dos años de tratamiento, junto a glucocorticoides. Recientemente, en el año 2004 (89), la Biblioteca Cochrane ha publicado una revisión sistemática sobre el tratamiento con CFM en la NL proliferativa focal o difusa. Los resultados de la revisión incluyeron un total de 25 ensayos clínicos que incluían un total de 915 pacientes; la mayoría comparaban la CFM con azatioprina y corticoides o bien solamente con corticoides. La combinación terapéutica de CFM + corticoides conseguía una disminución significativa del riesgo relativo (RR) al analizar la alteración en la función renal, respecto a cualquier otro tratamiento (RR 0,59; 95% IC, 0,40 a 0,88). Sin embargo, no conseguía una disminución significativa de la mortalidad (RR 0,98; 95% IC 0,53 a 1,82). Por su lado, el uso de la combinación azatioprina + corticoides conseguía una disminución de la mortalidad por todas las causas comparado con la administración de corticoides solos (RR 0,60; IC 0,36 a 0,99). Ninguno de los tratamientos se asociaba a un mayor riesgo de infecciones.

1.8.3. Otras alternativas terapéuticas.

El trabajo de Chan et al (107) introduce al Micofenolato de Mofetil en el tratamiento de la NL proliferativa, incluso en las formas refractarias (108) y con una efectividad equivalente tanto para fases de tratamiento de inducción como de mantenimiento. Estudios posteriores como el de Contreras et al (109), aportan nuevas perspectivas en el horizonte de la terapéutica de la nefropatía al obtenerse mejores resultados de morbilidad y mortalidad en el subgrupo tratado con micofenolato respecto al grupo tratado con bolus de ciclofosfamida. Sin embargo, en uno de los trabajos prospectivos más recientemente publicado la tasa de remisión parcial o completa solamente alcanzó

el 52,1% de la muestra (110). No existe todavía suficiente experiencia respecto a su efectividad frente a la ciclofosfamida, sobre todo respecto a las recidivas a largo plazo, y también quedan por definir aspectos como la dosis mínima eficaz, el tiempo de administración tras alcanzar la remisión y si los efectos antiproliferativos del micofenolato, además de prevenir la evolución hacia el deterioro de la función renal, pudieran también ser de utilidad para evitar la mayor tendencia a la arterioesclerosis en este tipo de pacientes (111).

Aunque algún estudio sugiere que la ciclosporina A podría ser eficaz en la NL (112), el amplio número de efectos secundarios, en particular su potencial nefrotoxicidad y desarrollo de hipertensión arterial (HTA), aconsejan reservar este fármaco para casos refractarios al resto de tratamientos. El empleo de plasmaféresis no parece mejorar el pronóstico de aquellos pacientes que ya reciben corticoides y ciclofosfamida (113). Los antimaláricos se han utilizado como tratamiento de mantenimiento junto a dosis bajas de corticoides (114). Asimismo, puede ser de utilidad su efecto hipocolesterolemizante en la disminución del riesgo de desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes. Finalmente, un reciente trabajo de Genovese et al (115) analiza el resultado a largo plazo de la irradiación total linfóide en 21 pacientes con nefropatía lúpica proliferativa difusa que no respondieron al tratamiento con corticoides e inmunodepresores. A pesar de los buenos resultados observados respecto a supervivencia y a función renal, la no despreciable aparición de neoplasias e infecciones oportunistas obliga a una interpretación cautelosa de dichos resultados. Mención especial merecen los pacientes con nefropatía membranosa, en los que existen discrepancias respecto a su tratamiento, en parte debido a que en numerosas ocasiones este tipo de nefropatía coexiste con lesiones proliferativas. En un porcentaje importante de casos la respuesta a los glucocorticoides es escasa, en cuyo caso, y si no existen otras complicaciones, se

aconseja reducir progresivamente la dosis de los mismos y añadir azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A o micofenolato si existe un componente proliferativo. En caso de no existir respuesta, es aconsejable limitarse a un tratamiento sintomático.

El Rituximab, anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 y deplecciona los linfocitos B en sangre periférica, ha mostrado en estudios preliminares que puede ser de utilidad en pacientes con LES severo mejorando la proteinuria, el aclaramiento de creatinina e indicadores de actividad. Sin embargo, la limitada duración de su acción obliga a repetir la administración de rituximab (116). La utilidad de fármacos que bloqueen la coestimulación de linfocitos T ha sido ensayada con el anti-ligando CD40 (CD-154) si bien complicaciones tromboembólicas han obligado a replantear dosis y medicación concomitante (117). El estudio LUNAR actualmente en desarrollo se ha diseñado para delimitar prospectivamente la utilidad de rituximab solo o asociado a micofenolato (118). Asimismo se han iniciado ensayos en fase 2 para el bevilumab (anti-BLyS) al parecer fármaco depleccionante de subpoblaciones de linfocitos B que logra disminuir concentraciones de anticuerpos anti-DNA, incrementa la fracción C4 y reduce la frecuencia de recaídas con mejores índices de actividad de la enfermedad y buena calidad de vida (119). Para un futuro ya muy próximo quedará la introducción de anticuerpos monoclonales y fármacos inmunomoduladores específicos que actúen frente al TNF, el interferón gamma, factores de crecimiento linfocitario o frente a nuevas moléculas diana (120).

1.8.4. Plan terapéutico de la NL.

El plan terapéutico de la NL va dirigido, en primer lugar, al tratamiento de la glomerulopatía en función del subtipo histológico, y en segundo lugar, al tratamiento de las situaciones clínicas asociadas (hipertensión arterial y control lipídico) (88,121)

1.8.4.1. Tratamiento inmunodepresor de la NL.

1.8.4.1.1. Nefropatía lúpica mesangial mínima (ISN/RPS tipo I): Prednisona 0,5 mg/Kg durante cuatro semanas. Si existe buena respuesta se reduce la dosis de forma progresiva, bajo control clínico-analítico. En caso de mala respuesta se deberá aumentar la dosis a 1mg/Kg/día.

1.8.4.1.2. Nefropatía lúpica mesangial proliferativa (ISN/RPS tipo II): Se utiliza de nuevo prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día durante 3-4 semanas. Si existe buena respuesta se debe reducir la dosis de forma progresiva bajo control clínico-analítico.

1.8.4.1.3. Nefropatía lúpica focal (ISN/RPS tipo III): se realiza tratamiento de inducción y tratamiento de mantenimiento.

a) Inducción. Se realiza durante 6 meses con el siguiente esquema: prednisona 1mg/Kg/día durante 1 mes, a partir del cual se reducirá en función de la mejoría (unos 5mg cada 3 semanas) junto a Micofenolato mofetil (2g/día)

b) Mantenimiento. Se realiza tratamiento con Micofenolato mofetil (1-2 g/día) hasta completar 2 años y prednisona a la dosis mínima eficaz para conseguir un objetivo terapéutico de 5 a 10 mg/día.

1.8.4.1.4. Nefropatía lúpica difusa (ISN/RPS tipo IV). Existen dos pautas terapéuticas

1. PAUTA CLÁSICA.

a) Inducción: se realiza tratamiento durante 1 año con prednisona 1mg/Kg/día en pauta descendente a partir de la 3ª semana añadiéndose bolus mensual de ciclofosfamida (750mg/m²) durante 6 meses. Según la edad y la evolución de esta pauta, se continuará el tratamiento hasta completar el año con 2 bolus trimestrales de ciclofosfamida o con micofenolato a dosis de 2-3 g/día (en caso de ausencia de respuesta a la ciclofosfamida). En caso de ausencia de respuesta

terapéutica al micofenolato, se utilizarán Rituximab o inmunoglobulinas endovenosas.

b) Mantenimiento. Su duración es de 2 años con micofenolato mofetil 1,5-2 g/día durante dos años más y prednisona a la dosis mínima eficaz (objetivo 5 a 10 mg/día). En caso de intolerancia se deberá mantener tratamiento con azatioprina.

2. PAUTA EUROLUPUS NEPHRITIS TRIAL. Esta pauta se valora en pacientes con función renal normal, utilizando dosis reducidas de ciclofosfamida.

a) Inducción. Se utiliza prednisona a dosis de 1mg/Kg/día y bolus de metilprednisolona (1g/24h por 3 días), añadiéndose 6 bolus quincenales de ciclofosfamida a dosis de 50mg.

b) Mantenimiento. Se realiza con micofenolato mofetil o azatioprina hasta cumplir 3 años de tratamiento.

En cualquier tipo de NL, siempre que exista proliferación extracapilar, se añadirán bolus de metilprednisolona.

1.8.4.1.5. Nefropatía lúpica membranosa (ISN/RPS tipo V). Se inicia el tratamiento con corticoides valorándose la respuesta y cambiando de fármaco en el siguiente orden en caso de no responder:

a) Prednisona a dosis de 1mg/Kg /día. Si aparece mejoría se debe reducir a partir de la tercera semana. En caso de persistir las alteraciones, mantener esta dosis durante 6 semanas y posteriormente, ante ausencia de respuesta, retirar progresivamente la prednisona.

b) Ciclofosfamida. En caso de no respuesta al tratamiento a las 6 semanas se añadirán bolus de ciclofosfamida durante 6 meses.

c) Micofenolato de Mofetil, ciclosporina o rituximab. Si a pesar del tratamiento anterior no existe respuesta, valorar el uso de estos fármacos junto a corticoides.

Existen discrepancias respecto al tratamiento de la nefropatía membranosa, en parte debido a que en numerosas ocasiones este tipo de nefropatía coexiste con lesiones proliferativas. En un porcentaje importante de casos la respuesta a los glucocorticoides es escasa, en cuyo caso, y si no existen otras complicaciones, se aconseja reducir progresivamente la dosis de los mismos y/o añadir azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A o micofenolato si existe un componente proliferativo. En caso de no existir respuesta, es aconsejable limitarse a un tratamiento sintomático.

1.8.4.1.6. Nefropatía lúpica esclerosante avanzada (ISN/RPS VI). En este caso tan solo es necesario el tratamiento de las manifestaciones extrarrenales y un control estricto de la hipertensión arterial (si existe) y de la función renal. En caso de IRCT, se deberá introducir al paciente en programa de diálisis o en lista para trasplante renal.

1.8.4.2. Tratamiento no inmunológico asociado a la NL.

1.8.4.2.1. Hipertensión Arterial y/o proteinuria. El objetivo terapéutico óptimo es alcanzar cifras de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg y de proteinuria <500-1000 mg/24h. Se comenzará, si no existen contraindicaciones, con IECA y/o ARA II por sus efectos antihipertensivos y antiproteinúricos, aunque seguramente serán necesarias las combinaciones terapéuticas para alcanzar los objetivos de control. En caso de proteinuria importante sin respuesta a los IECA, se puede valorar la asociación de pentoxifilina.

1.8.4.2.2. Hiperlipidemia. Están indicadas las estatinas si existe una alteración del perfil lipídico, siendo el objetivo de control un colesterol-LDL por debajo de los 100mg/dl.

El tratamiento se resume en la Tabla 13.

Tabla 13. Tratamiento de la NL			
A) Tratamiento Inmunodepresor según afectación renal			
Tipo I	Prednisona 0,5mg/KG/día x 4 semanas y reducir dosis		
Tipo II	Prednisona 1 mg/KG/día x 3-4 semanas y reducir dosis		
Tipo III	Inducción	Prednisona 1 mg/KG/día x 1 mes, con reducción progresiva de dosis + Micofenolato 2g/día (6 meses)	
	Mantenimiento	Micofenolato 1-2 g/día + Prednisona (dosis mínima eficaz) (2 años)	
Tipo IV	Inducción	Pauta Clásica (NIH)	Prednisona 1mg/KG/día x 1 mes y reducir dosis progresivamente + Ciclofosfamida (750mg/m ²) 1 bolus mensual x 6 meses Tras 6 meses y en función de edad y respuesta clínica, completar inducción con: Prednisona dosis mínima eficaz asociada a una de los dos siguientes: Ciclofosfamida (750mg/m ²) 1 bolus trimestral x 6 meses o Micofenolato (2-3g/24h) 6 meses
		EUROLUPUS Nephritis Trial*	Prednisona 1mg/Kg/día + Metilprednisolona 3 bolus de 1 g + Ciclofosfamida 6 bolus quincenales de 500mg/m ²
	Mantenimiento	Pauta Clásica	Micofenolato 1,5-2g/día durante 2 años más + Prednisona a dosis mínima eficaz
		EUROLUPUS Nephritis Trial	Micofenolato hasta cumplir 3 años de tratamiento
Tipo V	Prednisona 1mg/KG/día x 3-6 semanas. Si no hay respuesta, ciclofosfamida, micofenolato o ciclosporina		
Tipo VI	Tratar las manifestaciones extrarrenales: control de HTA, valora diálisis y trasplante		
*Pauta de EURO-LUPUS Nephritis Trial a valorar en pacientes de raza caucásica con función renal normal En caso de proliferación extracapilar están indicados los bolus de glucocorticoides. En caso de no respuesta de los tipos II y III, para pasar a otro tratamiento de tipo IV. La dosis de mantenimiento deseable de corticoides es de 5 a 10 mg/día.			
B) Tratamiento farmacológico asociado			
HTA y proteinuria: IECA y ARA II, o combinaciones con otros fármacos Dislipemia: Estatinas			

1.8.5. Criterios de respuesta renal.

En las Tablas 14, 15 y 16 se exponen los criterios de respuesta renal tras la administración del tratamiento de inducción. Se trata de criterios basados en el resultado

del filtrado glomerular, los valores de proteinuria y la presencia de alteraciones del sedimento urinario.

Tabla 14. Criterios de Respuesta Renal (1)	
A) Criterios de respuesta basados en el filtrado glomerular calculado*	
Función Renal	FRG estimado
Mejoría ^{1,2}	Aumento del 25% si el FRG basal estimado no es normal
No cambio	Valores estables para el FRG calculado
Empeoramiento ^{1,3,4}	Descenso del 25% del FGR estimado o IRCT
*Filtrado Glomerular estimado por el método directo o indirecto (Cockcroft-Gault o MDRD)	
¹ Un pequeño porcentaje de pacientes alcanzarán este objetivo	
² Relativo al mejor valor de FGR en un mes de diferencia	
³ Asumir FRG basal estable	
⁴ En 3 meses u otro estado	

Tabla 15. Criterios de Respuesta Renal (2)	
B) Criterios de respuesta basados en los valores de proteinuria*	
	Proteinuria
Mejoría	Reducción de al menos el 50% en el cociente proteinuria/creatinina urinaria
Respuesta Parcial	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es de 0,2-2,0
Respuesta completa	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es <0,2
No cambio	Sin cambios
Empeoramiento	Aumento del 100% del cociente proteinuria/creatinina urinaria
*Los niveles de proteinuria medidos en una muestra de orina y calculada como el nivel de proteínas urinarias (g/dl) dividida entre el nivel de creatinina urinaria (mg/dl), son recomendados para su uso en ensayos clínicos.	

Tabla 16. Criterios de Respuesta Renal (3)	
C) Criterios de respuesta basados en el resultado del sedimento urinario*	
	Sedimento Urinario
Mejoría	Cambio de sedimento activo (>5 hematíes/campo y > 5 leucocitos/campo y/o ≥1 cilindro) a sedimento inactivo (<5 hematíes/campo y < 5 leucocitos/campo y ausencia de cilindros)
Empeoramiento	Presencia de sedimento activo en paciente cuyo sedimento era previamente inactivo y en el que se descarta otra etiología
*Es esencial la reproductibilidad demostrada. Se deben descartar etiologías alternativas para el sedimento activo (cistitis hemorrágica, hematuria asociada a CFM, menstruación, infecciones, cálculos renales). Los cilindros celulares representan cilindros de hematíes o de leucocitos	

1.8.6. Situaciones especiales.

1.8.6.1. Indicaciones para detener el tratamiento de la nefropatía proliferativa.

Actualmente no existe consenso suficiente como para afirmar cuál puede ser el mejor momento para detener el tratamiento de la NL-IV. Ponticelli y Moroni sugieren los siguientes requisitos:

- a) tres años como mínimo sin brotes
- b) una cifra de creatinina estable (inferior a 1.3 mg/dL)
- c) unas cifras estables de proteinuria (inferior a 1gr/24h) y del sedimento.

Según estos autores la detención del tratamiento es posible, pero debe realizarse de manera gradual y con extrema precaución, monitorizando cuidadosamente al paciente. El éxito del tratamiento depende de la capacidad del médico en tratar de forma precoz y enérgica los brotes y disminuir progresivamente el tratamiento en las fases quiescentes (123).

1.8.6.2. Síndrome antifosfolípido.

El tratamiento de la afección renal en aquellos pacientes con anticuerpos anticardiolipina o con anticoagulante lúpico en los que la biopsia muestra microtrombos no se halla bien definido. Lo más adecuado parece ser el tratamiento antiagregante plaquetario y/o anticoagulante, aunque no existen ensayos clínicos que lo confirmen.

1.8.6.3. Nefropatía lúpica silenciosa.

Un tema debatido lo constituye la conducta terapéutica frente a una NL silenciosa, es decir, aquella que, en presencia de anomalías morfológicas evidentes, cursa con un sedimento urinario y una función renal normal sin proteinuria (124). Para llegar a alguna conclusión al respecto se requiere la elaboración de estudios prospectivos y controlados, puesto que en la mayoría de casos se trata de observaciones individuales.

Leehey et al. (125), en un estudio de 12 pacientes con estas características, aconsejan el empleo de corticoides a dosis elevadas sólo en las formas proliferativas focal o difusa, si bien apuntan la posibilidad de tratarlos únicamente en base a las manifestaciones extrarrenales y utilizar una terapéutica agresiva sólo cuando la nefropatía sea clínicamente manifiesta.

1.8.7. Tratamiento sustitutivo y trasplante renal.

El mejor control de las manifestaciones extrarrenales y la prolongación de la vida del enfermo con LES han originado un notable aumento del número de pacientes con IRCT de origen lúpico en los últimos años. Actualmente, entre el 1 y el 2% de la población en hemodiálisis tiene su origen en la nefropatía lúpica, con una supervivencia similar al resto de pacientes con nefropatía de otro origen (126,127). La situación terminal de la nefropatía lúpica comporta habitualmente una franca disminución de las manifestaciones clínicas extrarrenales y de la actividad serológica de la enfermedad (66). Un factor relacionado con la posible inactivación del LES sería la propia hemodiálisis, que provocaría una activación del complemento de escasa intensidad a través de las membranas de diálisis, lo que generaría una situación de hipocomplementemia efectiva y un cierto grado de inmunodepresión.

Diversos autores han descrito un incremento de la mortalidad en las primeras fases de la hemodiálisis o del trasplante renal (TR) (128,129), que podría ser debido a un rápido deterioro de la función renal en fase activa del LES con un porcentaje elevado de mortalidad en las fases iniciales. Sin embargo también existen pacientes que progresan hacia dicha situación de forma más lenta y en los cuales el pronóstico es sensiblemente mejor. Por ello, parece prudente esperar un plazo aproximado de un año tras el inicio de la diálisis, antes de proceder al TR. El pronóstico del enfermo con LES sometido a TR

es bueno, similar al del paciente trasplantado no diabético, con una supervivencia del injerto funcionante al año del 80-85% y del paciente en torno al 90% (130). Un dato importante a valorar antes de incluir al paciente lúpico en programa de TR es la necesidad de que no exista actividad lúpica ni clínica ni serológica, ya que los resultados son significativamente mejores en los pacientes trasplantados que han permanecido mayor tiempo en hemodiálisis y sin ningún dato de actividad lúpica. Por último, debe valorarse la existencia de anticuerpos antifosfolipídicos ya que su presencia agrava el pronóstico del trasplante (130).

Tras lo expuesto podemos concluir que tras los primeros años de seguimiento de los pacientes con NL, su mortalidad no se relaciona con la actividad del LES. Además de las infecciones, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el paciente con nefropatía lúpica de larga evolución, asociada a la presencia de factores de riesgo extrínsecos al LES, como la hipertensión y la hiperlipemia, y factores de riesgo intrínsecos al LES, como la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (131). A la vista de esta elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares, se deben extremar las medidas dietéticas, la prohibición taxativa del hábito tabáquico, y un tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente enérgico. Finalmente, se debe procurar mantener las mínimas dosis posibles de glucocorticoides en las fases inactivas de la enfermedad, y potenciar al máximo el uso de los antimaláricos, por su doble acción como tratamiento de fondo que permite reducir o retirar los glucocorticoides y, en segundo lugar, por su acción concomitante como hipolipemiente (132). Todo ello dirigido a evitar en lo posible el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. El principal objetivo del manejo a largo plazo de los pacientes con nefropatía lúpica debe ser, por tanto, el control de la enfermedad con los mínimos efectos secundarios posibles y con un control riguroso de

los factores de riesgo cardiovascular que probablemente surjan a lo largo de su evolución.

1.9. PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

La variedad y naturaleza impredecible de la NL o los riesgos asociados con el tratamiento constituyen un desafío para establecer el pronóstico y desarrollar tratamientos lo más adecuados posibles a las distintas características de la nefropatía. Numerosos estudios han analizado el valor predictivo de varios parámetros demográficos, clínicos y analíticos, entre otros. Desde la introducción de la biopsia renal percutánea se han empleado diversos criterios que incluyen clasificación histológica y escalas de valoración semicuantitativa de los distintos elementos renales. No obstante, continúa la controversia respecto al valor predictivo de los cuadros clínicos e histológicos de esta enfermedad (73,133). La variedad de conclusiones de los distintos estudios se puede deber a diferencias en los criterios de selección y en los factores analizados en las distintas series. Asimismo la terapéutica modifica la historia natural de la enfermedad (73,74,79,87,91,133).

1.9.1. Pronóstico a corto plazo (menos de 2 años).

Un pequeño número de estudios (83,86,134) han evaluado este aspecto de la nefropatía lúpica. En todos ellos se considera que una cifra de creatinina anormal es un factor predictivo de evolución hacia una insuficiencia renal. La edad avanzada, la proteinuria elevada, la hipoalbuminemia, la HTA y las enfermedades asociadas también pronostican una mala evolución de la función renal. Por el contrario, los niveles de complemento o de A-antiDNA no parecen ser útiles como factor pronóstico a corto plazo.

1.9.2. Pronóstico a largo plazo (más allá de 2 años).

1.9.2.1. Predictores clínicos.

La creatinina sérica es el único parámetro que de forma aislada ha demostrado una importante consistencia en el pronóstico a largo plazo. Por el contrario, una proteinuria marcada es más un índice de actividad de la nefropatía que la propia creatinina. De forma similar ocurre con los marcadores de actividad inmunológica (complemento y A-antiDNA) y con la trombopenia: todos ellos han sido señalados por algunos estudios como predictores hacia la IRCT. No obstante, la falta de resultados semejantes en todos los estudios puede reflejar la capacidad de las terapéuticas utilizadas de alterar dichos parámetros en los pacientes. Algunos estudios han destacado que los enfermos de edad inferior a los 23 años tienen mayor posibilidad de desarrollar deterioro de la función renal, si bien el riesgo de muerte no se halla incrementado. Datos similares se han obtenido en los varones, aunque estos hallazgos no han sido confirmados por otros estudios (83,135-138).

En cuanto a parámetros pronósticos derivados de la valoración de la biopsia renal, Austin et al (133) encuentran, de forma similar a otros autores, que los pacientes con criterios histológicos de actividad grave y cambios de cronicidad, constituían marcadores de alto riesgo para desarrollar insuficiencia renal, que era máxima si coincidía con la coexistencia de semilunas y fibrosis intersticial.

Por último, Ioannidis et al (139) analizaron de forma prospectiva 85 pacientes con una nefropatía tipo IV tratados con prednisona y ciclofosfamida, y describen como predictores de mala respuesta el retraso en el inicio del tratamiento y una proteinuria elevada en el debut, y como marcadores de una recaída temprana la afección neurológica concomitante y el subtipo anatomopatológico determinado en la biopsia.

1.9.2.2. Marcadores clínicos no renales.

La modificación de la evolución requiere el tratamiento de la nefritis subyacente ya que otros marcadores como la edad y el sexo no son factibles de variar. Estudios recientes han identificado nuevos factores ligados al desarrollo de nefropatía que son potencialmente modificables, como la hipertensión, el colesterol, el tabaco y recientemente la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (79).

1.9.2.3. Respuesta a la terapéutica.

Levey et al (140), al estudiar pacientes con NL grave, describieron que aquellos con una cifra anormal de creatinina que regresaba a valores normales a las 48 semanas de iniciada la terapéutica tenían menos probabilidades de deterioro renal que aquellos que no conseguían su normalización. En otros trabajos en pacientes con una nefropatía menos grave, la mejoría de la proteinuria al cabo de 1 año, o la normalización del sedimento o de los factores del complemento se asociaba a una mejor protección de la función renal y de la supervivencia (139). Sin duda, la mejoría del pronóstico de la NL requerirá en un futuro protocolos terapéuticos diseñados para alterar factores que afectan tanto a las manifestaciones renales como a las no renales de esta enfermedad.

1.9.3. NL de larga evolución.

Uno de los aspectos más interesantes y menos estudiados de la nefropatía de larga evolución son las complicaciones que pueden aparecer como contrapartida a largos años de problemas relacionados con el fallo renal crónico o con un tratamiento inmunodepresor prolongado. Existe una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes que constituyen una población relativamente joven

(entre 20 y 40 años) y, recientemente, Falaschi et al (141) describen la proteinuria de rango nefrótico como el principal factor de riesgo para el desarrollo precoz de arterioesclerosis en pacientes con LES de inicio juvenil. En pacientes adultos con nefropatía de larga evolución existe una mayor prevalencia de hipertensión, dislipemia y presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en comparación con un grupo de pacientes con LES sin nefropatía ajustado por edad y sexo (79). La existencia de estos factores de riesgo en el paciente con NL origina, con el paso de los años, la aparición de complicaciones cardiovasculares como cardiopatía isquémica, debido a la ateromatosis precoz que desarrollan estos pacientes. Asimismo, la principal causa de mortalidad en los pacientes con una larga evolución de su nefropatía son las complicaciones cardiovasculares en un 56% de las muertes. La mortalidad también se asocia a una mayor prevalencia de síndrome antifosfolipídico e hiperlipemia. Bono et al (142) han descrito que el 25% de los pacientes con nefropatía de larga evolución murieron de problemas cardiovasculares, y en la serie de Huong et al (7), dos de los catorce pacientes en IRCT murieron, uno de un síndrome antifosfolipídico catastrófico y otro por un infarto agudo de miocardio.

En conclusión, la gran mayoría de estos pacientes mantienen después de 10 años o más de seguimiento una función renal normal, y la mortalidad en este subgrupo de pacientes no está relacionada con la actividad del LES, si no con la enfermedad cardiovascular como principal causa de muerte.

1.9.4. Insuficiencia renal crónica terminal.

El mejor control de las manifestaciones extrarrenales y la prolongación de la vida del enfermo con LES hacen que el número de pacientes con IRCT de origen lúpico haya aumentado de forma significativa en los últimos años. Así, una glomeruloesclerosis

progresiva puede suceder en ausencia de inflamación, posiblemente debido a la existencia de una hipertensión glomerular en los glomérulos que restan menos afectados. A pesar de la existencia de signos aparentes de estabilización de la creatinina o de la reducción de la proteinuria con el tratamiento, puede apreciarse en ocasiones un incremento de la glomeruloesclerosis en una nueva biopsia. La persistencia de la inflamación o la recurrencia de nuevos brotes contribuirán a una progresiva lesión renal. Por ello, la evolución a una IRCT puede ocurrir en ausencia de evidencia clínica o inmunológica de actividad lúpica (143).

Durante mucho tiempo no se consideró la posibilidad de ofrecer tratamiento sustitutivo con diálisis a los pacientes con nefropatía lúpica terminal, dado el mal pronóstico que comportaba esta enfermedad y por considerar que las lesiones extrarrenales progresarían de forma inexorable. No fue hasta 1973 en que Coplon et al (144) presentaron la primera serie de diez enfermos con IRCT secundaria a nefropatía lúpica tratados mediante hemodiálisis, con una evolución correcta a corto plazo y con la posibilidad de disminuir el tratamiento inmunosupresor. Desde entonces se han publicado varias series de pacientes en tratamiento sustitutivo, con la confirmación de un buen curso evolutivo, la disminución o desaparición de las manifestaciones clínicas extrarrenales, la inactivación de los parámetros serológicos y, en muchos casos, la posibilidad de disminuir o retirar los fármacos inmunodepresores (126,145-148).

Como se ha citado anteriormente, entre el 1 y el 2% de la población en hemodiálisis tiene su origen en la nefropatía lúpica, con una supervivencia similar a nefropatías de otro origen (126). La evolución progresiva de la nefropatía lúpica a IRCT parece comportar una disminución de la riqueza y actividad antigénica del riñón, con lo cual un órgano diana tan importante en el LES como el riñón quedaría inactivo y sin expresión antigénica (149) lo que podría explicar la disminución global de la actividad lúpica.

Asimismo, la IRCT o uremia condiciona siempre una inmunodepresión sistémica e inespecífica que también puede colaborar en el descenso de la actividad lúpica. Otro factor relacionado con la inactivación del LES y citado anteriormente es la propia hemodiálisis, que provocaría una activación repetida del complemento de escasa intensidad, a través de las membranas de diálisis, especialmente las menos biocompatibles, lo que produce un estado de hipocomplementemia y un cierto grado de inmunodepresión. Esta situación de disminución de la actividad lúpica se traduce en el denominado "burn-out" o lupus quemado, que resulta de gran interés para valorar la posibilidad de un trasplante renal (TR). Incluso en algunos pacientes, esta situación de inmunodepresión que condiciona la IRCT-hemodiálisis puede producir una mejoría espontánea y transitoria de la función renal y después de iniciar el tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, a pesar de la supresión de los fármacos inmunodepresores, que permite en algunos casos, abandonar la diálisis. Sin embargo, este hecho no se confirma en otros estudios (150) y, en la mayoría de estos casos, posteriormente se produce un nuevo deterioro funcional que requiere tratamiento sustitutivo.

A pesar de los resultados esperanzadores iniciales obtenidos con la terapéutica sustitutiva, pronto surgieron controversias sobre el pronóstico de los pacientes con IRCT en diálisis o en programa de trasplante. Diversos autores observaron un incremento de la mortalidad en las primeras fases de la hemodiálisis o del TR (151,152). Según Correia et al. (151) ello se debería a la existencia de dos grupos distintos de pacientes con IRCT: aquellos que alcanzan la IRCT al poco tiempo de iniciarse la enfermedad, con un rápido deterioro de la función renal y en fase activa del LES y que presentan un porcentaje elevado de mortalidad en las fases iniciales, y un segundo grupo de enfermos que progresan hacia dicha situación de forma más lenta y en los cuales el pronóstico es sensiblemente mejor. Por ello, y según estos autores, parece

prudente esperar un plazo aproximado de un año tras el inicio de la diálisis, antes de proceder al TR; pasado este período, el enfermo con nefropatía lúpica terminal en diálisis, puede ser incluido, al igual que el resto de enfermos, en el programa de TR.

El pronóstico del enfermo con LES sometido a TR es bueno, similar al del paciente trasplantado no diabético, con una supervivencia del injerto funcionante al año del 80-85% y del paciente en torno al 90% (23,130). Un dato importante a valorar antes de incluir al paciente lúpico en programa de TR es la necesidad de que la actividad lúpica tanto clínica como inmunológica esté completamente atenuada mientras el paciente esté en hemodiálisis. Al mismo tiempo se desaconseja la diálisis peritoneal por el elevado riesgo de infecciones (127). Se ha demostrado que los resultados son significativamente mejores en pacientes trasplantados después de permanecer mayor tiempo en hemodiálisis y sin ningún signo de actividad lúpica. Otro aspecto interesante según Cats et al (153) es la mayor incidencia de recidiva después del TR procedente de vivo emparentado que de cadáver, probablemente por la similitud antigénica. Ello desaconseja el transplante de vivo, excepto en casos muy particulares, aunque esta opción no es compartida por otros autores (154). En lo que respecta a la terapéutica inmunodepresora post-TR no existen diferencias con el tratamiento habitual, que combina ciclosporina A con prednisona y azatioprina, según diversas pautas. Se han descrito algunos éxitos terapéuticos con plamaféresis después del TR, en pacientes con importante actividad lúpica (155). Tampoco parece influir en la evolución post-TR el sexo de los pacientes tal como se había comentado, sino que ello estaría más en relación con la edad, siendo el pronóstico mejor en los más jóvenes (156). Por último, debe valorarse la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos para su tratamiento, ya que su presencia agrava el pronóstico del trasplante (157).

En base a los datos de la literatura, los resultados obtenidos en el tratamiento sustitutivo de la IRCT secundaria al LES son comparables con los observados en pacientes con IRCT debida a otras etiologías (158). Por ello, la naturaleza sistémica de la enfermedad lúpica no debe ser obstáculo para el tratamiento global y completo de la IRCT asociada al LES, en aquellos casos que, a pesar de una inmunodepresión farmacológica agresiva, no se consigue detener la progresión hacia la IRCT. Mediante la hemodiálisis y/o el trasplante renal, con unas dosis reducidas de inmunodepresores, podemos esperar que estos enfermos alcancen una calidad de vida aceptable y que con la disminución de la inmunodepresión farmacológica se reduzca la elevada mortalidad existente por procesos sépticos intercurrentes en los pacientes con LES.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Los pacientes con NL conforman un subgrupo clínico, biológico e inmunológico diferenciado respecto a los pacientes con LES pero sin NL. Tanto por su frecuencia como por su gravedad, la afección renal del paciente con LES debe considerarse aún como la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con LES. La experiencia clínica acumulada en el servicio de EAS del Hospital Clínic nos ha llevado a plantear las siguientes hipótesis que pretendemos demostrar mediante el análisis sistemático de la cohorte de pacientes con LES y NL:

1. El diagnóstico de la NL se sustenta en la determinación de proteínas en orina de 24 horas, en el análisis del sedimento urinario y en el estudio inmunológico (elevación de anticuerpos anti-DNA y descenso de los niveles de complemento).
2. Los subtipos histopatológicos presentan una evolución y un pronóstico diferente.
3. La realización de biopsias renales repetidas posee una gran utilidad en el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente, con un excelente perfil riesgo / beneficio.
4. Los pacientes con NL pueden cambiar de tipo histológico a lo largo de su evolución.
5. La NL tipo IV es el subtipo histopatológico más frecuente y el de mayor morbilidad y mortalidad.
6. El mejor tratamiento para inducir la remisión de la NL proliferativa es la combinación de corticoides a dosis altas y bolus endovenosos de CFM.
7. Un porcentaje significativo de pacientes con NL desarrollará durante su evolución patología cardiovascular.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, biológicas, inmunológicas y anatomopatológicas de los pacientes con NL en el momento del diagnóstico de la afectación renal.
2. Comparar las características epidemiológicas, clínicas, biológicas, e inmunológicas de los pacientes con NL respecto aquellos pacientes con LES sin NL.
3. Describir los subtipos histológicos de NL de acuerdo a la nueva clasificación ISN/RPS 2004 de la NL.
4. Describir y comparar las estrategias terapéuticas de inducción y mantenimiento realizadas en los pacientes con NL. Analizar los efectos indeseables a corto y largo plazo de dichos tratamientos.
5. Definir el curso evolutivo de la nefropatía en función de la respuesta terapéutica de inducción (remisión completa, progresión, o recaídas).
6. Describir las transformaciones histológicas detectadas tras la remisión, progresión o recaída de la enfermedad en los pacientes rebiopsiados.
7. Analizar el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y la aparición de eventos cardiovasculares durante la historia natural de la NL.
8. Conocer la supervivencia de la cohorte de pacientes con NL y las principales causas de morbilidad y mortalidad.
9. Conocer los factores pronósticos (clínicos, biológicos, inmunológicos y anatomopatológicos) que influyen en la supervivencia de la NL, incluyendo el régimen terapéutico al que fueron sometidos los pacientes.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de seguimiento prospectivo y descriptivo de una cohorte de pacientes con NL.

4.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se ha analizado la cohorte de pacientes diagnosticados de LES en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1972 al 31 de Diciembre de 2006 (35 años). Todos los pacientes cumplían como mínimo 4 de los criterios clasificatorios de 1997 (tabla 1), criterios que fueron aplicados de forma retrospectiva para aquellos pacientes incluidos antes de 1997.

Como grupo de estudio se seleccionaron de esta cohorte los pacientes con nefropatía lúpica (NL) de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión. Paciente diagnosticado de NL, definida como inflamación glomerular atribuible al LES, demostrada histopatológicamente mediante punción-biopsia renal. Para la clasificación anatomopatológica se utilizó la clasificación de la ISN/RPS del año 2004 (tablas 8 y 9) tras la revisión retrospectiva de los resultados de las biopsias realizadas antes de tal fecha. Los principales cambios realizados respecto a la clasificación de la OMS se detallan en la tabla 10.

b) Criterios de exclusión. No fueron incluidos aquellos pacientes con datos clínicos y analíticos sugestivos de afección renal que:

- no fueron biopsiados (contraindicaciones, no aceptación del paciente)
- sí fueron biopsiados pero el resultado histopatológico no fue compatible con inflamación lúpica glomerular (patología tubular o intersticial, toxicidad,

etiología vascular, ausencia de material suficiente para la evaluación histológica).

- Resultado histopatológico normal tanto en el examen óptico como en la inmunofluorescencia (tipo I de la clasificación de la OMS).

4.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.

4.3.1. Variables en el momento del diagnóstico de la NL

Se definió como momento diagnóstico de la NL la fecha en la que se realizó la punción-biopsia renal, siguiendo la definición especificada en el apartado “Criterios de Inclusión”.

4.3.1.1. Demográficas.

- Género (cualitativa dicotómica)
- Edad al diagnóstico de LES (cuantitativa, en años): de acuerdo con la fecha en la que el paciente cumplió por 1ª vez al menos 4 de los criterios clasificatorios de 1997.
- Edad al diagnóstico de la NL (cuantitativa, en años): de acuerdo con la fecha en la que se realizó la biopsia diagnóstica de inflamación lúpica glomerular.
- Tiempo de evolución del LES (cuantitativa, en meses): diferencia entre ambas edades en meses. Se creó una variable cualitativa específica para identificar aquellos casos con diagnóstico simultáneo.

4.3.1.2. Tratamiento Previo.

Estar en tratamiento en el momento del diagnóstico de la NL o haber recibido tratamiento con:

- Antipalúdicos, bien sea cloroquina o hidroxicloroquina (cualitativa dicotómica, sí/no)
- Corticoides (cualitativa dicotómica, sí/no).
- Inmunodepresores (cualitativa dicotómica sí/no), incluyendo azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina y/o micofenolato de mofetilo.

4.3.1.3. Inmunología previa al diagnóstico de NL.

Se determinaron en el momento diagnóstico las siguientes variables:

- Anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2.
- Anticuerpos anti-DNA nativo por radioinmunoensayo o ELISA.
- Niveles de complemento (C3, C4 y CH50) por nefelometría.
- Anticuerpos anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B y anti-Sm por ELISA, inmunotransferencia o LIA.
- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) por ELISA.
- Crioglobulinas
- Factor Reumatoide por nefelometría.

4.3.1.4. Presentación Clínica de la NL.

- Síndrome nefrótico (cualitativa dicotómica sí/no): síntomas clínicos en forma de edemas y proteinuria de rango nefrótico.
- Síndrome nefrítico (cualitativa dicotómica sí/no): presencia de HTA grave y/o insuficiencia renal.

- Asintomática (cualitativa dicotómica sí/no): el paciente no presenta síntomas sugestivos de afección renal, se detectan en el control analítico alteraciones sugestivas (ver apartado siguiente).

4.3.1.5. Alteraciones analíticas de afección renal

- Proteinuria (cualitativa dicotómica sí/no): cifra superior a 500 mg en orina de 24 horas, confirmada al menos en dos ocasiones consecutivas, separadas al menos en 3 meses.
- Alteración del sedimento urinario (cualitativa dicotómica sí/no): hematuria > 20 hematias/campo, leucocituria > 20 leucocitos/campo y/o cilindros glomerulares. Alteraciones confirmadas en al menos dos ocasiones consecutivas, separadas en al menos 3 meses.
- Elevación de la creatinina sérica (> 1,3 mg/dl). Alteración confirmada en al menos dos ocasiones consecutivas, separadas en al menos 3 meses.

4.3.1.6. Biopsia Renal Diagnóstica de la NL

- Resultado anatomopatológico según clasificación de la ISN/RPS (cualitativa, 6 categorías según tabla 9). Se reclasificaron retrospectivamente las biopsias realizadas antes de la fecha de publicación de la nueva clasificación.
- Complicaciones atribuidas a la realización de la punción-biopsia renal.

En el ANEXO 1 se adjunta la explicación dirigida al paciente de cómo se realiza la biopsia renal, así como el consentimiento informado de la prueba.

4.3.2. Tratamiento de Inducción de la NL.

Para el tratamiento de inducción de la NL se han seguido las recomendaciones publicadas por el Servicio en las Guías Diagnósticas y Terapéuticas de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas respecto a las pautas terapéuticas a aplicar a los pacientes diagnosticados de NL, de acuerdo a la clasificación histológica de Weening et al (11) que se resumen a continuación:

1. Nefropatía lúpica tipo I. No se administra tratamiento específico, más allá del requerido por la actividad de la enfermedad en otros órganos.
2. Nefropatía lúpica tipo II. Se administra prednisona por vía oral 0,5 mg/Kg de peso/día.
3. Nefropatía lúpica tipo III. Se administra prednisona por vía oral 1 mg/Kg de peso/día.
4. Nefropatía lúpica tipo IV. Se administra prednisona vía oral 1 mg/Kg de peso/día junto con inmunodepresor.
5. Nefropatía lúpica tipo V. Se administra prednisona por vía oral 1mg/Kg de peso/día
6. Nefropatía lúpica tipo VI. Se ajusta la medicación.
7. Proliferación extracapilar. Se administran bolus de Metilprednisolona endovenosa de 1 g/día (durante 3 días, es decir, 3 bolus).

El tratamiento con inmunodepresores se categorizó de acuerdo a los siguientes protocolos terapéuticos:

- a) Ciclofosfamida Intravenosa.
 - Pauta NIH (0,75 g por cada m² de superficie corporal, 6 bolus mensuales y 6 trimestrales, completando en total un periodo de 2 años).

- Pauta del Euro lupus Nephritis Trial (0,375 g por m² de superficie corporal, 6 bolus quincenales completando en total un periodo de 3 meses).
- Se consideró como pauta de ciclofosfamida incompleta la no administración por el periodo protocolizado, independientemente de la causa.

b) Inmunodepresores por vía oral:

- Azatioprina, de 100 a 200 mg/día.
- Micofenolato de mofetilo, de 1000 a 2000 mg/día por vía oral (de 720 a 1440 mg/día de ácido micofenólico).
- Ciclofosfamida 1-2 mg/Kg/día.
- Otros inmunodepresores (Ciclosporina A, Clorambucilo).

4.3.3. Evaluación de la respuesta terapéutica.

4.3.3.1. Inducción de la remisión.

Desaparición de la clínica de la afección renal junto con la normalización de los principales parámetros analíticos.

Se consideran pacientes en los que se ha conseguido la inducción de la remisión (variable dicotómica sí/no) aquellos en los que se cumplen las siguientes condiciones:

- Normalización de la función renal (creatinina < 1,5mg/dl)
- Proteinuria de 24 horas < 500 mg/24h en dos determinaciones consecutivas, separadas al menos 3 meses

Para el estudio evolutivo se creará una variable cuantitativa definida por el número de días transcurridos desde el inicio del tratamiento de inducción de la remisión hasta el cumplimiento de los parámetros de remisión anteriormente citados.

4.3.3.2. Fracaso de la inducción de la remisión.

Se considerará que ha presentado un fracaso en la inducción de la remisión cualquier paciente que no presente las condiciones descritas. Este subgrupo de pacientes será analizado de forma específica, evaluando el tratamiento de rescate individualizado que se realizó de acuerdo a las características del paciente, la gravedad, y al tipo histológico de NL.

4.3.3.3. Mantenimiento de la remisión.

Se considerará tratamiento de mantenimiento de la remisión aquellas medidas terapéuticas cuyo objetivo es mantener la inducción de la remisión, es decir, mantener la ausencia de manifestaciones clínicas causadas por la afectación renal y la normalidad de los principales parámetros analíticos (creatinina inferior a 1,5 mg/dl y proteinuria de 24 horas inferior a 500 mg). Al no existir pautas protocolizadas aceptadas internacionalmente sobre el tratamiento de mantenimiento de la remisión de la NL, se recogerá el tratamiento que se realizó de forma individualizada, que de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica consiste en la utilización de corticoides a dosis de mantenimiento (entre 5 y 10 mg/día) y la posibilidad de añadir tratamiento inmunodepresor por vía oral (azatioprina o micofenolato de mofetilo).

4.3.3.4. Fracaso del tratamiento de mantenimiento de la remisión (recaída).

Se define como la aparición de manifestaciones clínicas de afectación renal y/o analíticas (creatinina superior a 1,5 mg/dl y proteinuria de 24 horas superior a 500 mg) en un paciente en el que se había conseguido la remisión.

En caso de recaída, se evaluará la realización o no de una nueva biopsia renal y, en general, se aplica el protocolo terapéutico de inducción de la remisión de este nuevo brote renal. El flujo terapéutico en la historia natural de la nefropatía se expresa en la figura 4.

4.3.3.5. Variables capaces de influir en la respuesta terapéutica.

Se recogieron las siguientes incidencias

- Pautas terapéuticas incompletas
- Toxicidad
- Retraso en el diagnóstico
- Rechazo a la biopsia renal
- Incumplimiento del tratamiento o retraso del mismo.

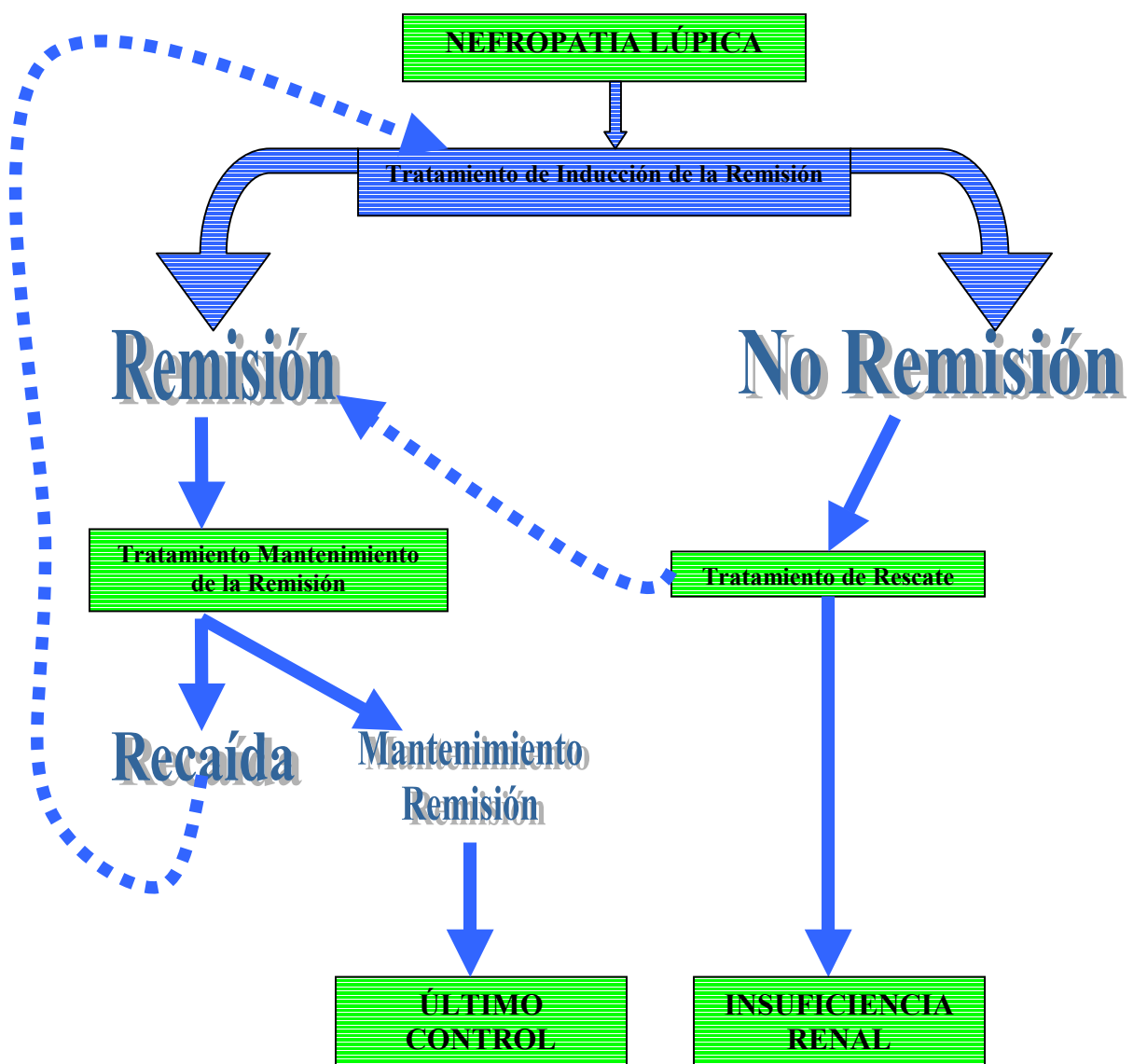


Figura 4. Flujo terapéutico en la historia natural de la NL.

4.3.4. Evolución del paciente con NL: parámetros evolutivos

4.3.4.1. Desarrollo de Insuficiencia Renal

- Insuficiencia Renal Crónica: Creatinina > 2 mg/dl que no se normaliza. Para el estudio evolutivo se creará una variable cuantitativa que analice el tiempo transcurrido (en meses) desde el diagnóstico de NL hasta la fecha en la que se alcanza un valor de creatinina > 2 mg/dl. Se excluirán del estudio evolutivo aquellos pacientes que al diagnóstico presenten alteración en las cifras de creatinina.

- Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT): fecha en la que el paciente inicia diálisis o (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Se analizarán también las características de los pacientes que recibieron trasplante renal.

4.3.4.2. Desarrollo de patología cardiovascular.

a) Aparición de factores de riesgo cardiovascular (HTA, Diabetes Mellitus, Dislipemia) a lo largo de la evolución de la NL.

- HTA: definida en aquel paciente que tras tres determinaciones de presión arterial presenta una presión arterial sistólica media mayores o iguales a 140 milímetros de mercurio o bien una presión arterial diastólica media mayor o igual a 90 milímetros de mercurio.
- Diabetes Mellitus, incluida la producida por corticoides, diagnosticada por dos determinaciones de glicemia basal en ayunas ambas superiores a los 126 mg/dl, o síntomas de diabetes junto a una glicemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día o una glicemia mayor o igual a 200 mg/dl después de una prueba de sobrecarga oral de glucosa.

- Dislipemia: definida en aquel paciente con dos determinaciones consecutivas de colesterol total plasmático mayor o igual a 250 mg/dl y/o triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl.

b) Desarrollo de enfermedad cardiovascular: fecha en la que el paciente es diagnosticado de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular durante la evolución de su NL.

- Cardiopatía isquémica: angor o infarto de miocardio (IAM).
- Enfermedad cerebrovascular, que incluye accidente isquémico cerebral transitorio (AIT) o cerebrovascular establecido (AVC) isquémico o hemorrágico, definidos como déficit neurológico focal con recuperación completa en menos de 24 horas en el caso del AIT o como déficit permanente en el caso del AVC diagnosticados a través de pruebas de imagen (tomografía axial computarizada cerebral o resonancia magnética).

4.3.4.3. Aparición de efectos adversos relacionados con la medicación.

- Metabólicos: diabetes, dislipemia, osteoporosis (definida como una T-score determinada por densitometría inferior a -2,5 DE en relación a la población adulta sana).
- Hematológicos: citopenias, aplasia.
- Infecciones.

4.3.4.4. Desarrollo de neoplasias.

Fecha de aparición y tipo de neoplasia.

4.3.4.5. Mortalidad.

Fecha de la muerte y causa.

Para los análisis de supervivencia se evaluó el tiempo de seguimiento de la NL en meses, tomando como fecha de inicio aquella en la que se realizó la biopsia que motivó

el diagnóstico de la NL y como fecha final la fecha del último control (ver definición a continuación).

4.3.4.6. Último Control.

Fecha en la que el paciente es visitado por última vez, independientemente de la causa.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron incluidos en una hoja de recogida de datos (ver anexo 2) utilizando el programa informático Excel, base de datos que después fue exportada al programa estadístico SPSS versión 12.0.

4.4.1. Análisis de variables cualitativas.

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado convencional y la prueba exacta de Fisher, tomando como significación estadística un valor de p inferior a 0,05.

4.4.2. Análisis de variables cuantitativas.

Los resultados de las variables continuas están expresados como media y error típico de la media. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student en muestras del suficiente tamaño y varianzas similares.

4.4.3. Identificación de factores pronóstico.

4.4.3.1. Respuesta terapéutica.

Se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las variables al momento del diagnóstico de la NL (apartado 4.3.1) con la respuesta terapéutica (apartado 4.3.3). Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron

en un modelo de regresión logística multivariante de Cox de acuerdo a las siguientes características:

- Aparición del evento (remisión): sí (caso censurado) / no.
- Tiempo hasta aparición del evento (en los casos censurados) o hasta el último control (en los no censurados).
- Método de introducción de las variables: atrás condicional.

Para estas variables se dibujaron las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, que se compararon mediante las pruebas estadísticas log-rank.

4.4.3.2. Aparición de eventos.

Se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las variables al momento del diagnóstico de la NL (apartado 4.3.1) con la aparición de eventos (apartado 4.3.4). Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante de Cox de acuerdo a las siguientes características:

- Aparición del evento: sí (caso censurado) / no
- Tiempo hasta aparición del evento (en los casos censurados) o hasta el último control (en los no censurados).
- Método de introducción de las variables: atrás condicional.

Para estas variables se dibujaron las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, que se compararon mediante las pruebas estadísticas log-rank.

Se analizó la aparición de las siguientes complicaciones aparecidas durante el tiempo de seguimiento de la NL, de acuerdo a las definiciones incluidas en el apartado 4.3.4.

- Insuficiencia renal crónica

- Creatinina > 2mg/dl
- Creatinina > 4mg/dl
- Insuficiencia renal crónica terminal
- HTA
- Diabetes
- Dislipemia
- Enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y/o accidente cerebrovascular)
- Efectos adversos relacionados con el uso crónico de corticoides
- Infecciones
- Neoplasias

4.4.3.3. Supervivencia.

Se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las variables al momento del diagnóstico de la NL (apartados 4.3.1) con la supervivencia (apartado 4.3.4). Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante de Cox de acuerdo a las siguientes características:

- Aparición del evento: sí (caso censurado) / no
- Tiempo hasta aparición del evento (en los casos censurados) o hasta el último control (en los no censurados).
- Método de introducción de las variables: atrás condicional.

Para estas variables se dibujaron las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, que se compararon mediante las pruebas estadísticas log-rank.

Se analizó la aparición de las siguientes complicaciones aparecidas durante el tiempo de seguimiento de la NL, de acuerdo a las definiciones del apartado 4.3.4:

- Insuficiencia renal crónica
- Creatinina > 2mg/dl
- Creatinina > 4mg/dl
- Insuficiencia renal crónica terminal
- HTA
- Diabetes
- Dislipemia
- Enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y/o accidente cerebrovascular)
- Efectos adversos relacionados con el uso crónico de corticoides
- Infecciones
- Neoplasias

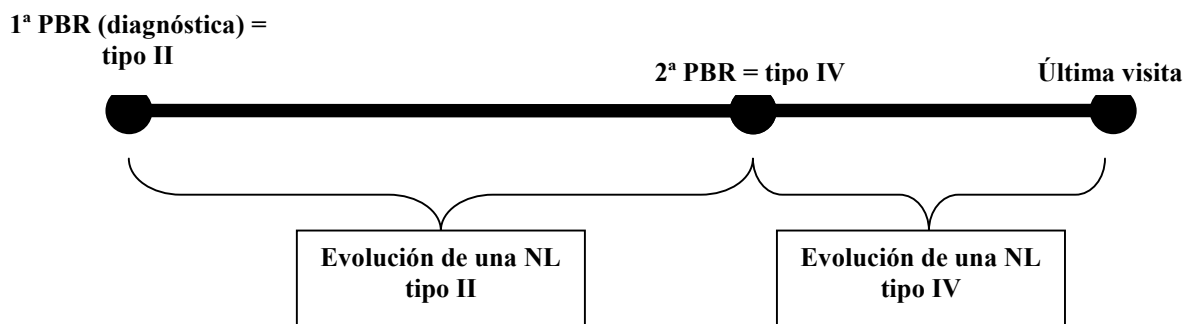
4.4.4. Aproximación estadística al estudio según los subtipos histológicos.

El análisis estadístico realizado en la cohorte total de pacientes se realizará también de forma individualizada para cada uno de los subtipos histológicos, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Los pacientes que presentan subtipos III, IV o V y en cuya biopsia se observa además componente de afectación mesangial (tipos II-III, II-IV ó II-V), se considerarán en el análisis como pacientes con NL tipo III, IV ó V, tal y como queda reflejado en la nueva clasificación (tabla 9).
- Los pacientes con NL tipo V que presenten además componente proliferativo (III o IV) se considerarán en el análisis como pacientes que presentan ambos

tipos de NL de acuerdo también a la nueva clasificación, y se incluirán en el análisis tanto del tipo V como de los tipos III o IV.

- Para los pacientes que presentan evolución a un tipo histológico diferente al del diagnóstico, se evaluará su evolución de forma segmentaria de acuerdo al resultado de las distintas biopsias, tal y como se ejemplifica en la siguiente figura 5.



RESULTADOS

RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE.

5.1.1. Epidemiología general de la serie.

Se han analizado 670 pacientes con LES incluidos en la base de datos del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona a fecha 30 de Junio de 2007.

De éstos, 228 (34%) presentaron datos clínicos y/o analíticos sugestivos de afección renal. En 22 pacientes no se pudo diagnosticar la existencia de una NL por los siguientes motivos:

- 6 pacientes se negaron a ser sometidos a una biopsia renal.
- En 9 pacientes no se encontraron datos suficientes para constatar la presencia de una NL, 5 de ellos por muestra histopatológica insuficiente que impedía establecer un diagnóstico de certeza, y los 4 restantes por falta de datos en la historia clínica.
- 7 pacientes presentaron otros tipos de afectación renal distintos a la NL. De ellos, en 1 caso se observó una amiloidosis renal, en 3 casos se observó una nefritis intersticial, en 1 caso una pielonefritis, en 1 caso una glomerulonefritis aguda y en 1 caso se informó la biopsia como dentro de la normalidad (incluida la inmunofluorescencia).

Los pacientes incluidos y objeto de estudio con NL constatada anatomopatológicamente fueron 206 (30,7%), 185 mujeres (89,8%) y 21 hombres (10,2%), con una edad media al diagnóstico de LES de $28,9 \pm 12,6$ años y un rango situado entre los 8 y los 67 años. Se

trataba de 190 pacientes (92,2%) de etnia caucasiana, 13 (6,3%) pacientes latinoamericanos, 2 pacientes (1%) asiáticos y 1 (0,5%) solo paciente de raza negra.

5.1.2. Manifestaciones clínicas e inmunológicas en el diagnóstico de la nefropatía lúpica.

5.1.2.1. Manifestaciones clínicas extrarrenales.

Las manifestaciones clínicas extrarrenales que presentaron los pacientes con LES y NL en el momento diagnóstico de su NL se expresan en la tabla 17. Destaca la presencia de artritis (65%), afectación cutánea (40%), fiebre sin foco infeccioso aparente (23%) y la serositis (pleuritis o pericarditis) en el 17%, entre otros.

Manifestación	Cantidad (Porcentaje)
Artritis	133 (65%)
Afectación cutánea	83 (40%)
Fiebre	48 (23%)
Pleuritis / Pericarditis	36 (17%)
Alopecia	20 (10%)
Fenómeno de Raynaud	16 (8%)
Anemia hemolítica	14 (7%)
Vasculitis	14 (7%)
Afectación neurológica	8 (4%)
Trombosis	5 (2%)

5.1.2.2. Manifestaciones inmunológicas.

Los resultados inmunológicos acumulados desde el diagnóstico de LES hasta el momento del diagnóstico de la NL se expresan en la tabla 18. Destaca que el 98% de los casos presentaban ANA positivos y el 92% de los casos presentan A-AntiDNA con títulos superiores a las 20 U/ml. Sin embargo solamente un 36% de los casos presentan cifras de A-antiDNA superiores a las 100 U/ml. La hipocomplementemia se encuentra presente en más de dos tercios de los casos, según el factor del complemento evaluado.

Tabla 18. Parámetros Inmunológicos al diagnóstico de NL	
A-Antinucleares (ANA)	201 / 205 (98%)
A-AntiDNA _n > 20 U/ml	189 / 205 (92%)
CH50 < 34 U/L	153 / 202 (76%)
C3 < 0,82 g/L	147 / 202 (73%)
C4 < 0,11 g/L	133 / 202 (66%)
A-AntiDNA _n >100 U/ml	63 / 176 (36%)
A-Antifosfolípidos	49 / 186 (26%)
A-AntiRo/SS-A	45 / 187 (24%)
Crioglobulinemia	18 / 90 (20%)
A-Anticardiolipina IgG	36 / 186 (19%)
Anticoagulante lúpico	27 / 185 (15%)
A-AntiSm	27 / 200 (13%)
A-Anticardiolipina IgM	19 / 186 (10%)
Factor Reumatoide	18 / 187 (10%)
A-AntiLa/SS-B	17 / 187 (9%)

5.1.2.3. Análisis diferencial del perfil clínico-inmunológico frente a un grupo control.

En la tabla 19 se expresan las diferencias en las manifestaciones clínicas observadas en el momento del diagnóstico del LES entre los 206 pacientes con NL respecto a una muestra de 206 pacientes sin NL apareados por edad y sexo. Conviene resaltar que los pacientes con LES y NL presentaban clínicamente una menor proporción de fenómeno de Raynaud (8% vs 16%, $p=0,014$) y una mayor frecuencia de anemia hemolítica (7% vs 2%, $p=0,037$). Biológicamente, los pacientes con LES y NL presentaron una menor proporción de linfopenia (75% vs 82%), si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Desde un punto de vista inmunológico, las diferencias se acentúan principalmente a partir de la hipocomplementemia, cuya presencia en los pacientes con LES y NL es significativamente superior respecto a los pacientes lúpicos sin nefropatía, para cualquiera de las 3 fracciones del complemento evaluadas: C3 (73% vs 37%, $p<0,0001$), C4 (66% vs 43%, $p<0,0001$) y CH50 (76% vs 53%, $P<0,0001$). También se observó una mayor positividad para los anticuerpos antiDNA a títulos superiores a 20 a favor de los pacientes lúpicos con NL (92% vs 84%, $p=0,007$). No se observaron otras diferencias clínicas, biológicas ni inmunológicas estadísticamente significativas.

Tabla 19. NL vs grupo control (LES sin NL)	LES con NL (n=206)	LES sin NL (n=206)	p
a) Manifestaciones Clínicas			
Artritis	133 (65%)	125 (61%)	0,476
Eritema Malar	83 (40%)	84 (41%)	0,920
Fiebre	48 (23%)	36 (17%)	0,178
Fotosensibilidad	56 (27%)	68 (33%)	0,237
Serositis	36 (17%)	26 (13%)	0,215
Fenómeno de Raynaud	16 (8%)	33 (16%)	0,014
Afectación neurológica	8 (4%)	13 (6%)	0,371
Úlceras orales	33 (16%)	33 (16%)	1,000
Trombocitopenia	18 (9%)	26 (13%)	0,264
Trombosis	5 (2%)	4 (2%)	0,751
Linfadenopatía	0 (0%)	4 (2%)	0,123
Alopecia	20 (10%)	15 (7%)	0,480
Vasculitis	14 (7%)	12 (6%)	0,840
Leucopenia	129 (63%)	139 (67%)	0,352
Linfopenia	153 (75%)	168 (82%)	0,096
Lesiones discoides	6 (3%)	10 (5%)	0,322
Anemia Hemolítica	14 (7%)	5 (2%)	0,037
LECS	8 (4%)	14 (7%)	0,273
b) Manifestaciones Inmunológicas			
C3 < 0,82 g/L	147 / 202 (73%)	76 / 205 (37%)	0,0001
C4 < 0,11 g/L	133 / 202 (66%)	88 / 205 (43%)	0,0001
CH50 < 34 U/L	153 / 202 (76%)	109 / 205 (53%)	0,0001
Ac. Antinucleares (ANA)	201 / 205 (98%)	199 (97%)	1
Ac. AntiDNA > 20 U/ml	189 / 205 (92%)	172 (84%)	0,007
Ac. Anti-Ro/SS-A	45 / 187 (24%)	43 / 193 (22%)	0,716
Ac. Anti-La/SS-B	17 / 187 (9%)	17 / 192 (9%)	1
Ac. Anti-Sm	27 / 200 (13%)	31 / 206 (15%)	0,673
Anticoagulante lúpico	27 / 185 (15%)	32 / 190 (17%)	0,573
Ac. Anticardiolipina IgG	36 / 186 (19%)	25 / 191 (13%)	0,124
Ac. Anticardiolipina IgM	19 / 186 (10%)	14 / 191 (7%)	0,365
Ac. Antifosfolípidos	49 / 186 (26%)	47 / 191 (25%)	0,724
Factor Reumatoide	18 / 187 (10%)	24 / 191 (13%)	0,415

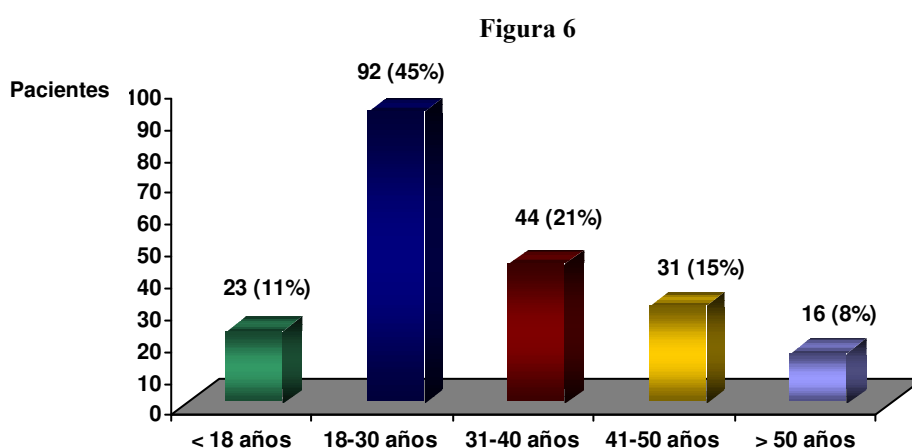
5.1.3. Tratamiento recibido antes del diagnóstico de la nefropatía lúpica.

Recibían tratamiento específico para el LES en el momento del diagnóstico de la NL 127 pacientes (62%), ya fuera en monoterapia o en combinación terapéutica. Ciento tres (50%) pacientes seguían tratamiento con corticoides y 56 pacientes (27%) recibían tratamiento con antipalúdicos.

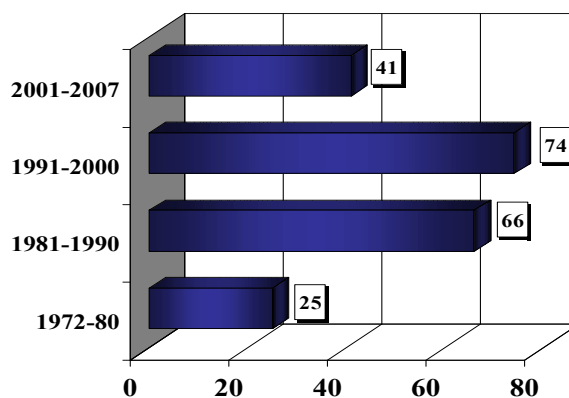
5.2. DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

5.2.1. Descripción epidemiológica al diagnóstico de la nefropatía lúpica

La edad media al diagnóstico de la nefropatía lúpica (NL) fue de $31,3 \pm 12,7$ años (8 a 67 años). En el caso de las mujeres fue de $31,4 \pm 12,6$ años y en los varones de $29,4 \pm 13,6$ años. La distribución por grupos de edad en el diagnóstico de la NL se muestra en la figura 6, donde destaca el diagnóstico de NL en 23 pacientes (11%) por debajo de los 18 años de edad, y en 16 pacientes (8%) por encima de los 50 años de edad



Los pacientes han sido estudiados a lo largo de más de 3 décadas y han ido conformando la cohorte objeto de estudio. La progresiva incorporación ha sido paulatina y creciente desde el año 1972, como se expresa en la figura 7, en donde se han agrupado los pacientes diagnosticados de NL por décadas, hasta la actualidad.



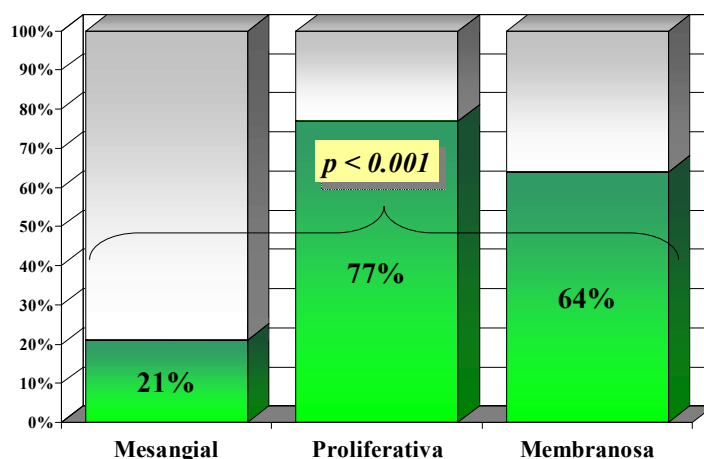
5.2.2. Manifestaciones clínicas y analíticas de la nefropatía.

5.2.2.1. Manifestaciones Clínicas.

La manifestación clínica renal más frecuente fue la presencia de síndrome nefrótico en 132 pacientes (64%), seguido de la presencia de síndrome nefrítico en 41 pacientes (20%), ya fuera por la presencia de insuficiencia renal o por la presencia de HTA grave. En ambos casos la presencia de síndrome nefrótico o nefrítico se observó con mayor frecuencia en las formas proliferativas (Figura 8).

Figura 8

Sdr. nefrótico/nefrítico en el diagnóstico de la NL



5.2.2.2. Alteraciones analíticas

a) Proteinuria de 24 horas: 198 pacientes (96%) presentaron una proteinuria superior a 500mg/24h y en 5 pacientes (2,4%) existía una proteinuria entre 100 y 500 mg/24h. En cuanto a la proteinuria media presentada según cada subtipo histológico, ésta se representa en la figura 9, destacando una proteinuria media de 3586 mg/24h. en la NL tipo IV, la más proteinúrica.

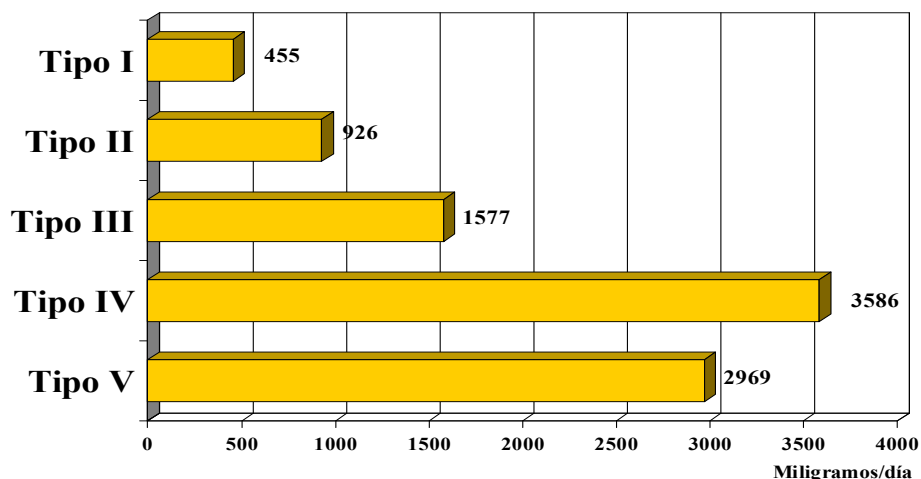


Figura 9

Cuando agrupamos dichos resultados por patrones histopatológicos observamos una proteinuria significativamente más elevada en las formas proliferativas y membranosas respecto a las mesangiales, como se aprecia en las figuras 10 y 11: la primera con cifras de proteinuria cuantitativa (figura 10), y la 2ª figura con cifras de proteinuria superiores a 500mg/24h (figura 11).

Figura 10

Proteinuria media (en mg/24h) en el diagnóstico de la NL

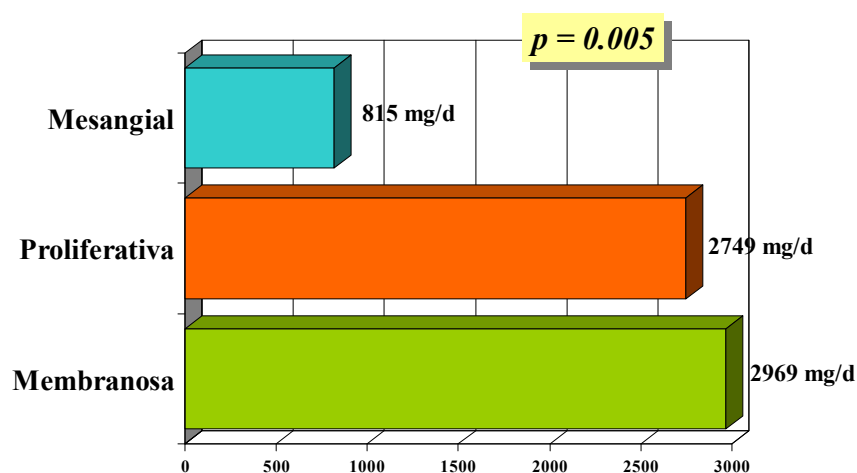
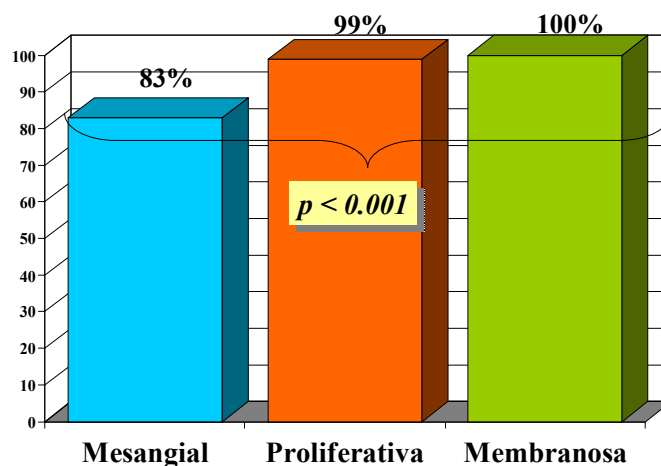


Figura 11

Proteinuria (> 500mg/24h) en el diagnóstico de la NL



b) Alteraciones del sedimento urinario. En 158 pacientes (77%) existía indistintamente leucocituria o microhematuria, y por lo tanto, un sedimento urinario patológico. La presencia de cilindros de células renales se detectó de forma excepcional (5 casos).

c) Alteración de la función renal. En 41 pacientes (20%) existía una alteración de la función renal objetivada por una creatinina en plasma mayor o igual a 1,5 mg/dl. En la figura 12 se expresa la alteración renal por subtipo anatomopatológico, donde se aprecia que un tercio de los pacientes con NL tipo IV presentaban alteración de la creatinina.

Creatinina elevada en el diagnóstico de la NL

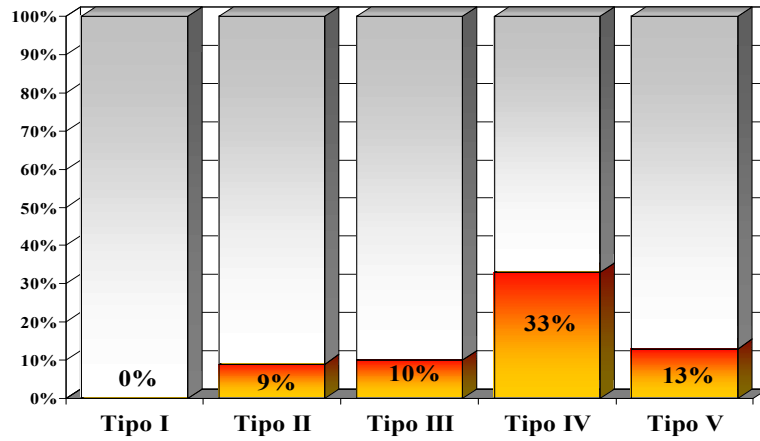
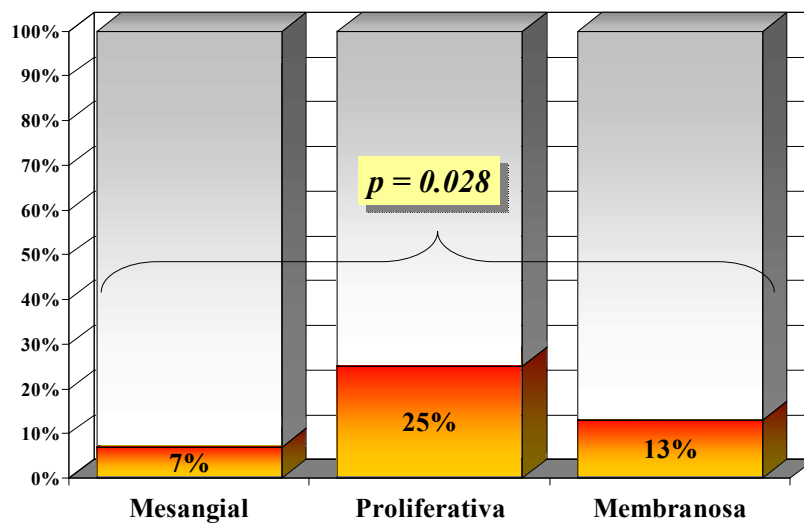


Figura 12

Cuando agrupamos estos datos según patrones histológicos, se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre las formas proliferativas respecto a resto de patrones histológicos (figura 13).

Figura 13

Creatinina elevada en el diagnóstico de la NL



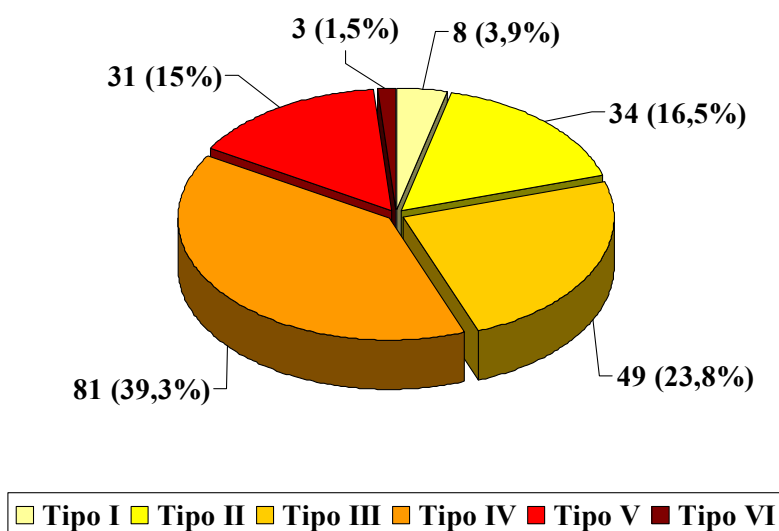
5.2.3. Biopsia renal (BR).

5.2.3.1. Resultado anatomopatológico.

Tras la primera BR (diagnóstica de la NL) utilizando la clasificación histológica internacional de la ISN/RPS 2004 se observaron los siguientes resultados (Figura 14):

- Tipo I en 8 pacientes (3,9%).
- Tipo II en 34 pacientes (16,5%).
- Tipo III en 49 pacientes (23,8%).
- Tipo IV en 81 pacientes (39,3%).
- Tipo V en 31 pacientes (15%).
- Tipo VI en 3 pacientes (1,5%).

Figura 14



Se observó solapamiento de dos tipos histológicos en 6 pacientes (2,9%), que fueron clasificados de acuerdo a las recomendaciones de Markowitz y D'Agati (247). En 4 pacientes coexistían lesiones mesangiales y proliferativas, y fueron clasificados según la lesión más activa (tipo III en 3 pacientes, tipo IV en 1 paciente). En dos pacientes coexistían los tipos III y V; las recomendaciones sugieren considerarlas por separado,

pero para facilitar el estudio estadístico se decidió clasificarlas según la impresión de los clínicos en el momento del enfoque terapéutico, que decidieron tratarlas como tipo III.

En cuanto a la incorporación temporal a la cohorte de los casos que se fueron diagnosticando paulatinamente de NL, ésta se produjo de una forma más o menos homogénea, con un predominio progresivo de las formas proliferativas frente a las mesangiales (Figura 15).

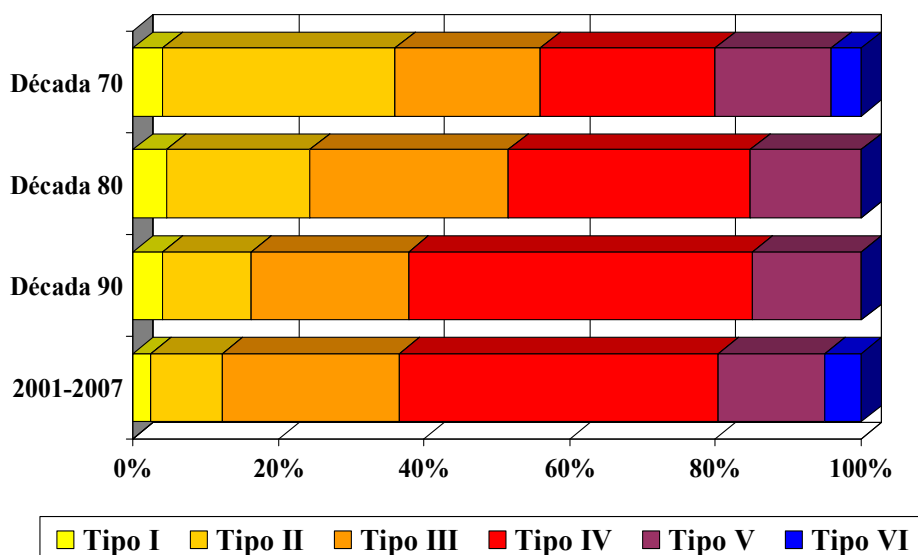


Figura 15

5.2.3.2. Complicaciones atribuidas a la biopsia renal diagnóstica

En 4 pacientes (1,9%) se observaron complicaciones atribuibles al propio procedimiento de la biopsia diagnóstica. Estas complicaciones fueron:

- Hematoma renal en 3 casos (1,4%), requiriendo en uno de los casos soporte transfusional, con autolimitación del cuadro clínico
- Fiebre autolimitada en un caso (0,5%) sin encontrarse foco infeccioso alguno.

5.2.4. Análisis diferencial de la presentación de la nefropatía lúpica por subgrupos.

5.2.4.1. Presentación de la nefropatía lúpica en el varón.

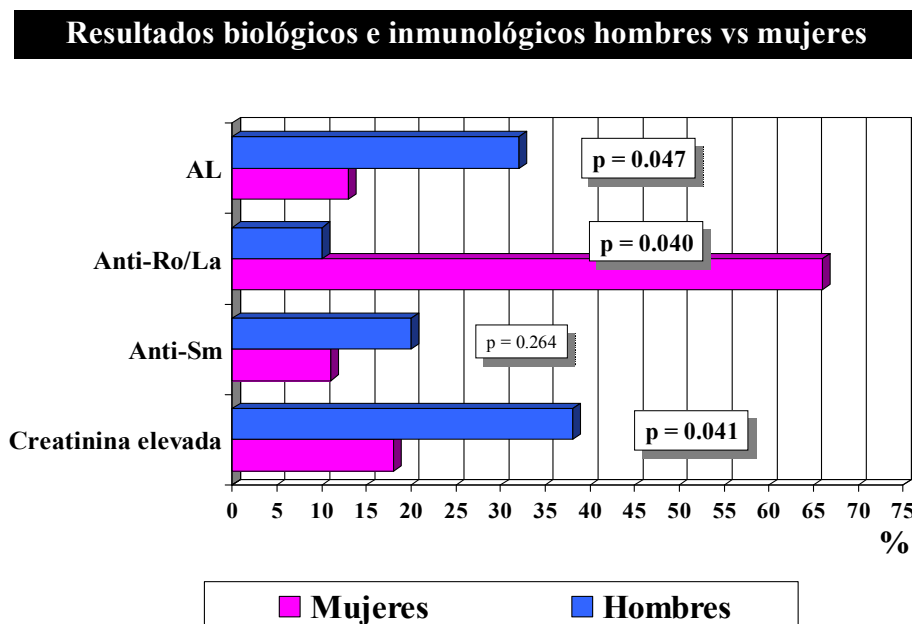
Las manifestaciones clínicas e inmunológicas de debut de la NL en mujeres y hombres se resumen en la tabla 20.

Tabla 20. NL al diagnóstico en función del género	Mujeres (n=185)	Hombres (n=21)	p
a) Características epidemiológicas			
Edad al diagnóstico de LES (años)	29.3 ± 0.92	26.48 ± 2.97	0,399
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.44 ± 0.93	29.45 ± 2.98	0,613
Evolución del LES (meses)	26.14 ± 3.55	41.71 ± 20.36	0,215
b) Clínica renal de debut			
Alteración creatinina	33 (18%)	8 (38%)	0,041
Proteinuria	177 (96%)	21 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefritico	116 (63%)	16 (76%)	0,337
Debut del LES con NL	103 (56%)	12 (57%)	1,000
Tipos I-II (mesangial)	39 (21%)	4 (21%)	0,424
Tipos III-IV (proliferativas)	115 (62%)	14 (74%)	
Tipos V (membranosa)	30 (16%)	1 (5%)	
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	181/182 (98%)	20/20 (100%)	1,000
Anticuerpos AntiDNA (>20 UI/I)	172/182 (93%)	17/20 (85%)	0,194
Anticuerpos Anti-Sm	19/176 (11%)	4/20 (20%)	0,264
Anticuerpos Anti-Ro/La	59/176 (66%)	2/20 (10%)	0,040
Factor Reumatoide	17/123 (14%)	2/13 (15%)	1,000
Niveles C3 bajos	137/182 (75%)	10/20 (50%)	0,031
Niveles C4 bajos	123/182 (67%)	10/20 (50%)	0,138
APL	55/179 (31%)	8/19 (42%)	0,312
Anticoagulante lúpico	24/179 (13%)	6/19 (32%)	0,047
IgG-aCL	44/179 (25%)	3/19 (16%)	0,572
IgM-aCL	19/179 (11%)	0/19 (0%)	0,225
Proteinuria media	2487.94 ± 255.96	1792.56 ± 465.02	0,392

Clínicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de alteración de la creatinina según el sexo (38% en varones vs 18% en mujeres, p=0,041). En cuanto a la inmunología, se observó una mayor presencia de A-AntiRo/SSA y A-AntiLa/SSB en mujeres respecto a los varones (66% vs 10%

respectivamente, $p=0,04$) así como una mayor presencia de hipocomplementemia a expensas del factor C3 del complemento (75% en mujeres vs 50% en hombres; $p=0,031$) y sin embargo una mayor presencia de anticoagulante lúpico en varones respecto a mujeres (32% vs 13% respectivamente, $p=0,047$). En la figura 16 se agrupan dichos resultados y se resumen aquellos que presentaron significación estadística.

Figura 16



5.2.4.2. Presentación de la nefropatía lúpica en edad pediátrica.

Tomando como punto de corte los 16 años de edad, 19 pacientes (9,2%) presentaron un debut precoz (pediátrico) de su NL. En este subgrupo se observó una menor positividad en la presencia de A-AntiRo y A-AntiLa (6% en <16 años vs 33% en >16 años, $p=0,025$) pero una mayor positividad para los A-AntiDNA (50% en <16 años vs 34% en >16 años), aunque en este último caso no se alcanzó la significación estadística (Figura 17).

Nefropatía lúpica de inicio precoz (< 16 años)

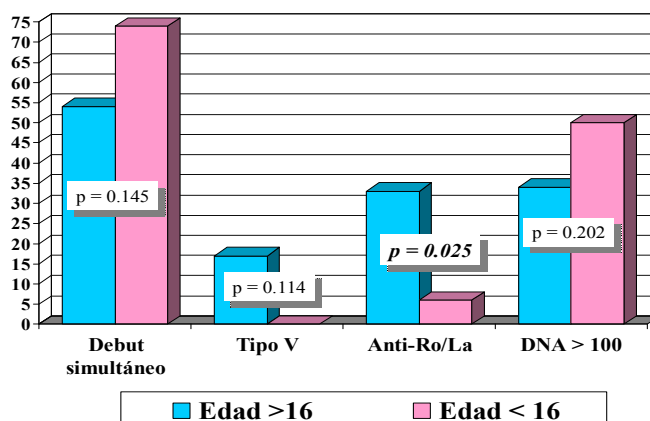


Figura 17

En los pacientes pediátricos no se observó ningún caso de NL tipo V. No se observaron diferencias respecto a otras variables, como se expresa en la tabla 21.

Tabla 21. NL al diagnóstico en edad pediátrica	>16 años n=187	<16 años n=19	p
a) Características epidemiológicas			
Género (mujer)	168 (89%)	17 (89%)	1,000
b) Características renales			
Elevación de la creatinina	37 (20%)	4 (21%)	1,000
Proteinuria	179 (96%)	19 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefrítico	121 (65%)	11 (58%)	0,619
Debut del LES con NL	101 (54%)	14 (74%)	0,145
Tipo I-II	37 (20%)	6 (32%)	0,114
Tipo III-IV	116 (63%)	13 (68%)	
Tipo V	31 (17%)	0 (0%)	
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	182/186 (98%)	19 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	171/186 (92%)	18/19 (95%)	1,000
A-Anti-Sm	22/179 (12%)	1/17 (6%)	0,699
A-Anti-Ro/La	60/179 (33%)	1/17 (6%)	0,025
Factor Reumatoide	16/124 (13%)	3/12 (25%)	0,374
Niveles C3 bajos	133/184 (72%)	14/18 (78%)	0,784
Niveles C4 bajos	121/184 (66%)	12/18 (67%)	1,000
APL	58/181 (32%)	5/17 (29%)	1,000
Anticoagulante lúpico	28/81 (15%)	2/17 (12%)	1,000
IgG-aCL	43/81 (24%)	4/17 (23%)	1,000
IgM-aCL	18/181 (10%)	1/17 (6%)	1,000
DNA >100	54/158 (34%)	9 (50%)	0,202

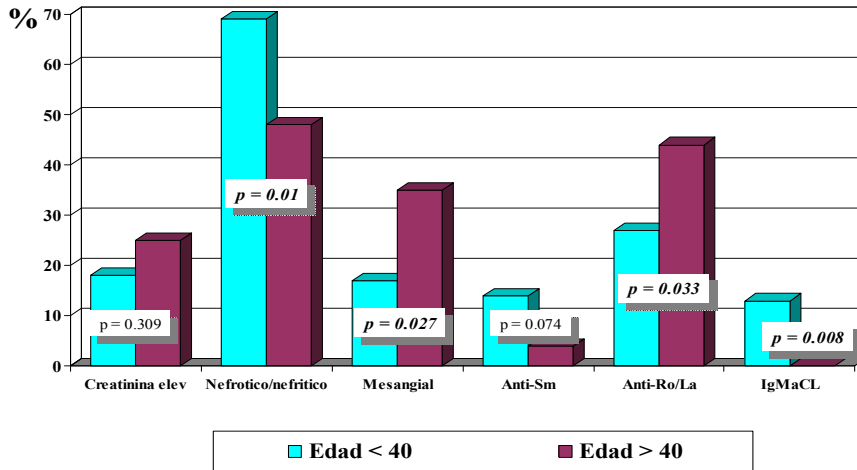
5.2.4.3. Presentación de la nefropatía lúpica de debut tardío.

Cuarenta y ocho pacientes (23%) presentaron un debut tardío de su NL, definido como aquel debut de NL producido más allá de los 40 años de edad. Clínicamente, los mayores de 40 años presentaron mayor proporción de NL mesangial respecto a cualquier otra forma histológica (35% vs 17%, $p=0,027$), y por consiguiente, menor proporción de sdme. nefrótico / nefrítico (48% vs 69%, $p=0,01$). Desde un punto de vista inmunológico, los pacientes mayores de 40 años no presentaron en ningún caso positividad para IgMaCL (0% vs 13%, $p=0,008$), pero presentaban mayor positividad de anti-Ro y anti-La (44% vs 27%, $p=0,033$) respecto a los menores de 40 años (tabla 22).

Tabla 22. NL de debut tardío	<40 años		>40 años		p
	n=158		n=48		
a) Características epidemiológicas					
Género (mujer)	142	(90%)	43	(90%)	1,000
Tratamiento previo con corticoides	76	(48%)	25	(52%)	0,742
Tratamiento previo con antimaláricos	43	(27%)	13	(27%)	1,000
Tratamiento previo con inmunosupr.	7	(4%)	2	(4%)	1,000
b) Características renales					
Elevación de la creatinina	29	(18%)	12	(25%)	0,309
Proteinuria	154	(97%)	44	(92%)	0,087
Síndrome nefrótico/nefrítico	109	(69%)	23	(48%)	0,010
Debut del LES con NL	90	(57%)	25	(52%)	0,619
Tipo I-II	26	(17%)	16	(35%)	0,027
Tipo III-IV	106	(67%)	24	(52%)	
Tipo V	25	(16%)	6	(13%)	
c) Características inmunológicas					
Anticuerpos antinucleares	142/154	(92%)	46	(96%)	0,526
A-Anti-dsDNA (>20 UI/l)	107/154	(69%)	32	(67%)	0,724
A-Anti-Sm	128/149	(86%)	45/47	(96%)	0,074
A-Anti-Ro/La	40/148	(27%)	21	(56%)	0,033
Factor Reumatoide	16/102	(16%)	3/34	(9%)	0,402
Niveles C3 bajos	77/152	(51%)	21	(44%)	0,414
Niveles C4 bajos	59/152	(39%)	15	(31%)	0,394
APL	51/150	(34%)	12	(25%)	0,288
Anticoagulante lúpico	23/150	(15%)	7	(15%)	1,000
IgG-aCL	39/150	(26%)	8	(17%)	0,243
IgM-aCL	19/150	(13%)	0	(0%)	0,008

Los resultados estadísticamente significativos se expresan en la figura 18:

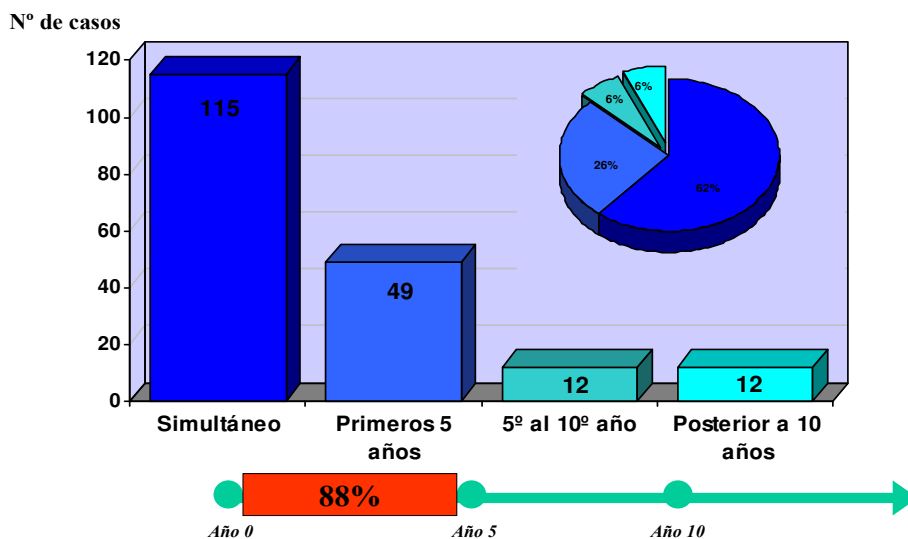
Nefropatía lúpica de inicio tardío (> 40 años)



5.2.4.4. Diagnóstico simultáneo de LES y nefropatía lúpica.

En 115 pacientes (56%) el diagnóstico de la NL coincidió con el cumplimiento de los criterios clasificatorios de LES. Por el contrario, en los 91 pacientes (44%) restantes el diagnóstico de la NL se produjo a lo largo de los diversos años de seguimiento del LES. El 88% de los pacientes se diagnosticó en los primeros 5 años tras el cumplimiento de criterios (Figura 19).

Diagnóstico de la NL respecto al del LES



En la tabla 23 se señalan las características diferenciales entre los pacientes con diagnóstico simultáneo de LES y NL respecto a los pacientes con diagnóstico diferido de su NL respecto al LES. En los pacientes con diagnóstico simultáneo se observó una menor proporción de tratamiento previo con cualquier grupo terapéutico (inmunodepresores, antimaláricos o corticoides). El 72% de los pacientes con diagnóstico simultáneo se expresaron clínicamente con un síndrome nefrótico/nefritico, hecho que solamente se observó en el 54% de los pacientes con diagnóstico de NL posterior o diferido al LES ($p=0,008$). No se observaron otras diferencias clínicas, inmunológicas o histológicas significativas.

Tabla 23. Diagnóstico simultáneo de LES y NL respecto a diagnóstico posterior de NL	Diagnóstico Simultáneo	Diagnóstico Posterior	p
	115	91	
a) Características epidemiológicas			
Género	103 (90%)	92 (90%)	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	30.50 ± 1.30	27.07 ± 1.10	0,053
Edad al diagnóstico de NL (años)	30.49 ± 1.30	32.31 ± 1.16	1,000
b) Características renales			
Elevación de la creatinina	24 (21%)	17 (19%)	0,728
Proteinuria	112 (97%)	86 (94%)	0,306
Síndrome nefrótico/nefritico	83 (72%)	49 (54%)	0,008
Debut del LES con NL			
Tipo I-II	19 (17%)	24 (27%)	0,124
Tipo III-IV	73 (65%)	56 (62%)	
Tipo V	21 (19%)	10 (11%)	
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	111/114 (97%)	90/91 (99%)	0,631
A-Anti-dsDNA (>20 UI/I)	104/114 (91%)	85 (93%)	0,611
A-Anti-Sm	11/107 (10%)	12/89 (13%)	0,512
A-Anti-Ro/La	30/107 (28%)	31/89 (35%)	0,353
Factor Reumatoide	10/70 (14%)	9/66 (14%)	1,000
Niveles C3 bajos	79/111 (71%)	68 (75%)	0,635
Niveles C4 bajos	68/111 (61%)	65 (71%)	0,139
APL	34/108 (31%)	29/90 (32%)	1,000
Anticoagulante lúpico	18/108 (17%)	12/90 (13%)	0,556
IgG-aCL	24/108 (22%)	23/90 (26%)	0,617
IgM-aCL	11/108 (10%)	8/90 (9%)	0,813

5.2.4.5. Nefropatía lúpica que debuta con insuficiencia renal.

Los pacientes en cuyo debut de su NL presentaban insuficiencia renal (creatinina mayor o igual a 1,5 mg/dL) eran significativamente más hombres que mujeres (20% vs 8%, $p=0,041$), habían recibido en menor proporción tratamiento previo con antipalúdicos (15% en la IR vs 30% en los que no presentaban IR de debut; $p=0,05$) y ninguno de los casos presentaba un FR positivo ($p=0,014$) respecto a los pacientes con función renal normal. Sin embargo, tres parámetros demostraron ser variables independientes en el análisis multivariante al comparar ambos grupos: los pacientes con IR de debut presentaron un síndrome nefrótico/nefritico con más frecuencia (93% vs 63%, $p=0,003$), una frecuencia de niveles de A-AntiDNA inferior (87% vs 93%, $p=0,014$) respecto a los pacientes con función renal normal y una menor proporción de hipocomplementemia a costa del factor C4 del complemento (70% en los pacientes sin IR vs 47% en los pacientes con IR; $p=0,05$). Estos resultados se expresan en la siguiente tabla 24.

Tabla 24. NL que debuta con IR.	Sin IR N=165 (80,1%)	Con IR N=41 (19,9%)	Univariante	Multivariante
Mujeres	152 (92%)	33 (80%)	0,041	0,253
Edad media LES	28,96 ± 0,95	29,05 ± 2,25	0,969	
Edad media NL	31,08 ± 0,98	32,15 ± 2,12	0,633	
Antipalúdicos pre-diagn. NL	50 (30%)	6 (15%)	0,050	0,631
Corticoides pre-diagn. NL	80 (48%)	21 (51%)	0,862	
Inmunodepresor pre-diagn. NL	6 (4%)	3 (7%)	0,386	
C3 bajo	120/162 (74%)	27/40 (67%)	0,430	
C4 bajo	114/162 (70%)	19/40 (47%)	0,009	0,050
CH50 bajo	90/161 (56%)	25/40 (62%)	0,480	
DNA >20	154/162 (93%)	35/40 (87%)	0,021	0,014
DNA >100	53/142 (37%)	10/34 (29%)	0,432	
ANA +	162 (98%)	39/40 (97%)	0,583	
AL	21/160 (13%)	9/38 (24%)	0,129	
IgG-aCL	35/160 (22%)	12/38 (32%)	0,210	
IgM-aCL	15/160 (9%)	4/38 (10%)	0,765	
Anti-Sm	22/158 (14%)	1/38 (3%)	0,053	
Anti-Ro/SS-A	48/158 (30%)	10/38 (26%)	0,696	
Anti-La/SS-B	20/158 (13%)	3/38 (8%)	0,577	
FR	19/109 (17%)	0/27 (0%)	0,014	0,998
Crioglobulinas	12/69 (17%)	6/21 (29%)	0,349	
Nefrotico/Nefritico	104 (63%)	38 (93%)	0,0001	0,024
Proteinuria > 500mg/24h.	157 (95%)	41 (100%)	0,361	

5.2.4.6. Análisis diferencial de la presentación de la nefropatía lúpica según la clasificación ISN/RPS 2004.

En la tabla 25 se muestran las características clínicas e inmunológicas diferenciales de cada tipo histológico. De dichos resultados cabe resaltar que la NL tipo II es la que presenta una mayor evolución del LES previo al diagnóstico de la NL. La NL tipo III es la que presenta una menor edad en su debut así como un debut del LES a edades más precoces. Por último, la NL tipo IV es la forma histológica que cursa con mayores cifras de alteración de la función renal, es la más proteinúrica, y la que cursa con mayor presencia clínica de síndrome nefrótico y/o nefrítico.

Tabla 25. Diferencias entre subtipos histológicos	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V	Tipo VI
	8	34	49	81	31	3
Sexo (mujer)	7 (87%)	31 (91%)	44 (90%)	72 (89%)	30 (97%)	1 (33%)
Edad al diagnóstico de LES (años)	36.63 ± 7.67	29.00 ± 2.09	25.53 ± 1.42	29.20 ± 1.43	31.19 ± 2.06	36.00 ± 14.48
Edad al diagnóstico de NL (años)	38.28 ± 8.06	32.50 ± 2.27	27.61 ± 1.49	31.32 ± 1.40	32.32 ± 1.94	46.00 ± 10.89
Evolución del LES (meses)	27.00 ± 12.98	42.00 ± 12.38	24.98 ± 6.03	25.48 ± 5.44	13.55 ± 5.03	120.00 ± 120.00
Elevación creatinina	0 (0%)	3 (9%)	5 (10%)	27 (33%)	4 (13%)	2 (67%)
Proteinuria	7 (87%)	28 (82%)	48 (98%)	81 (100%)	31 (100%)	3 (100%)
Proteinuria(mg/24h)	455.00 ± 127.75	926.77 ± 191.81	1577.38 ± 232	3586.20 ± 464.47	2969.59 ± 561.83	794.00
Síndrome nefrótico/nefrítico	1 (12%)	8 (23%)	28 (57%)	73 (90%)	20 (64%)	2 (67%)
Debut del LES con NL	3 (37%)	15 (44%)	25 (51%)	49 (60%)	21 (67%)	2 (67%)
A- Antinucleares	7 (87%)	34 (100%)	49 (100%)	78/80 (97%)	30 (97%)	3 (100%)
A-antiDNA>20UI/k	6 (75%)	34 (100%)	49 (100%)	75/80 (94%)	23 (74%)	2 (66%)
A-antiDNA>100	1 (12%)	10/29 (34%)	18/41 (44%)	30/710 (43%)	3/25 (12%)	1 (33%)
A-Anti-Sm	0 (0%)	2 (6%)	6/47 (13%)	12/76 (16%)	2/30 (7%)	1 (33%)
A-Anti-Ro/La	2 (25%)	8/32 (25%)	11/48 (23%)	27/76 (35%)	12/29 (41%)	1 (33%)
Factor Reumatoide	0/5 (0%)	3/22 (14%)	4/33 (12%)	9/54 (17%)	3/21 (14%)	0/1 (0%)
Niveles C3 bajos	4 (50%)	26 (76%)	37/48 (77%)	60/79 (76%)	19/30 (63%)	1 (33%)
Niveles C4 bajos	5 (62%)	21 (62%)	37/48 (77%)	51/79 (65%)	18/30 (60%)	1 (33%)
Niveles CH50 bajos	3 (37%)	4 (62%)	29/48 (60%)	43/78 (55%)	17/30 (57%)	2 (67%)
APL	1 (12%)	11/33 (33%)	17/47 (36%)	24/78 (31%)	9/29 (31%)	1 (33%)
Anticoagulante lúpico	1 (12%)	6/33 (18%)	5/48 (10%)	13/78 (17%)	4/28 (14%)	1 (33%)
IgG-aCL	1 (12%)	8/33 (24%)	13/47 (28%)	17/78 (22%)	8/29 (28%)	0 (0%)
IgM-aCL	0 (0%)	4/33 (12%)	6/47 (13%)	7/78 (9%)	2/29 (7%)	0 (0%)

Podemos agrupar los subtipos anatomopatológicos en los siguientes grandes patrones histológicos de la NL (figura 20):

- formas de proliferación mesangial (Tipos I y II)
- formas proliferativas (Tipos III y IV)
- forma membranosa (Tipo V).

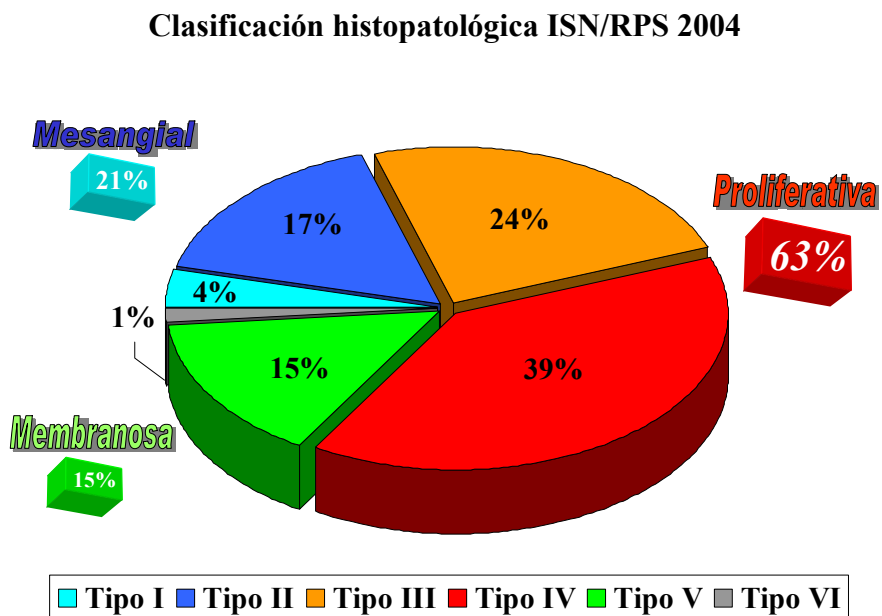


Figura 20

Dicha agrupación de patrones histológicos permite evidenciar dos datos:

1. La edad al diagnóstico de las formas proliferativas (subtipos III y IV) se produce de forma más precoz, mientras que las formas mesangiales se diagnostican más tardíamente (Figura 21).
2. Existe una mayor duración del LES previamente al diagnóstico de la NL en el caso de las formas mesangiales, siendo la forma membranosa, aquella en la que el periodo entre el debut del LES y la aparición de la NL es el más corto (Figura 22).

Edad al diagnóstico de la NL

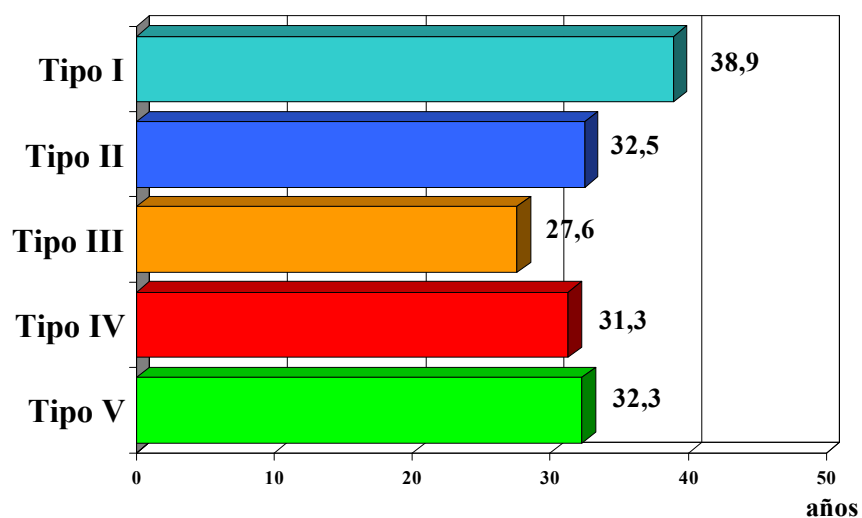


Figura 21

Meses de evolución del LES previo al diagnóstico de la NL

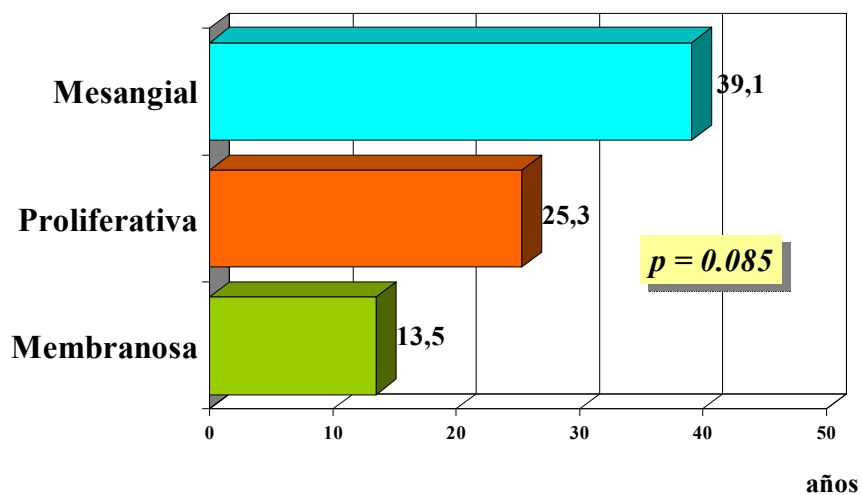


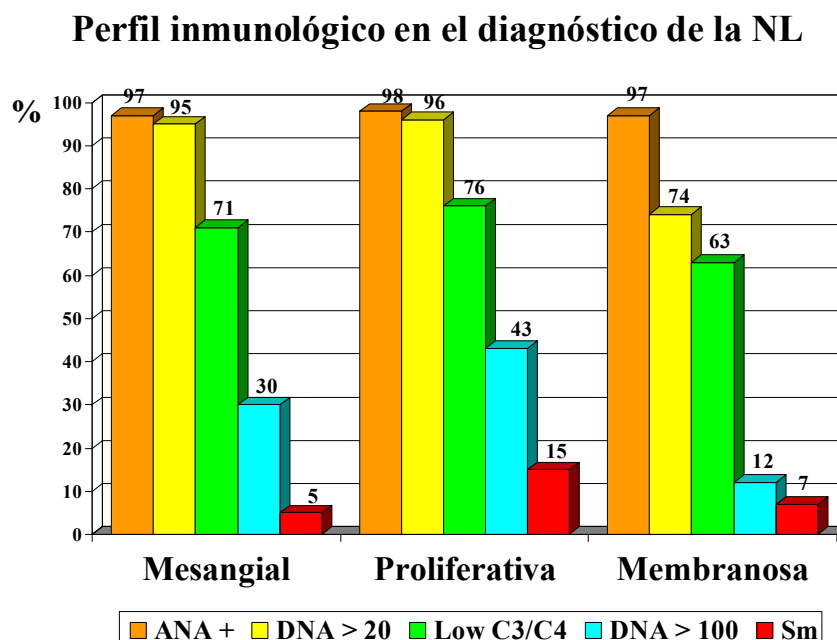
Figura 22

Clínicamente, se observa una mayor proporción de alteración de la función renal en las formas proliferativas respecto a la mesangial y membranosa (25% vs 7% y 13%, respectivamente, $p=0,028$). Por el contrario, prácticamente la totalidad de las formas proliferativas y membranosa presentaron proteinuria, a diferencia de las mesangiales

(99 y 100% vs 83%, $p < 0,0001$). Mientras la proteinuria media al diagnóstico en las formas proliferativas y membranosa se sitúa entre los 2,5 y 3g/día, en las formas mesangiales se encuentra por debajo de 1g/día ($p < 0,005$). Asimismo la presencia de síndrome nefrótico/nefritico fue superior en las formas proliferativas (77%), seguidas de la membranosa (64%) y la mesangial (21%, $p < 0,0001$) (figuras 8 a 11). Las formas proliferativas presentaron mayor positividad a títulos de A-antiDNA superiores a 100 (43% vs 30% y 12%) respecto a las formas mesangiales y membranosa respectivamente ($p = 0,009$), así como también para niveles > 20 U/ml ($p < 0,001$).

En la figura 23 se representan los principales marcadores inmunológicos y su presencia en cada uno de los patrones histológicos.

Figura 23



De la figura anterior y en la tabla 26 conviene resaltar nuevamente que la única diferencia significativa en el perfil inmunológico de los diferentes patrones histológicos

es la menor positividad de A-antiDNA en la forma membranosa, respecto a las formas mesangial y proliferativa.

Tabla 26. Diferencias entre patrones histológicos	Tipo I-II	Tipo III-IV	Tipo V	P
	42	130	31	
a) Características epidemiológicas				
Género (mujeres)	38 (90%)	116 (89%)	30 (97%)	0,432
Edad al diagnóstico de LES (años)	30.45 ± 2.23	27.82 ± 1.05	31.19 ± 2.06	0,261
Edad al diagnóstico de NL (años)	33.71 ± 2.37	29.92 ± 1.05	32.32 ± 1.94	0,199
Evolución del LES (meses)	39.14 ± 10.30	25.29 ± 4.07	13.55 ± 3.48	0,085
b) Características renales				
Elevación de la creatinina	3 (7%)	32 (25%)	4 (13%)	0,028
Proteinuria	35 (83%)	129 (99%)	31 (100%)	0,000
Síndrome nefrótico/nefritico	9 (21%)	101 (77%)	20 (64%)	0,000
Debut del LES con NL	18 (43%)	74 (57%)	21 (68%)	0,095
c) Características inmunológicas				
Anticuerpos antinucleares	41 (97%)	127/129 (98%)	30 (97%)	0,817
A-AntiDNA (>20 UI/I)	40 (95%)	124/129 (96%)	23 (74%)	<0,001
A-AntiDNA (>100 UI/I)	11/37 (30%)	48/111 (43%)	3/25 (12%)	0,009
A-Anti-Sm	2/40 (5%)	18/123 (15%)	2/30 (7%)	0,169
A-Anti-Ro/La	10/40 (25%)	38/124 (31%)	12/29 (41%)	0,318
Factor Reumatoide	3/27 (11%)	13/87 (15%)	3/21 (14%)	0,284
Niveles C3 bajos	30 (71%)	97/127 (76%)	19/30 (63%)	0,330
Niveles C4 bajos	26 (62%)	88/127 (69%)	18/30 (60%)	0,495
APL	12/41 (29%)	41/125 (33%)	9/29 (31%)	0,911
Anticoagulante lúpico	7/41 (17%)	18/126 (14%)	4/88 (14%)	0,905
IgG-aCL	9/41 (22%)	30/125 (24%)	8/29 (28%)	0,862
IgM-aCL	4/41 (10%)	13/125 (10%)	2/29 (7%)	0,849
Proteinuria media al diagnóstico	815.76 ±155.88	2749.18±313.50	2969.59 ± 561.83	0,005

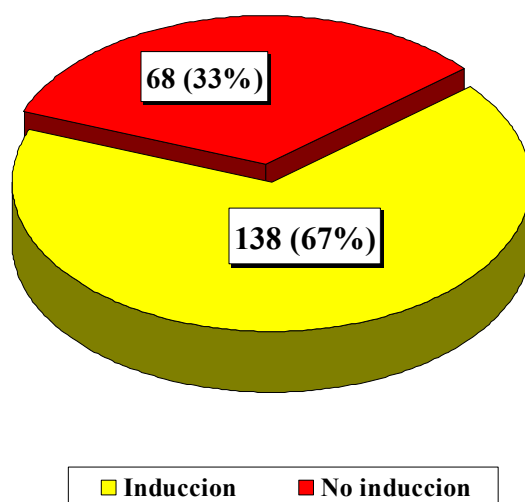
5.3. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

5.3.1. Tratamiento de inducción de la remisión.

Tras el tratamiento de inducción, 138 pacientes (67%) alcanzaron la remisión completa de su NL, definida ésta como la consecución una proteinuria inferior a 500 mg/día en dos determinaciones consecutivas, con normalización de la creatinina y con normalización del sedimento de orina mientras que en 38 (18,5%) pacientes no se consiguió la remisión (Figura 24). La respuesta al tratamiento no fue evaluable en 30 (14,5%) pacientes.

Figura 24

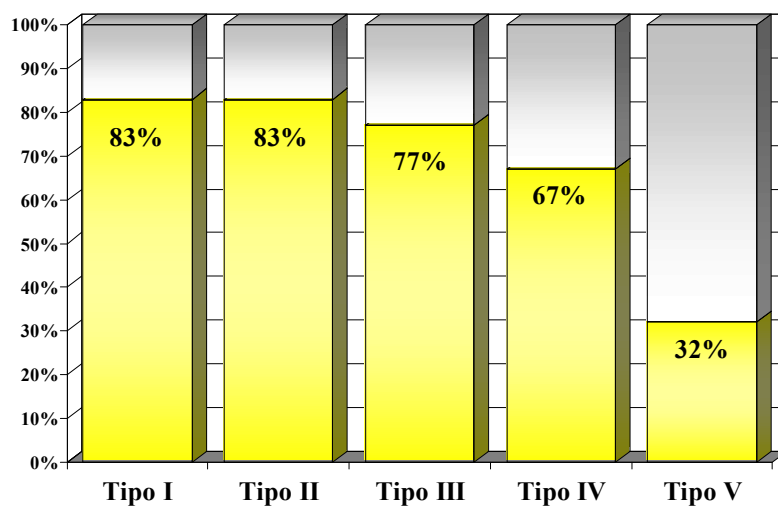
Inducción de la remisión (proteinuria < 500 x 2 consecutivas)



La tasa de remisión de la NL fue distinta según el tipo histológico de la NL; las formas mesangiales presentaron mejor respuesta al tratamiento de inducción (83% de remisión) mientras que la forma membranosa fue la más refractaria al tratamiento (32% de remisión) (figura 25).

Figura 25

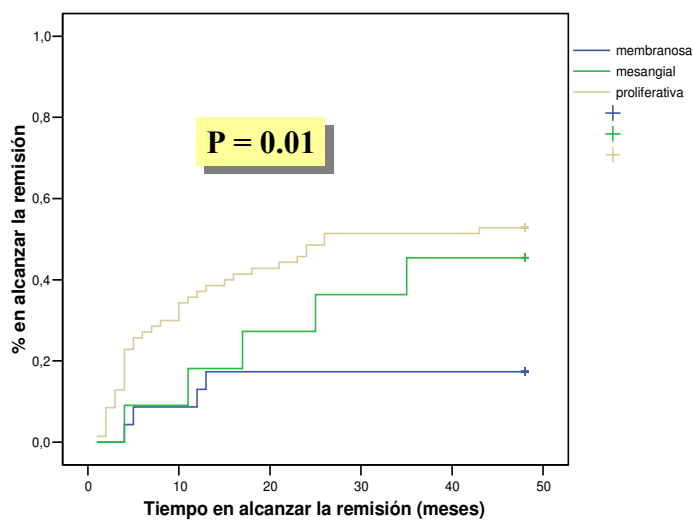
Inducción de la Remisión según subtipo de NL



Las diferencias en el tiempo transcurrido para alcanzar la remisión tras el tratamiento de inducción fueron distintos y significativos según el patrón histológico (figura 26).

Figura 26

Inducción de la remisión de la NL según subtipo histológico



5.3.1.1. Nefropatía lúpica tipo I.

a) Pautas terapéuticas. En la NL tipo I no se administró tratamiento específico, más allá del requerido por la actividad de la enfermedad en otros órganos. En nuestro caso en 6 pacientes fueron administradas dosis variables de corticoides entre los 5 y los 30 mg/día. Solamente en 2 (25%) pacientes se administró un tratamiento más agresivo (corticoterapia 1 mg/Kg/día) por presentar afección extrarrenal grave.

b) Respuesta terapéutica. De los 8 pacientes con NL-I, se constató remisión completa de la enfermedad en 7 (87,5%), mientras que en 1 paciente, cuya NL se diagnosticó a los 9 años de edad, se observó una progresión de la enfermedad con aparición de síndrome nefrótico progresivo, afectación cutánea y brote de artropatía.

Dado el escaso número de pacientes, la heterogeneidad del tratamiento y la elevada proporción de respuesta terapéutica observada, no se evaluó la influencia de las pautas terapéuticas ni sus respectivos marcadores pronóstico.

5.3.1.2. Nefropatía lúpica tipo II.

a) Pautas terapéuticas. 17 (50%) pacientes recibieron tratamiento con corticoides (0,5mg/Kg/día). Los restantes fueron tratados con un régimen terapéutico más agresivo (corticoterapia 1 mg/Kg/día) ya que éstos presentaban una afección lúpica sistémica con diversas manifestaciones extrarrenales

b) Respuesta terapéutica. Se pudo evaluar en 29 pacientes. En 25 (86%) pacientes se constató remisión de la enfermedad, y en 4 (14%) no se constató remisión (fracaso terapéutico).

c) Marcadores pronóstico de respuesta. No se observaron diferencias que fueran estadísticamente significativas en las características epidemiológicas, clínicas generales,

renales e inmunológicas entre los pacientes con remisión tras tratamiento de inducción respecto a los pacientes no respondedores, para este subtipo histológico.

d) Influencia de la pauta terapéutica en la evolución. Sin embargo, cuando se analizaron las diferencias entre el subgrupo de pacientes con NL tipo II que recibieron tratamiento con corticoides a dosis convencionales respecto a los que recibieron dosis de 1mg/Kg/día, se observó una tasa de remisión superior en los tratados con pauta convencional (87% vs 75%), aunque dicha diferencia no fuera estadísticamente significativa. Dichos datos se muestran en la tabla 27:

Tabla 27. Diferencias entre pautas terapéuticas en la NL tipo II	Corticoides 0,5mg/Kg/día	Corticoides 1mg/Kg/día
N	16	17
Remisión	14/16 (87%)	9/12 (75%)
T medio rebrote (meses)	88.00 ± 21.10	96.70 ± 29.13
Rebote	5/14 (36%)	3/10 (30%)
IRC	5 (31%)	5 (29%)
Creatinina > 2 mg/dl	1/14 (7%)	2/13 (15%)
Creatinina > 4 mg/dl	2/15 (13%)	0/13 (0%)
IRCT	2 (12%)	2 (12%)
Eventos Cardiovasculares	3 (19%)	2 (12%)
HTA	7 (44%)	6 (35%)
Trombosis	5 (31%)	3 (17%)
Infecciones	2 (12%)	3 (18%)
Neoplasias	1 (6%)	0 (0%)
Muerte	2 (12%)	0 (0%)

e) Terapia de rescate. En cuanto al tratamiento de rescate en los 5 pacientes que sufrieron fracaso terapéutico, 2 de ellos recibieron tratamiento, uno con CFM-NIH, consiguiendo la remisión, y el segundo paciente recibió tratamiento con MMF, sin

conseguir la remisión, con evolución a IRCT y recibiendo trasplante renal con buena evolución. Sobre los 3 pacientes restantes no se dispuso de datos para el seguimiento.

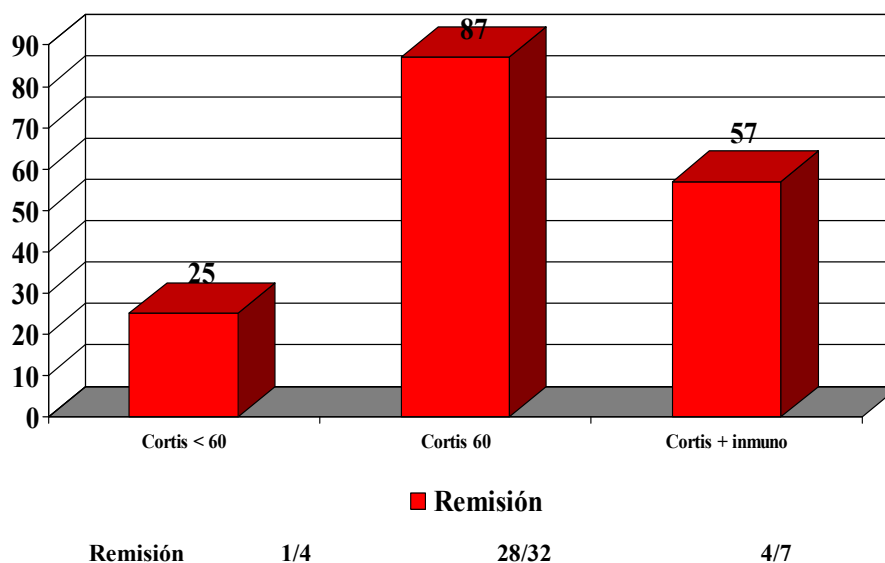
5.3.1.3. Nefropatía lúpica tipo III.

a) Pautas terapéuticas. Cuatro pacientes (8%) recibieron corticoterapia a dosis inferiores a 60mg/día por razones diversas (en un caso se trataba de un paciente con infección por VIH, mientras que los 3 pacientes restantes siguieron otros protocolos terapéuticos procedentes de otros centros). Por su lado 35 pacientes (71%) recibieron tratamiento con corticoides a dosis de 1mg/Kg/día mientras que 10 (21%) pacientes, recibieron además inmunodepresores como CFM ev (en 8 casos), azatioprina (en 1 caso) o bien MMF (en 1 caso) debido a la presencia de manifestaciones clínicas extrarrenales graves.

b) Respuesta terapéutica. Se pudo evaluar en 43 pacientes: en 33 (77%) se constató remisión completa de la enfermedad mientras en 10 (23%) se produjo fracaso terapéutico. En la figura 27 se expresan las tasas de remisión de la NL tipo III así como de rebrote.

Figura 27

%Remisión según las pautas de inducción en la NL tipo III



c) Marcadores pronóstico de respuesta. Ninguno de los pacientes en los que se constató remisión había recibido tratamiento inmunodepresor previo al diagnóstico de NL, mientras que un 30% de los pacientes cuya evolución condujo al fracaso terapéutico, ya habían recibido previamente al diagnóstico de NL tratamiento con algún inmunodepresor ($p=0,01$). Si bien no fue significativo, la proporción de varones con fracaso terapéutico fue más elevada respecto al grupo remisión (30% vs 6%, $p=0,073$). Asimismo, el periodo de evolución del LES previo a la NL fue más prolongado en los pacientes que habían remitido que en aquellos en los que fracasaba el tratamiento (31,8 vs 7,2 meses). Los pacientes que respondieron al tratamiento con la remisión completa presentaban en mayor proporción una hipocomplementemia tanto de los factores C3 como de C4 (88% en los pacientes que remitieron vs 44% en los pacientes en los que fracasó el tratamiento, $p=0,013$). En la tabla 28 se resumen dichos resultados.

Tabla 28. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo III	NL-III Remisión	NL-III Fracaso Terapéutico	p
	n=33	n=10	
a) Características epidemiológicas			
Género	31 (94%)	7 (70%)	0,073
Edad al diagnóstico de LES (años)	24.48 ± 1.93	24.20 ± 2.21	0,732
Edad al diagnóstico de NL (años)	28.09 ± 2.02	24.80 ± 2.16	0,402
Evolución del LES (meses)	31.88 ± 8.56	7.2 ± 3.2	0,135
Tratamiento previo con corticoides	17 (51%)	7 (70%)	0,470
Tratamiento previo con antimaláricos	10 (30%)	2 (20%)	0,698
Tratamiento previo con inmunosupr.	0 (0%)	3 (30%)	0,010
b) Características renales			
Elevación de la creatinina	3 (9%)	1 (10%)	1,000
Proteinuria	33 (100%)	9 (90%)	0,233
Síndrome nefrótico/nefritico	17 (51%)	6 (60%)	0,728
Debut del LES con NL	17 (51%)	6 (60%)	0,728
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	33 (100%)	10 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	33 (100%)	10 (100%)	1,000
A-Anti-Sm	2/32 (6%)	2/9 (22%)	0,204
A-Anti-Ro/La	6/33 (18%)	3/9 (33%)	0,375
Factor Reumatoide	4/21 (19%)	0/6 (0%)	0,545
Niveles C3 bajos	29/33 (88%)	4/9 (44%)	0,013
Niveles C4 bajos	29/33 (88%)	4/9 (44%)	0,013
APL	13/33 (39%)	2/8 (25%)	0,687
Anticoagulante lúpico	2/33 (6%)	2/9 (22%)	0,196
IgG-aCL	10/33 (30%)	1/8 (12%)	0,412
IgM-aCL	5/33 (15%)	0/8 (0%)	0,563
A-AntiDNA (>100 UI/I)	15/32 (47%)	3/8 (37%)	0,709

d) Influencia en la evolución.

En los pacientes cuya pauta fue de corticoides a dosis de 0,5 mg/Kg/día evolucionaron con mayor frecuencia a IRC e IRCT (figura 28). Aunque las pautas más agresivas (corticoides a dosis de 1mg/Kg/día o inmunodepresores) provocaron un aumento en la presencia de HTA (figura 29), la tasa de infecciones fue más elevada en el grupo de

pacientes tratados con dosis de 0,5mg/Kg/día (50% vs 20%), así como la mortalidad, también más elevada en este subgrupo de pacientes.

Figura 28

Análisis específico de la inducción de la remisión en la NL tipo III

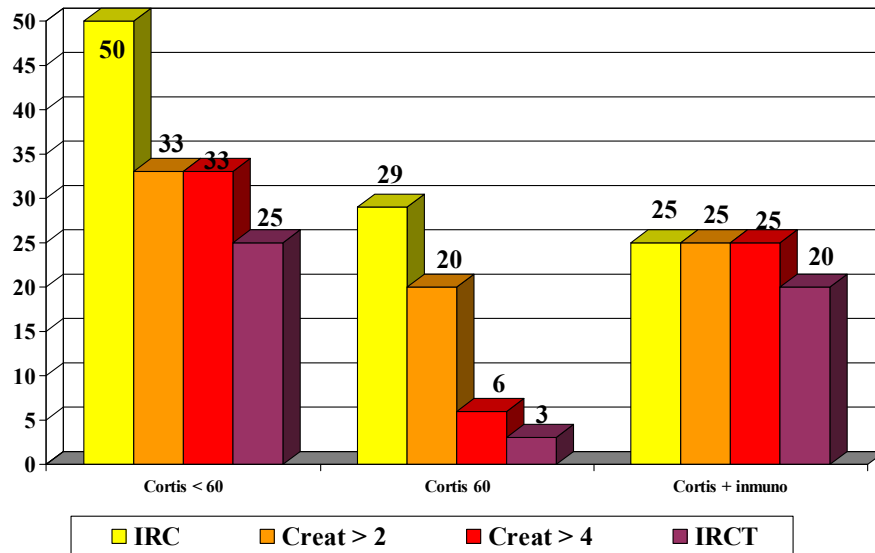
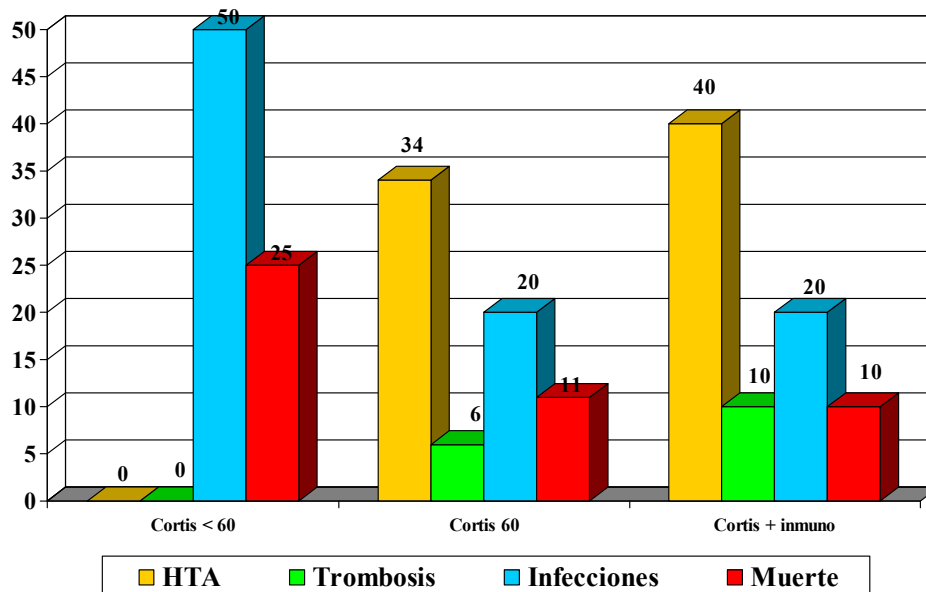


Figura 29

%Morbimortalidad según pautas de inducción en la NL tipo III



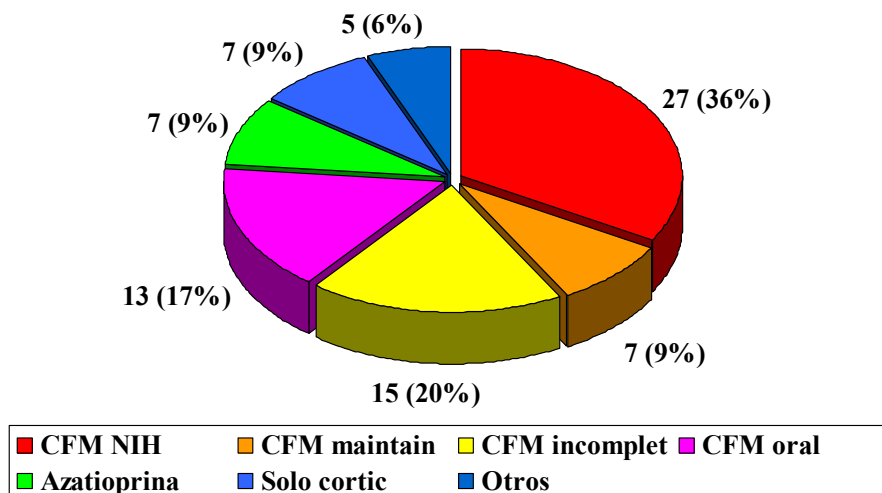
e) Terapia de rescate. Diez (20%) de los pacientes presentaron fracaso de la remisión. 2 pacientes (20%) recibieron tratamiento con azatioprina, 2 (20%) con MTP, 1 (10%) recibió tratamiento con pauta CFM-NIH y 1 paciente (10%) con pauta CFM-maintain; 1 paciente (10%) recibió tratamiento con hemodiálisis. En 2 pacientes se objetivó respuesta al tratamiento de rescate, en otros 2 no se observó respuesta y otros 3 pacientes evolucionaron a IRCT. En 3 pacientes no se obtuvieron datos clínicos suficientes para conocer su respuesta terapéutica.

5.3.1.4. Nefropatía lúpica tipo IV.

a) Pautas terapéuticas. Las principales pautas recibidas como tratamiento de inducción de la remisión en el tipo IV fueron diversas (figura 30):

Figura 30

Pautas de inducción en la NL Tipo IV



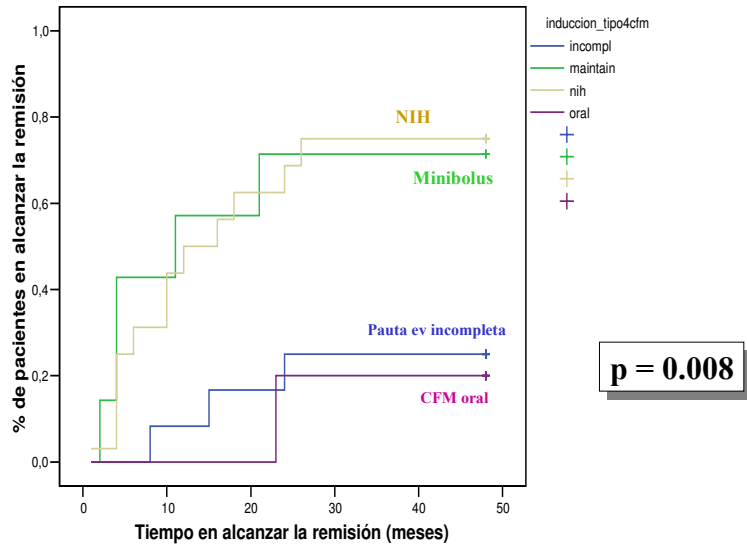
La gran diversidad de pautas terapéuticas se justifica por el hecho de que las pautas de tratamiento de inducción de la NL tipo IV han sido cambiantes a lo largo de los últimos 35 años. Si bien inicialmente, a finales de los años 70 se utilizaban los corticoides y en la década de los 80 la azatioprina y la CFM vo, ésta se fue sustituyendo paulatinamente

por alternativas de tratamiento en forma de ciclos o bolus. Como se expresa en la figura 30, un pequeño grupo de 5 pacientes (6%) recibió tratamiento de inducción con otras alternativas terapéuticas: en 2 casos con MMF, en otros 2 casos recibieron tratamiento directamente con hemodiálisis y en 1 caso con clorambucil. Asimismo diferenciamos un subgrupo de pacientes que recibió la pauta de administración de CFM de forma incompleta, es decir, recibió un menor número de bolus de los establecidos en el protocolo terapéutico del servicio, debido a intolerancia o efectos adversos relacionados con el tratamiento o a la aplicación inadecuada de las pautas estándar realizadas en otros centros.

b) Respuesta terapéutica. Se pudo analizar la respuesta terapéutica en 70 pacientes. En 47 se observó una remisión completa tras el tratamiento de inducción mientras que 23 pacientes (28%) no respondieron al tratamiento (fracaso terapéutico). Entre el subgrupo de pacientes con fracaso terapéutico se observó una mayor presencia de varones, respecto al grupo de pacientes que sí respondieron al tratamiento (17% vs 2%, $p=0,037$). Además, se observó que el 47% de los pacientes respondedores habían recibido tratamiento con la pauta CFM-NIH, mientras que en los no-respondedores solamente un 17% recibió dicha pauta ($p = 0,019$). En la figura 31 se muestran las diferencias observadas en la tasa de remisión según las diversas pautas de tratamiento utilizadas.

Figura 31

Análisis específico de la inducción de la remisión de la NL tipo IV



c) Marcadores de respuesta terapéutica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que consiguió la remisión respecto al grupo cuya pauta de inducción fracasó, excepto, por un lado, en el género ($p=0,037$), y por otro lado, en la pauta terapéutica recibida: se observó un 47% de remisión en los pacientes que recibieron la pauta CFM-NIH respecto a una remisión del 17% en aquellos que no recibieron dicha pauta ($p=0,019$) (tabla 29).

Tabla 29. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo IV	NL-IV Remisión	NL-IV Fracaso Terapéutico	P
	n=47	n=23	
a) Características epidemiológicas			
Género	46 (98%)	19 (83%)	0,037
Edad al diagnóstico de LES (años)	29.48 ± 1.93	27.09 ± 2.27	0,453
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.51 ± 1.93	29.91 ± 2.12	0,613
Evolución del LES (meses)	24.25 ± 6.64	33.91 ± 13.17	0,467
Tratamiento previo con corticoides	24 (51%)	11 (48%)	1,000
Tratamiento previo con antimaláricos	15 (32%)	4 (17%)	0,259
Tratamiento previo con inmunosupr.	2 (4%)	2 (9%)	0,593
b) Características renales			
Elevación de la creatinina	12 (25%)	10 (43%)	0,172
Proteinuria	47 (100%)	23 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefritico	42 (89%)	20 (87%)	1,000
Debut del LES con NL	27 (57%)	15 (65%)	0,609
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	46 (98%)	22 (96%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	45 (96%)	20 (87%)	0,322
A-Anti-Sm	6/45 (13%)	3 (13%)	1,000
A-Anti-Ro/La	20/45 (44%)	6 (26%)	0,190
Factor Reumatoide	7/31 (23%)	1/15 (7%)	0,243
Niveles C3 bajos	37/46 (80%)	16 (70%)	0,370
Niveles C4 bajos	33/46 (72%)	13 (56%)	0,280
APL	15/46 (33%)	7/22 (32%)	1,000
Anticoagulante lúpico	7/46 (15%)	5/22 (23%)	0,505
IgG-aCL	11/46 (24%)	5/22 (23%)	1,000
IgM-aCL	5/46 (11%)	2/22 (9%)	1,000
CFM NIH	22 (47%)	4 (17%)	0,019
CFM maintain	5 (11%)	2 (9%)	1,000
CFM vo	5 (11%)	5 (22%)	0,279
Azatioprina	6 (13%)	1 (4%)	0,413
CFM ev	32 (68%)	15 (65%)	1,000
Otros inmunosupresores	1 (2%)	1 (4%)	1,000
A-Anti-dsDNA (>100 UI/I)	23/44 (52%)	7/22 (32%)	0,189

d) Influencia en la evolución. Se observó una menor proporción de evolución a IRC en los pacientes que recibieron pauta CFM-NIH respecto a cualquier otra pauta terapéutica. Las pautas de CFM incompleta, CFM oral y azatioprina, son las que presentaron una mayor proporción de eventos cardiovasculares, trombosis, infecciones y muerte, a lo largo de su evolución (tabla 30 y figuras 32 y 33). En 5 pacientes no se encontraron suficientes datos clínicos para ser incluidos en alguna de las pautas terapéuticas.

Tabla 30	CFM NIH	CFM Maintain	CFM Incompleta	CFM oral	Azatioprina	Solo corticoides
n	27	7	15	13	7	7
Remisión	22/26 (85%)	5/7 (71%)	5/14 (36%)	5/10 (50%)	6/7 (85%)	3/4 (85%)
T medio remision	5.00 ± 1.50	6.00 ± 2.87	3.13 ± 1.84	1.77 ± 1.77	0.29 ± 0.29	NA
Rebote	5/22(23%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	3/6 (50%)	1/3 (33%)
T medio rebrote	78.74 ± 11.95	35.14 ± 13.81	31,3 ±1.84	38.46 ± 16.92	103.00 ± 39.58	80.57 ± 46.23
IRC	3/26(11%)	2/7 (29%)	6/14 (40%)	5/10 (38%)	4/7 (57%)	4 (57%)
Creat>2	2/26 (7%)	2/7 (29%)	4/14 (31%)	1/10 (9%)	2/7 (29%)	0 (0%)
Creat>4	0/26 (0%)	1/7 (14%)	3/14 (23%)	0/10 (0%)	1/7 (14%)	0 (0%)
IRCT	0/26 (0%)	0/7 (0%)	1/14 (7%)	2/10 (15%)	0/7 (0%)	4 (57%)
Eventos CV	3 (11%)	0 (0%)	4 (27%)	3 (23%)	3 (43%)	0 (0%)
HTA	10 (37%)	5 (71%)	6 (40%)	6 (46%)	7 (100%)	4 (57%)
Trombosis	2 (7%)	1 (14%)	3 (20%)	2 (15%)	0 (0%)	1 (14%)
Infecciones	5 (18%)	1 (14%)	5 (33%)	7 (54%)	0 (0%)	2 (29%)
Ef. Adv. Hematológicos	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	1 (8%)	3 (43%)	0 (0%)
Neoplasias	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (14%)	0 (0%)
Mortalidad	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	3 (23%)	1 (14%)	2 (29%)

Figura 32

Análisis específico de la inducción de la remisión de la NL tipo IV

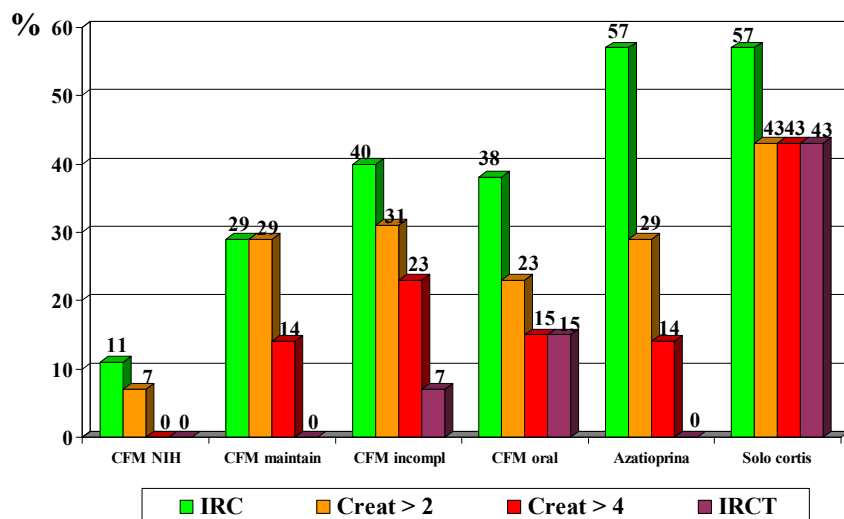
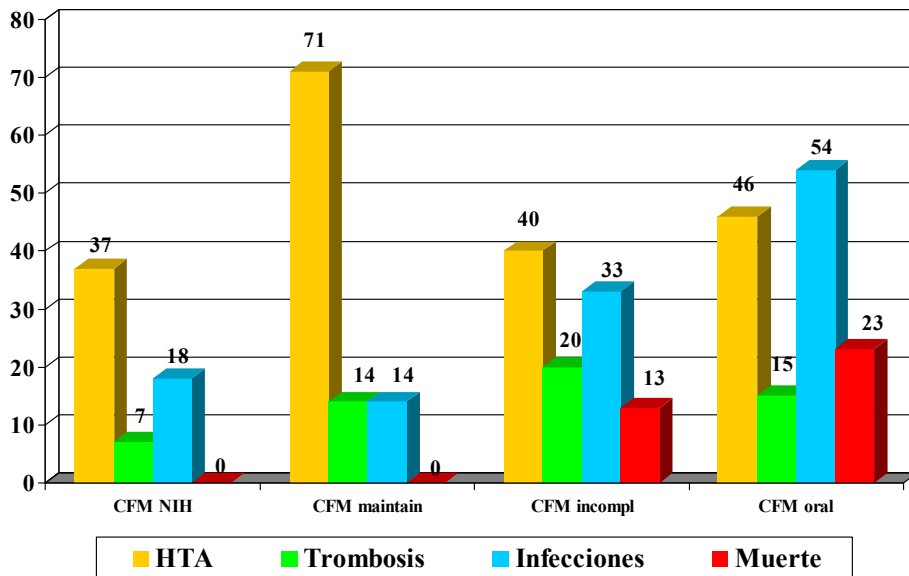


Figura 33

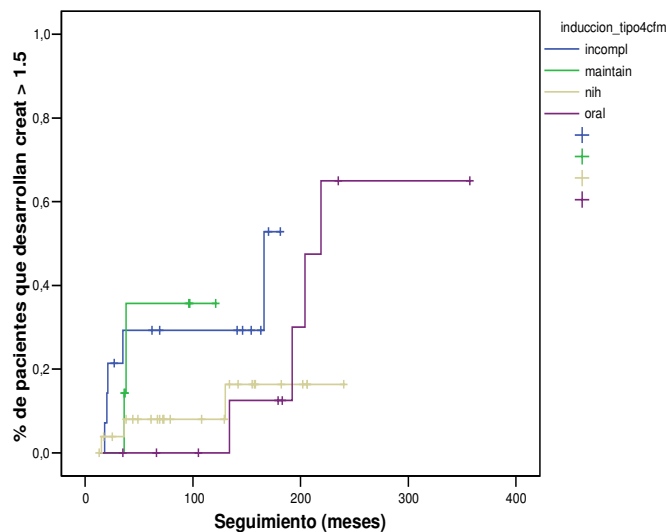
% Morbimortalidad según pautas de inducción en la NL tipo IV



Como se observa en la figura 34, la pauta de tratamiento con CFM-NIH es la que ofrece mejores resultados utilizando la creatinina como parámetro de seguimiento de la evolución renal. Los pacientes tratados con CFM-NIH presentaron una menor tendencia hacia la alteración de las cifras de creatinina.

Figura 34

Análisis específico de la inducción de la remisión de la NL tipo IV



Asimismo, la pauta de inducción empleada también influyó en el desarrollo de IRCT, donde nuevamente los pacientes que siguieron tratamiento con la pauta CFM-NIH presentaron una menor tendencia a la IRCT ($p=0,0081$).

e) Terapia de rescate. En 11 pacientes no se introdujeron fármacos inmunodepresores alternativos por diversos motivos, especialmente evolución a IRCT y rechazo de los pacientes. En 12 pacientes se introdujo una nueva pauta terapéutica (azatioprina en 6 pacientes, MMF en 3, ciclosporina A en 2 y la administración bimensual de la CFM en 1). Se pudo evaluar la respuesta en 10, y solamente se consiguió la inducción de la remisión en dos pacientes.

5.3.1.5. Nefropatía lúpica tipo V

a) Pautas terapéuticas. Podemos diferenciar 2 subgrupos de tratamientos de inducción de la NL tipo V. En 29 pacientes (94%) se instauró tratamiento con corticoides a dosis de 1mg/Kg/día. Solamente 2 pacientes (6%) recibieron inmunodepresores al tratamiento de base con corticoides por la presencia de afectación extrarrenal.

b) Respuesta terapéutica. En 9 (29%) pacientes se consiguió la remisión de la enfermedad. Por el contrario en 19 (61%) pacientes no se consiguió la remisión (fracaso terapéutico). En 3 pacientes (10%) no se obtuvieron datos suficientes.

c) Marcadores de respuesta terapéutica. Conviene resaltar que los pacientes que remitieron no presentaban alteración de la función renal frente a los pacientes cuyo tratamiento de inducción fracasó (0% vs 21%, $p=0,27$). Por otro lado, los pacientes con remisión de su NL presentaron mayor presencia de A-antiSm (22% vs 0%) y menor presencia de hipocomplementemia a expensas del factor C3 del complemento (22% vs 61%). Sin embargo dichas diferencias no fueron significativas. No se observaron

diferencias clínicas ni inmunológicas significativas entre los pacientes respondedores respecto a los no-respondedores (Tabla 31).

Tabla 31. Marcadores de remisión o fracaso terapéutico en la NL tipo V	NL-V Fracaso Terapéutico	NL-V Remisión	P
	n=19	n=9	
a) Características epidemiológicas			
Género	18 (95%)	9 (100%)	1.000
Edad al diagnóstico de LES (años)	31.74 ± 2.93	30.22 ± 2.93	0.751
Edad al diagnóstico de NL (años)	32.74 ± 2.72	31.81 ± 2.95	0.851
Evolución del LES (meses)	12.00 ± 6.08	20 ± 11.83	0.510
b) Características renales			
Elevación de la creatinina	4 (21%)	0 (0%)	0.273
Proteinuria	19 (100%)	9 (100%)	1.000
Síndrome nefrótico/nefritico	13 (68%)	5 (56%)	0.677
Debut del LES con NL	14 (74%)	5 (56%)	0.407
c) Características inmunológicas			
Anticuerpos antinucleares	18 (95%)	9 (100%)	1.000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	12 (63%)	8 (89%)	0,214
A-Anti-Sm	0 (0%)	2 (22%)	0.103
A-Anti-Ro/La	7/17 (41%)	5 (56%)	0.683
Factor Reumatoide	1/12 (8%)	1/6 (17%)	1.000
Niveles C3 bajos	13/18 (72%)	4/9 (44%)	0,219
Niveles C4 bajos	9/18 (50%)	6/9 (67%)	0,683
APL	6/17 (35%)	2/9 (22%)	0.667
Anticoagulante lúpico	4/17 (23%)	0/0 (0%)	0.269
IgG-aCL	5/17 (29%)	2/9 (22%)	1.000
IgM-aCL	1/17 (6%)	1/9 (11%)	1.000
CFM ev	1 (5%)	0 (0%)	1.000
CFM vo	0 (0%)	0 (0%)	1.000

d) Terapia de rescate. En 12 pacientes se añadió tratamiento inmunodepresor (en una paciente junto a rituximab), incluyendo azatioprina (n=5), CFM (n=5) y MMF (n=2). Sólo se observó respuesta en 2 (40%) de los pacientes tratados con CFM y en 1 (20%) de los tratados con azatioprina. Cabe destacar que fueron rebiopsiados 5 pacientes y en todos ellos se observaron escenarios histopatológicos diferentes a la biopsia diagnóstica: 3 pacientes mostraron una NL tipo IV con proliferación extracapilar y 2 pacientes mostraron una NL tipo V pero con importante componente de esclerosis en un caso y la coexistencia de una microangiopatía trombótica en el segundo.

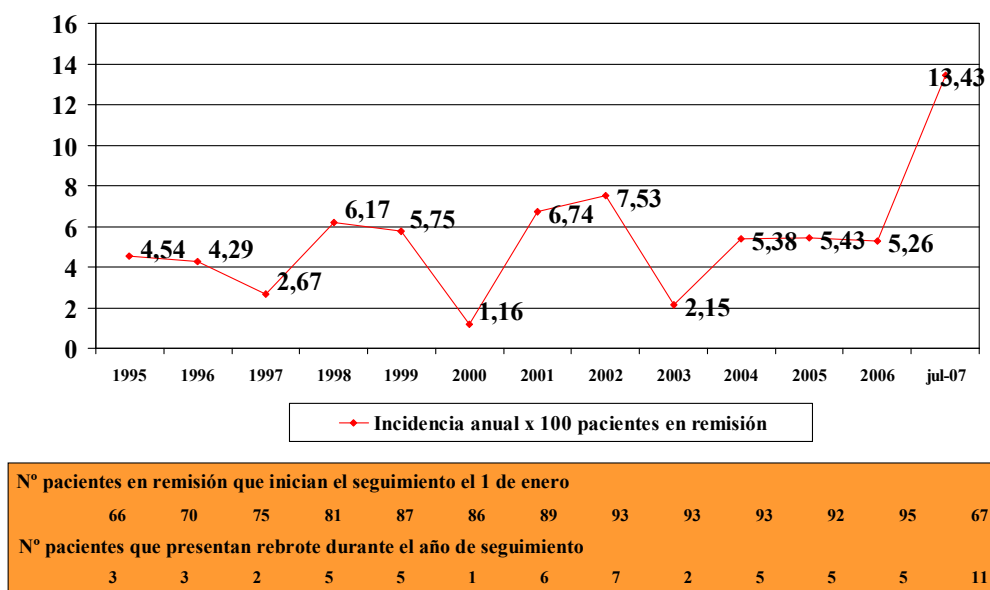
5.3.2. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.

Globalmente, a lo largo de la evolución de la NL se observaron un 39% de recaídas renales, definidas éstas como la reaparición de proteinuria superior a 500 mg/día en dos determinaciones consecutivas y/o elevación de la creatinina.

En los 12 últimos años de seguimiento se obtuvieron los datos necesarios para confeccionar el cálculo de la incidencia anual de recaídas, que se sitúa entorno a los 5 pacientes por cada 100 pacientes en remisión y por cada año (de 1 a 11 pacientes) (figura 35).

Figura 35

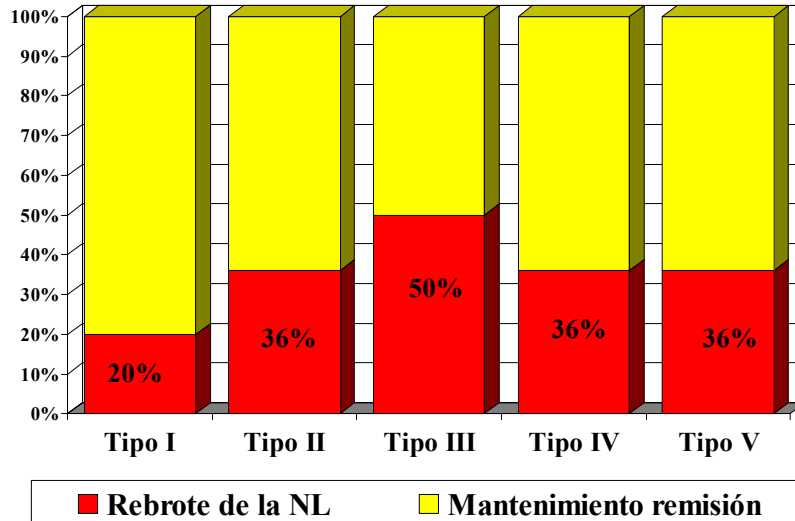
Incidencia anual de recaída



La distribución de los rebrotes o recaídas renales fue desigual, con mayor proporción para la NL tipo III (con un 50% de recaídas) respecto al resto de subtipos (figura 36).

Figura 36

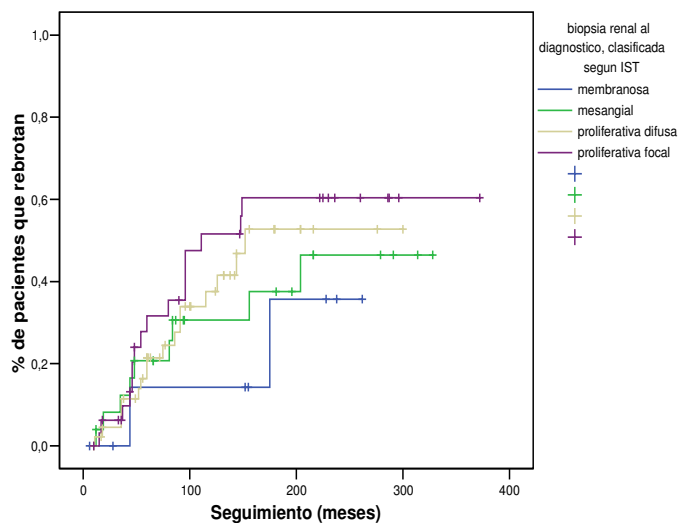
Mantenimiento de la remisión según tipo de nefropatía lúpica



Del mismo modo en la figura 37 se muestra la tendencia en la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento de la NL. La NL tipo III es la que ofrece una mayor tendencia al rebrote.

Figura 37

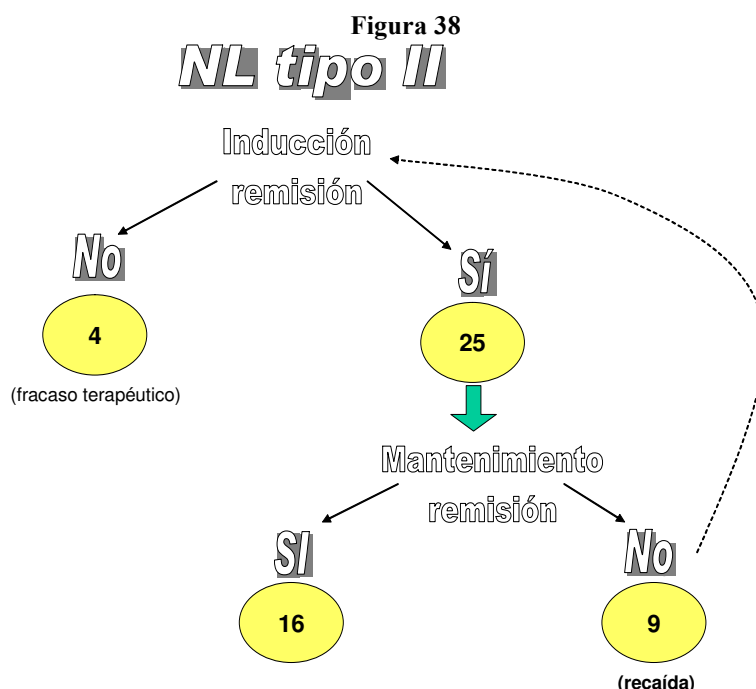
Rebote a lo largo del seguimiento según tipo de nefropatía lúpica



5.3.2.1. Tratamiento de mantenimiento en la nefropatía lúpica tipo II.

a) Pautas terapéuticas. En todos los pacientes se utilizaron corticoides en pauta descendente según la evolución clínica de cada paciente, aunque debido a la afectación extrarrenal grave se añadió azatioprina en 2 pacientes (6%) y CFM vía oral en 1 paciente (3%).

En la figura 38 se expresa la evolución seguida por los 29 pacientes con NL-II en los que se pudo evaluar la respuesta terapéutica. Nueve (26%) de los 25 pacientes que entraron en remisión sufrieron una recaída renal a lo largo de su evolución.



b) Recaída renal. Nueve pacientes presentaron recaída renal. En 8 se realizó biopsia renal, que mostró una NL tipo IV en 7 (87%) y una NL tipo III en 1 paciente (13%). Seis pacientes fueron tratados con CFM en bolus, consiguiéndose la remisión en 2 (33%).

c) Factores pronóstico de recaída renal en la NL-II. Se observó que los pacientes que recaen son pacientes cuyo LES y cuya NL se diagnostica a edades más tempranas respecto a los pacientes que no recaen (22 vs 34 años para el LES y 24 vs 39 años para

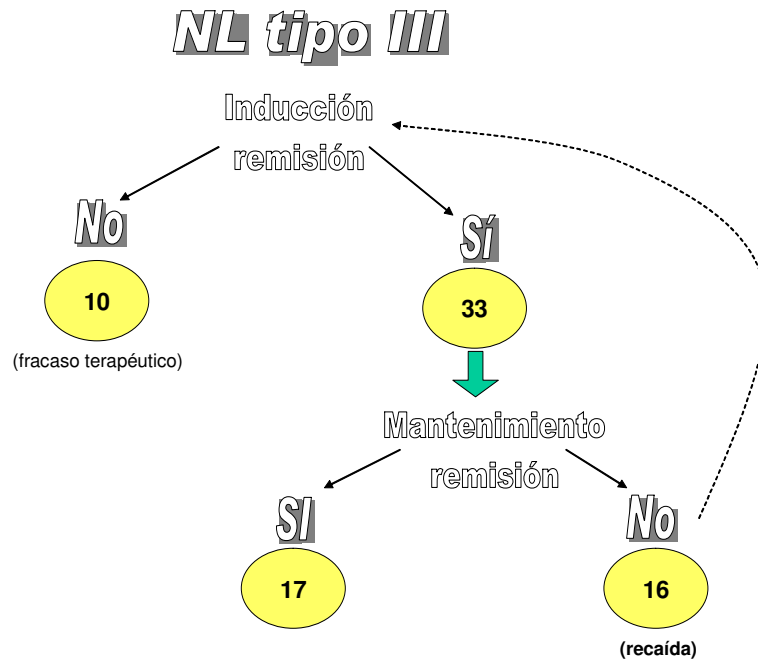
la NL, con $p=0,017$ y $p=0,004$, respectivamente). Asimismo en los pacientes que recaen se observa de forma global, una mayor positividad a determinados autoanticuerpos, pero en ningún caso se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 32):

Tabla 32. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-II	No Recaen	Sí Recaen	p
	n=16	n=9	
Género	15 (94%)	9 (100%)	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	34.94 ± 3.15	22.67 ± 2.94	0,017
Edad al diagnóstico de NL (años)	39.56 ± 3.06	24.44 ± 3.10	0,004
Evolución del LES (meses)	30.52 ± 2.54	34.12 ± 2.66	0,285
Tratamiento previo con corticoides	11 (69%)	6 (67%)	1,000
Tratamiento previo con antimaláricos	5 (31%)	4 (44%)	0,671
Tratamiento previo con inmunosupr.	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Elevación de la creatinina	1 (6%)	2 (22%)	0,530
Proteinuria	14 (87%)	6 (67%)	0,312
Síndrome nefrótico/nefritico	2 (12%)	2 (22%)	0,602
Debut del LES con NL	6 (37%)	4 (44%)	1,000
Anticuerpos antinucleares	16 (100%)	9 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	16 (100%)	9 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>100 UI/I)	3/14 (21%)	4 (44%)	0,363
A-Anti-Sm	1 (6%)	1/8 (12%)	1,000
A-Anti-Ro/La	3 (19%)	4/8 (50%)	0,167
Factor Reumatoide	1/11 (9%)	1/3 (33%)	0,396
Niveles C3 bajos	11 (69%)	9 (100%)	0,123
Niveles C4 bajos	11 (69%)	6 (67%)	1,000
APL	5 (31%)	4/8 (50%)	0,412
Anticoagulante lúpico	4 (25%)	0/8 (0%)	0,262
IgG-aCL	2 (12%)	4/8 (50%)	0,129
IgM-aCL	2 (12%)	1/8 (12%)	1,000
Corticoides 60 mg	7 (44%)	3 (33%)	0,691

5.3.2.2. Tratamiento de mantenimiento en la nefropatía lúpica tipo III.

a) Pautas terapéuticas. En todos los pacientes se utilizaron corticoides en pauta descendente según la evolución clínica de cada paciente, aunque debido a la afectación extrarrenal grave se añadió la azatioprina en 6 pacientes (15%), el MMF en 2 pacientes (5%), la CFM en 2 pacientes (5%) y la hemodiálisis en 1 paciente (2,5%).

Figura 39



b) Recaída renal. Dieciséis (48%) pacientes presentaron recaída renal tras la remisión (figura 39). Ocho pacientes fueron rebiopsiados: cuatro presentaron una NL tipo IV (un paciente coexistiendo con una tipo V y otro con proliferación extracapilar), dos presentaron una NL tipo III (uno con proliferación extracapilar), uno con resultado paradójico (NL tipo II) y en el último paciente no se obtuvo material suficiente. Respecto al tratamiento, se utilizaron inmunodepresores en 12 pacientes (CFM ev en 6 pacientes, azatioprina en 2, MMF en 2 y CFM oral en 2). Se obtuvo la remisión en los 3 pacientes que recibieron CFM en pauta NIH (en otro paciente no se pudo completar la pauta de 2 años de tratamiento y no respondió), en uno de los 2 pacientes tratados con CFM pauta maintain, y los 2 pacientes tratados con MMF y en uno de los 2 tratados con CFM oral.

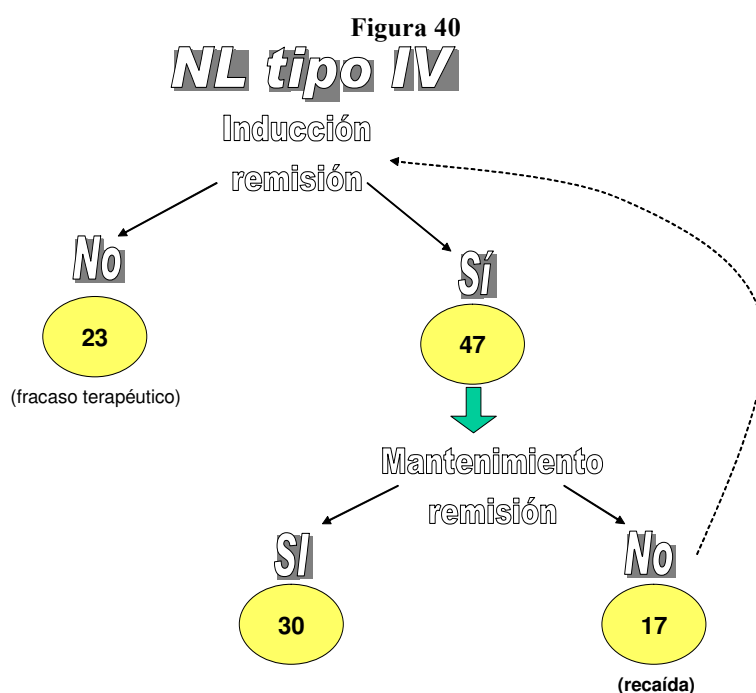
c) Factores pronóstico de la recaída renal en la NL-III. No se encontraron diferencias clínicas, biológicas ni inmunológicas significativas entre el grupo de pacientes con NL tipo III que presentaron una recaída respecto a los pacientes que mantuvieron el

tratamiento de mantenimiento. Si bien observamos, al igual que en la NL tipo II, que los pacientes que recaen tienen un diagnóstico más temprano de LES y de NL (22 vs 28 años en el LES y 24 vs 31 años en la NL) esta diferencia no fue en este caso estadísticamente significativa. También del mismo modo que sucedía en la NL tipo II, en la tipo III existe una ligera tendencia global a una mayor presencia o positividad para autoanticuerpos, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados se expresan en la tabla 33:

Tabla 33. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-III	No Recaen	Sí Recaen	p
	n=17	n=16	
Género	16 (94%)	15 (94%)	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	28.12 ± 2.56	22.69 ± 2.81	0,162
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.12 ± 2.70	24.87 ± 2.90	0,125
Evolución del LES (meses)	36.00 ± 13.77	26.25 ± 10.23	0,578
Tratamiento previo con corticoides	8 (47%)	9 (56%)	0,732
Tratamiento previo con antimaláricos	4 (23%)	6 (37%)	0,465
Tratamiento previo con inmunosupr.	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Elevación de la creatinina	1 (6%)	2 (12%)	0,601
Proteinuria	17 (100%)	16 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefrítico	7 (41%)	10 (62%)	0,303
Debut del LES con NL	8 (47%)	9 (56%)	0,732
Anticuerpos antinucleares	17 (100%)	16 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/l)	17 (100%)	16 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>100 UI/l)	7 (41%)	8/15 (53%)	0,723
A-Anti-Sm	0 (0%)	2 (12%)	0,484
A-Anti-Ro/La	3 (18%)	3 (19%)	1,000
Factor Reumatoide	2/7 (29%)	2/14 (14%)	0,574
Niveles C3 bajos	14 (82%)	15 (94%)	0,491
Niveles C4 bajos	13 (76%)	15 (94%)	0,335
APL	8 (47%)	5 (31%)	0,481
Anticoagulante lúpico	1 (6%)	1 (6%)	1,000
IgG-aCL	6 (35%)	4 (25%)	0,708
IgM-aCL	3 (18%)	2 (12%)	1,000
Inmunodepresores	4 (23%)	0 (0%)	0,103

5.3.2.3. Tratamiento de mantenimiento en la nefropatía lúpica tipo IV.

a) Pautas terapéuticas. En todos los pacientes se utilizaron corticoides en pauta descendente según la evolución clínica de cada paciente. De los 47 pacientes que entraron en remisión, 26 (32%) recibieron tratamiento con inmunodepresores, incluyendo la CFM oral (5 casos), la azatioprina (13 casos), el MMF (6 casos) y la ciclosporina A (2 casos).



b) Recaída renal en la NL-IV. Diecisiete pacientes (36%) presentaron una recaída (figura 40). Se realizó rebiopsia en 12 pacientes, cuyo resultado mostró de nuevo una NL tipo IV en 8 pacientes (en todos ellos con datos de esclerosis en un porcentaje muy variable de glomérulos), una NL tipo III en 3 pacientes (también con datos variables de esclerosis) y en un paciente se detectó microangiopatía trombótica. En 5 pacientes se decidió aumentar la dosis de corticoides (se observó remisión en uno), en 3 se pautó CFM-NIH (remisión en 2), en 2 azatioprina (remisión en uno), en 2 CFM oral (ninguna remisión), en un paciente se administraron 3 bolus de CFM (sin remisión en ningún

caso) y 3 pacientes recibieron otros tratamientos (MMF, CFM maintain y rituximab) obteniéndose la remisión en los 3 casos.

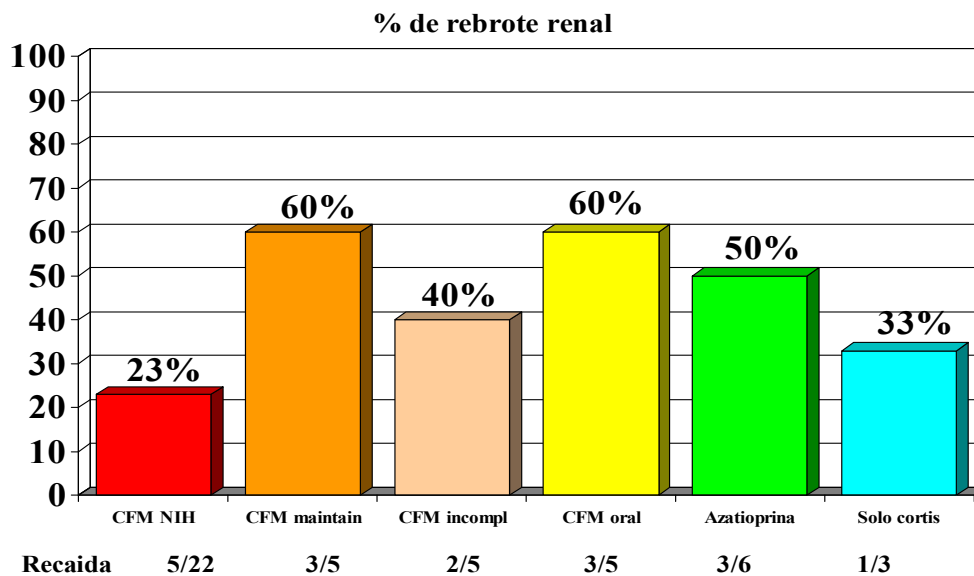
c) Factores pronóstico de recaída renal en la NL-IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el subgrupo de pacientes que recayeron tras tratamiento de mantenimiento respecto al subgrupo que se mantuvo en remisión. A diferencia de las NL tipos II y III, la edad al diagnóstico de LES y de NL no mostró ninguna diferencia. Sin embargo, la variable de evolución del LES previa al diagnóstico de la NL fue superior en el grupo de pacientes con recaída (38 vs 16 meses, $p=0,049$). Del mismo modo, se observó una mayor proporción de pacientes con creatinina elevada al diagnóstico de la NL en aquellos pacientes que recayeron (41% vs 17%) si bien dicha diferencia no alcanzó la significación estadística. Éstos datos se adjuntan en la tabla 34.

Tabla 34. Recaída tras tratamiento de mantenimiento en la NL-IV	No Recaen	Sí Recaen	p
	n=30	n=17	
Género	29 (97%)	17 (100%)	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	29.67 ± 2.43	29.18 ± 3.27	0,904
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.00 ± 2.40	32.41 ± 3.35	0,730
Evolución del LES (meses)	16.00 ± 5.85	38.42 ± 14.86	0,049
Tratamiento previo con corticoides	14 (47%)	10 (59%)	0,547
Tratamiento previo con antimaláricos	9 (30%)	6 (35%)	0,753
Tratamiento previo con inmunosupr.	0 (0%)	2 (12%)	0,126
Elevación de la creatinina	5 (17%)	7 (41%)	0,087
Proteinuria	30 (100%)	17 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefritico	28 (93%)	14 (82%)	0,336
Debut del LES con NL	19 (63%)	8 (47%)	0,362
Anticuerpos antinucleares	29 (97%)	17 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/l)	28 (93%)	17 (100%)	0,528
A-AntiDNA (>100 UI/l)	14/28 (50%)	9/16 (56%)	0,761
A-Anti-Sm	4/28 (14%)	2 (12%)	1,000
A-Anti-Ro/La	14/28 (50%)	6 (35%)	0,372
Factor Reumatoide	4/19 (21%)	3/12 (25%)	1,000
Niveles C3 bajos	22/29 (76%)	15 (88%)	0,450
Niveles C4 bajos	20/29 (69%)	13 (76%)	0,739
APL	12/29 (41%)	3 (18%)	0,117
Anticoagulante lúpico	5/29 (17%)	2 (12%)	1,000
IgG-aCL	9/29 (31%)	2 (12%)	0,172
IgM-aCL	3/29 (10%)	2 (12%)	1,000
CFM NIH	17 (57%)	5 (23%)	0,127
CFM maintain	2 (7%)	3 (18%)	0,336
CFM incompleta	3 (10%)	2 (12%)	1,000
CFM vo	2 (7%)	3 (17%)	0,336
AZA	3 (10%)	3 (18%)	0,653
Otros inmunodepresores	1 (3%)	0 (0%)	1,000

Cabe destacar que la tasa de recaída o rebrote renal para la pauta CFM-NIH fue del 23%, cifra muy inferior si se compara con otras pautas de tratamiento. Dicho de otro modo, el 77% de los pacientes tratados con la pauta CFM-NIH no recayeron. Las mayores tasas de rebrote renal fueron para las pautas de CFM oral (tasa del 60%), la pauta de CFM maintain (tasa del 60%), azatioprina (tasa del 50%) o la pauta de CFM incompleta (tasa del 40%) (figura 41).

Figura 41

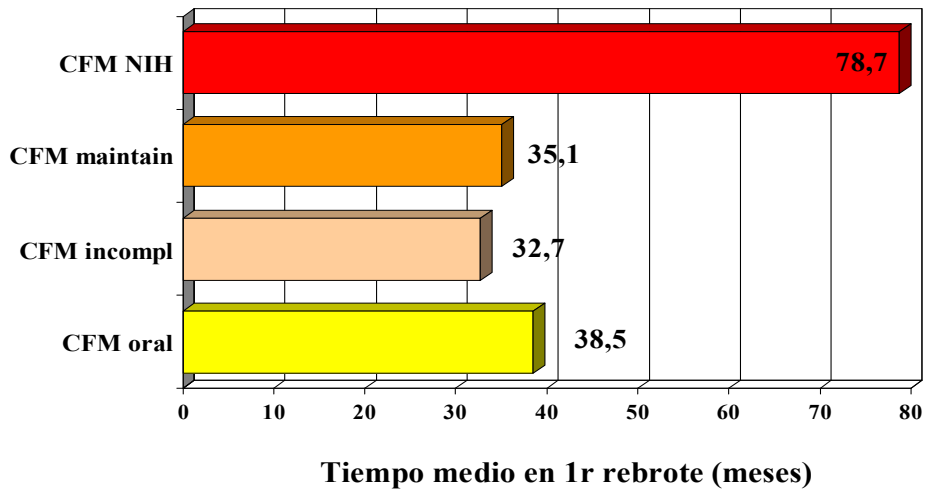
Mantenimiento de la Remisión: análisis específico de la NL tipo IV



Asimismo los pacientes tratados con pauta CFM-NIH tardaron más tiempo en recaer: en concreto 78 meses respecto a los menos de 40 meses para cualquiera de las opciones terapéuticas (figura 42).

Figura 42

Mantenimiento de la remisión: análisis específico de la NL tipo IV



Además, la tasa de recaída de la CFM-NIH siguió siendo inferior respecto a alternativas como la pauta CFM maintain o la CFM oral aunque éstas se asociaran a otros fármacos inmunodepresores como la azatioprina o el MMF (figura 43). Pese a ello, el número de pacientes en los que se ensayaron las asociaciones terapéuticas con diversos inmunodepresores es reducido, y por lo tanto no permite establecer diferencias significativas.

Mantener la remisión de la nefropatía lúpica

Análisis específico de la proliferativa difusa (NL-IV)

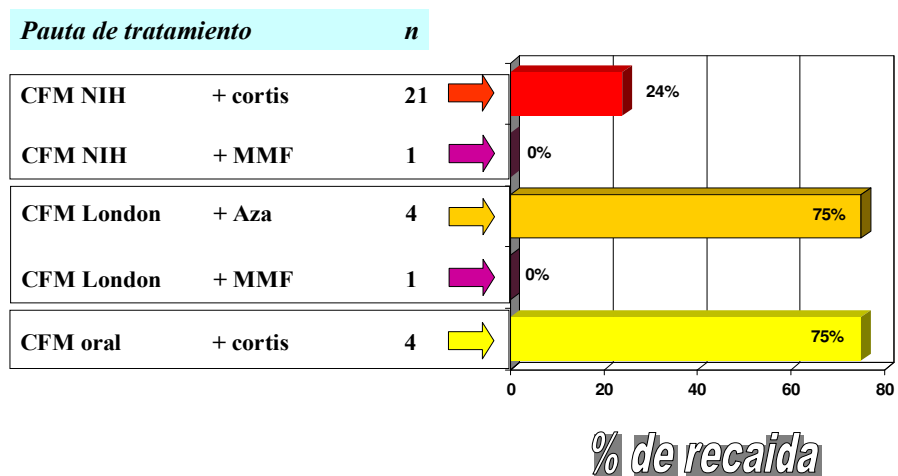


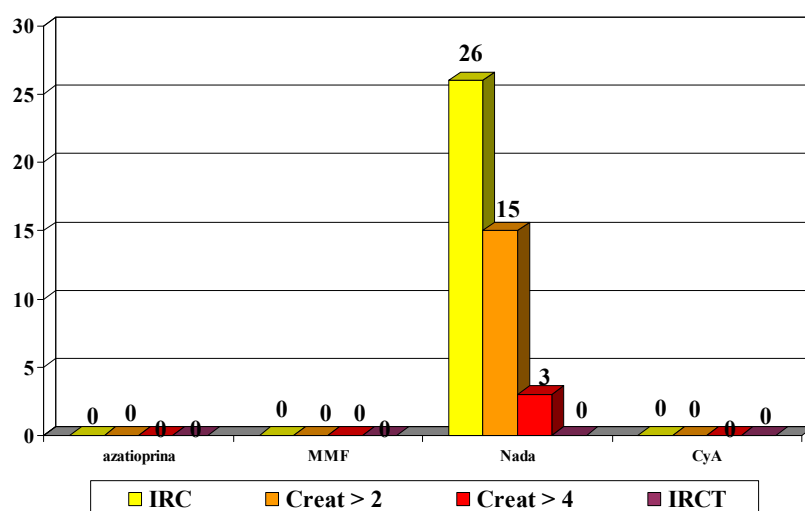
Figura 43

Pese a ser escaso el número de pacientes en los que se han ensayado diversos inmunodepresores, parece evidente que la abstención terapéutica en el tratamiento de mantenimiento de la NL tipo IV es una opción peor al uso de inmunodepresores y contribuye a la aparición de lesión renal: IRC (en el 26% de casos), y cifras de creatinina superiores a 2,0 (15%) y 4,0 mg/dl (3%) (Figura 44).

Figura 44

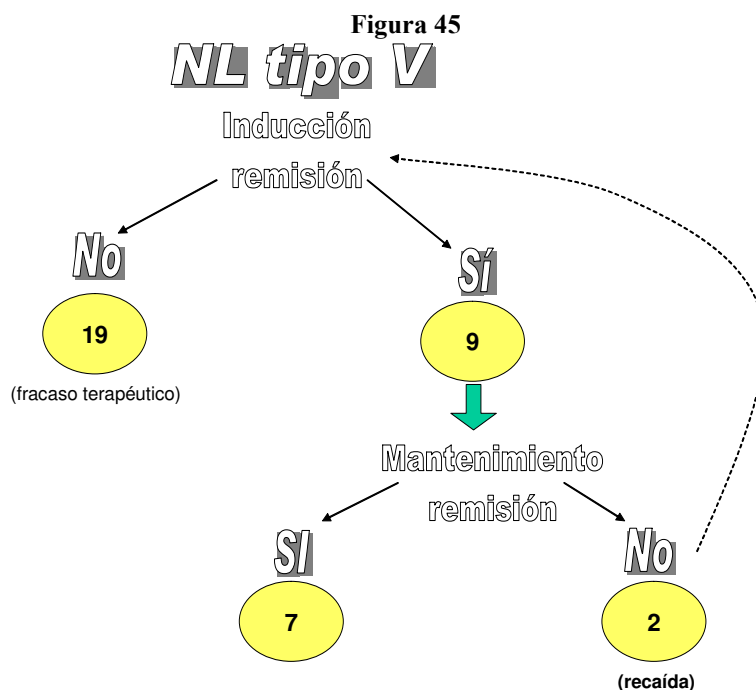
Mantener la remisión de la nefropatía lúpica

Análisis específico del mantenimiento de la remisión de la NL tipo IV



5.3.2.4. Tratamiento de mantenimiento en la nefropatía lúpica tipo V.

a) Pautas terapéuticas. En todos los pacientes se utilizaron corticoides en pauta descendente según la evolución clínica de cada paciente. En 2 pacientes se decidió añadir tratamiento inmunodepresor como mantenimiento por presentar manifestaciones extrarrenales graves (concretamente, CFM oral y MMF).



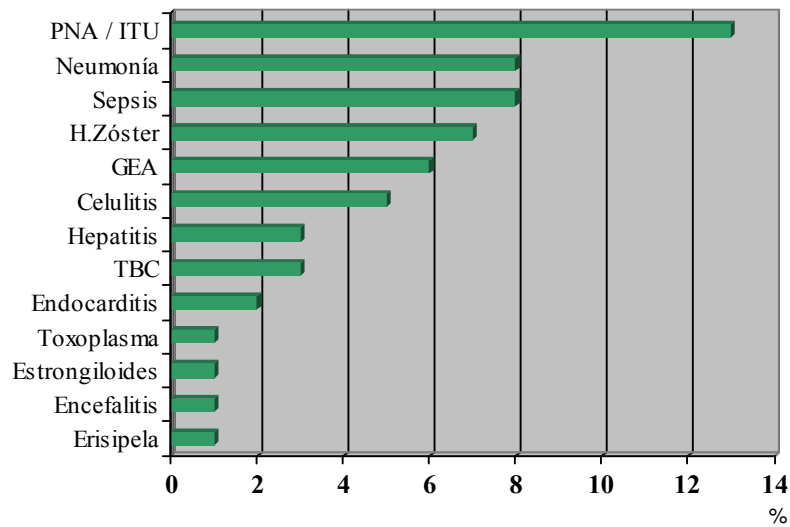
b) Recaída renal en la NL-V. Dos pacientes presentaron recaída tras alcanzar la remisión (un paciente fue rebiopsiado, observándose el mismo tipo histológico). En los dos pacientes se consiguió de nuevo la remisión (en un caso con el aumento de corticoides y en el otro con la adición de MMF) (figura 45).

c) Factores pronóstico de recaída renal en la NL-V. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el subgrupo de pacientes que recayeron tras tratamiento de mantenimiento respecto al subgrupo que se mantuvo en remisión.

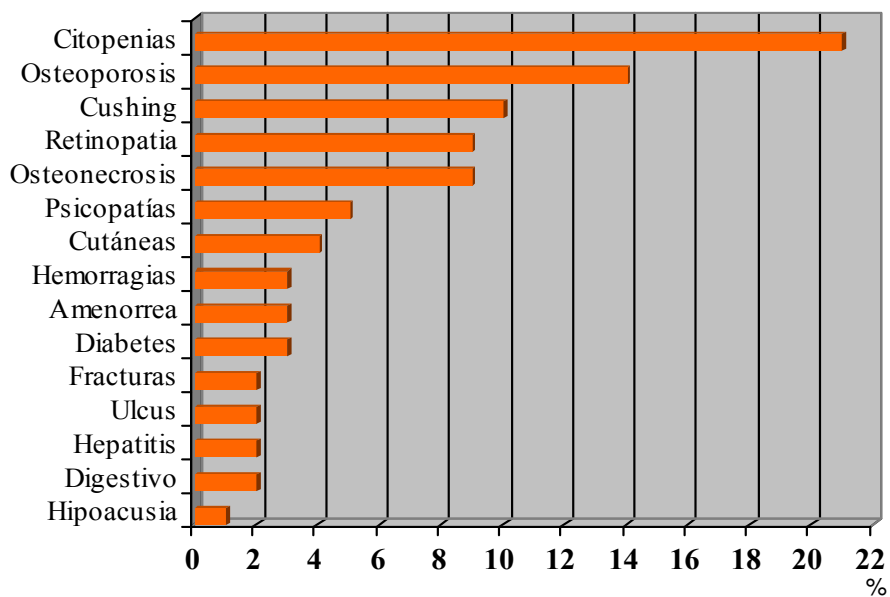
5.3.3. Efectos adversos atribuibles al tratamiento.

Se observaron en 118 pacientes (57% de la serie) un total de 149 efectos adversos. Noventa (60%) de los efectos adversos fueron atribuidos a la toxicidad por el tratamiento y los 59 (40%) restantes fueron originados por procesos infecciosos. Los resultados se expresan en las figuras 46 y 47. Entre las infecciones, 44 (75%) corresponden a infecciones bacterianas, 13 (22%) a infecciones víricas y 2 (3%) a

infecciones parasitarias. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran las citopenias (alteraciones hematológicas graves) en 21 casos (10% de toda la serie), 14 casos (7%) con osteoporosis, 13 casos (6%) con infecciones urinarias y 10 casos (5%) con síndrome de Cushing. En la figura 46 se muestra la distribución de los efectos adversos por infección.



En la siguiente figura 47 se muestran los efectos adversos por toxicidad medicamentosa.



5.3.4. Variables al diagnóstico de nefropatía lúpica predictoras de respuesta terapéutica.

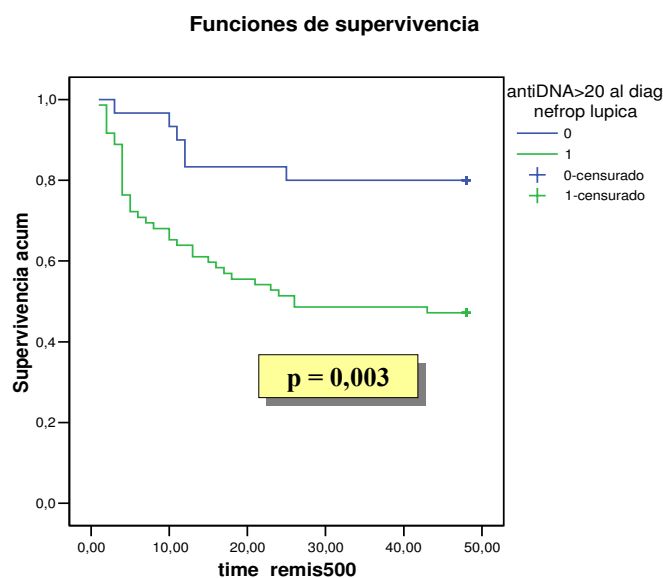
5.3.4.1. Factores pronóstico en la inducción de la remisión.

Los factores predictores estadísticamente significativos de remisión renal para todos los subtipos histológicos son los siguientes:

1) La presencia de A-antiDNA a títulos superiores a 20 es una variable que incide negativamente en la remisión (figura 48), de modo que títulos superiores de A-antiDNA implican menor posibilidad de remisión.

Figura 48

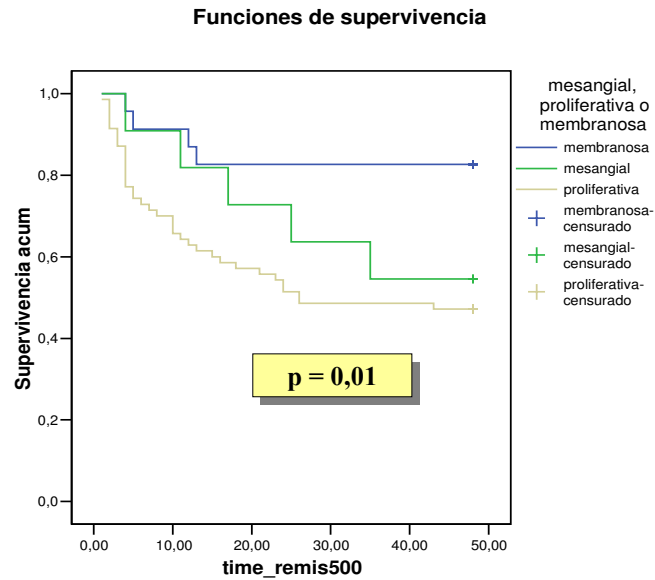
Factores que influyen en el tiempo para inducir la Remisión



2) El patrón histológico incide sobre la remisión renal: el patrón proliferativo (tipos III y IV conjuntos) son los subtipos histológicos que menos remiten (figura 49).

Figura 49

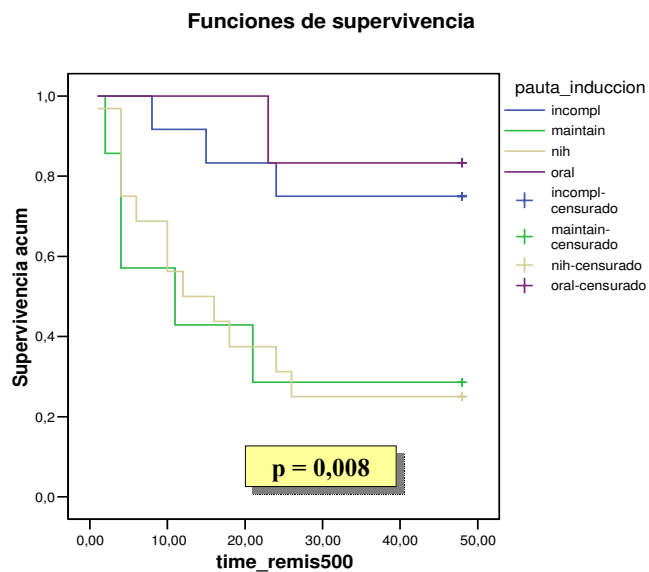
Factores que influyen en el tiempo para inducir la Remisión



3) El tratamiento de inducción elegido es otra variable que influye en la remisión, aunque solo alcanza diferencias significativas en el análisis de la NL tipo IV (figura 50).

Figura 50

Factores que influyen en el tiempo para inducir la remisión



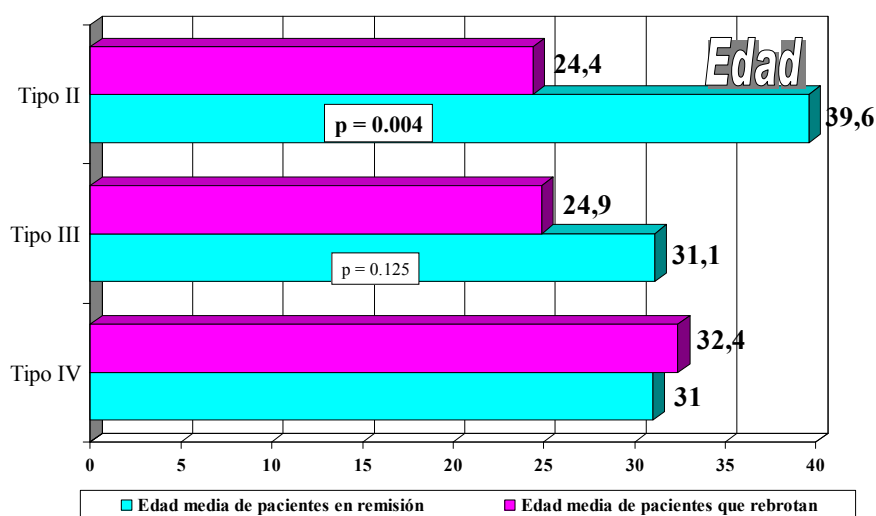
5.3.4.2. Factores pronóstico en el mantenimiento de la remisión.

Los factores pronóstico de respuesta al tratamiento de mantenimiento de la remisión son los siguientes:

1) Edad: una edad media más avanzada al diagnóstico de la NL es un factor predictor de buena evolución renal, estadísticamente significativo en el caso de la NL tipo II: los pacientes con NL tipo II que mantienen la remisión tienen una edad media al diagnóstico de NL de 39,6 años vs los 24,4 años en los que rebrotan ($p=0,004$). Dicha tendencia también se observa en la NL tipo III pero la diferencia no alcanza significación estadística (figura 51).

Figura 51

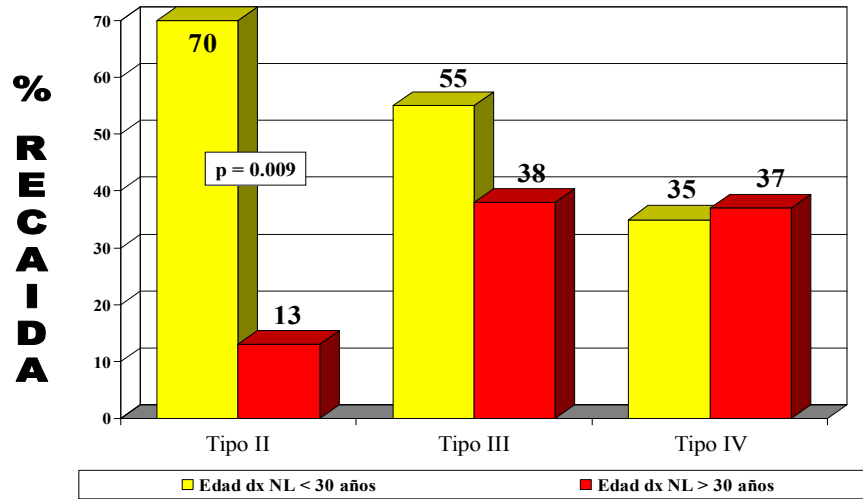
Influencia de la edad al diagnóstico de la NL en el Rebrote renal



También en el caso de la NL tipo II una edad al diagnóstico de la NL superior a los 30 años incide en una menor tasa de rebrote renal respecto a los diagnosticados por debajo de los 30 años (13% vs 70% respectivamente; $p=0,009$). Esta tendencia también se mantiene para la NL tipo III (55% vs 38% respectivamente). Para la NL tipo IV se observa una tasa similar de rebrote sin que la edad sea un factor que influya en esta variable (figura 52).

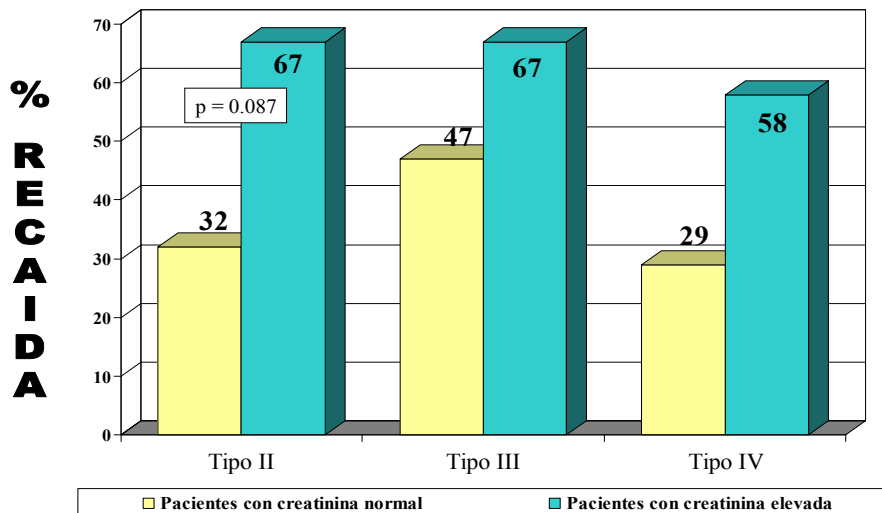
Figura 52

Tasa de recaída o rebrote renal en función de la edad al diagnóstico de NL



2) La creatinina al diagnóstico es una de las variables que más influye en todos los subtipos histológicos en la tasa de recaída. Aun no siendo estadísticamente significativa, la tasa de rebrote para los pacientes con NL tipo II, tipo III y tipo IV con creatinina normal es de 32%, 47% y 29% respectivamente, mientras que para los mismos subtipos histológicos dicha tasa es del 67%, 67% y 58% cuando la creatinina está alteradas (figura 53):

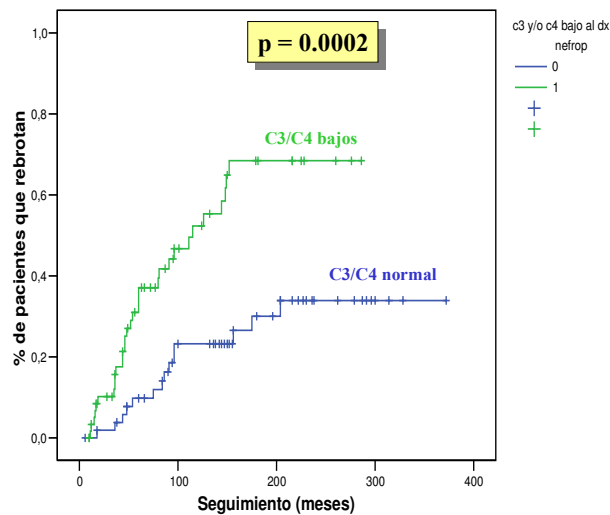
Tasa de recaída o rebrote renal en función de la creatinina al diagnóstico de NL



3) La hipocomplementemia en el momento diagnóstico de la NL es un parámetro altamente predictivo para el desarrollo de una recaída o rebrote renal, de forma que los pacientes con niveles bajos de complemento desarrollan una mayor tasa de rebrote a lo largo del seguimiento que los pacientes con complemento normal al diagnóstico de NL ($p=0,0002$) (figura 54).

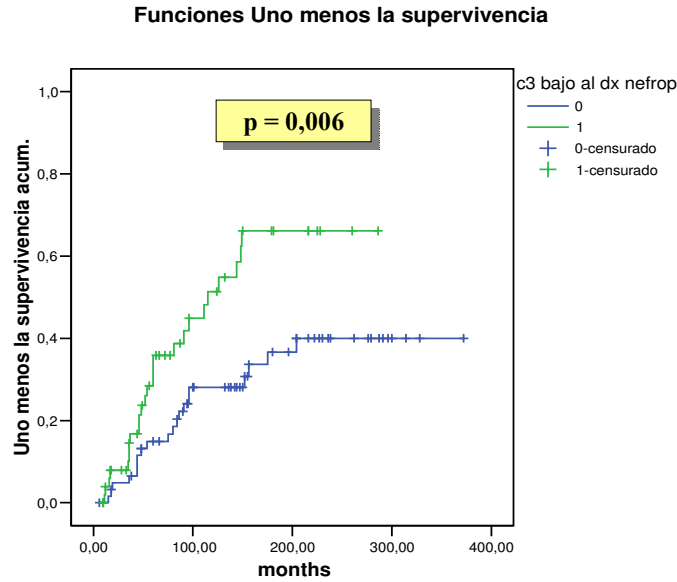
Figura 54

Influencia de la hipocomplementemia en el rebrote renal



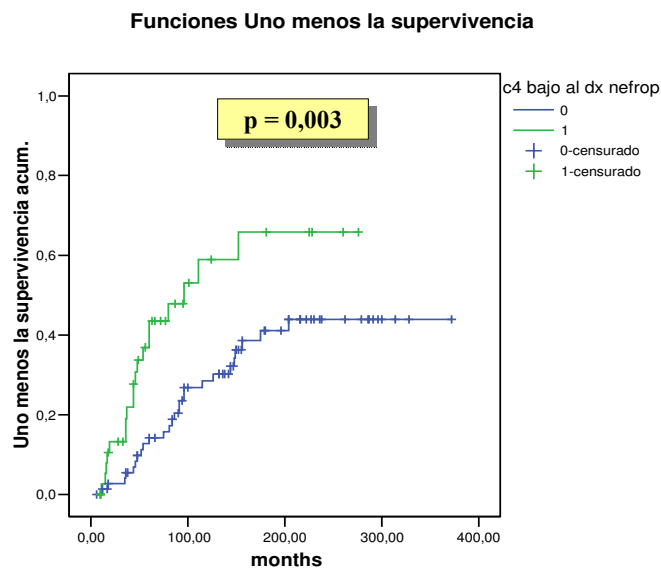
La disminución individual del factor C3 del complemento en el momento del diagnóstico de la NL contribuye a la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento ($p=0,006$) (Figura 55).

Figura 55
Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: C3



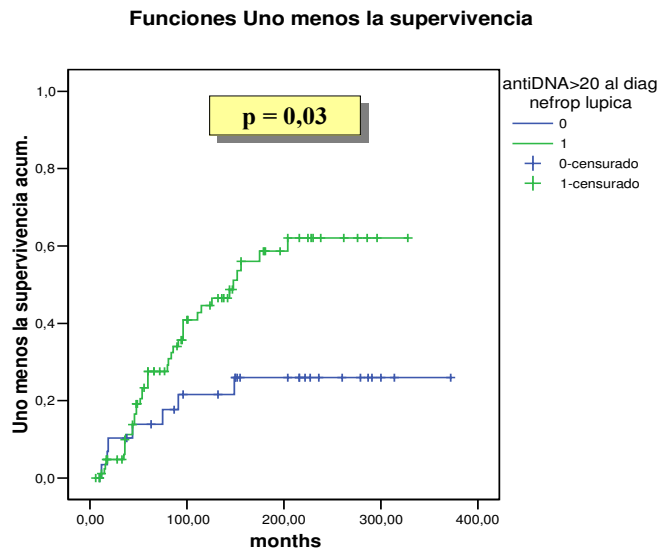
Del mismo modo, la disminución individual del factor C4 del complemento en el momento del diagnóstico de la NL contribuye a la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento ($p=0,003$) (Figura 56):

Figura 56
Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: C4



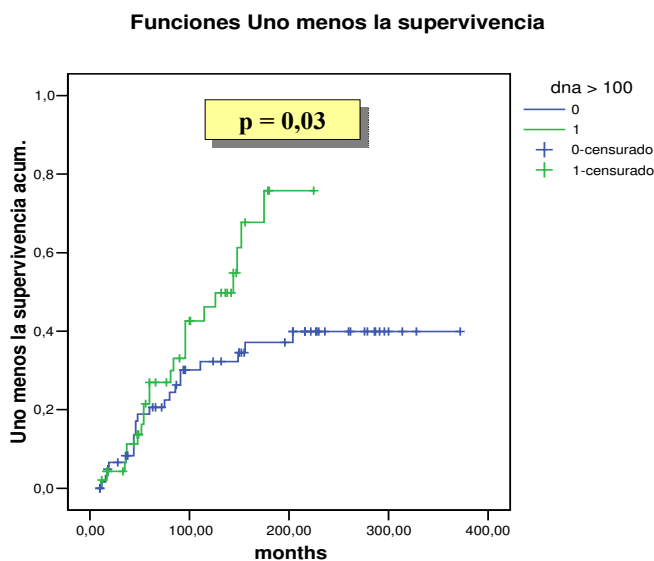
4) La presencia de A-antidsDNA a títulos mayores de 20 en el momento del diagnóstico de la NL contribuye a la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento ($p=0,03$) (Figura 57):

Figura 57
Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: antiDNA>20



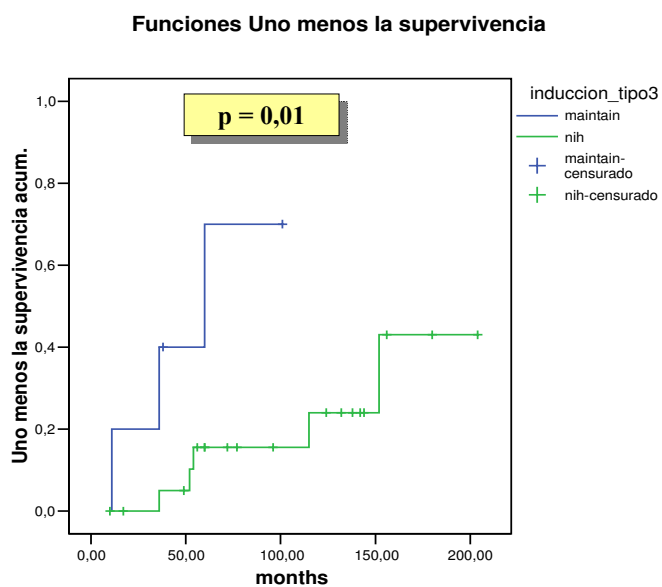
Cuando consideramos la misma presencia de A-antidsDNA a títulos superiores a 100 en el momento del diagnóstico de la NL, éstos también contribuyen a la aparición de rebrote renal a lo largo del seguimiento ($p=0,03$) (Figura 58):

Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal: antiDNA>100



5) En la NL tipo III, la pauta de inducción con CFM-NIH obtuvo un periodo libre de rebrote renal superior que la pauta con CFM-maintain ($p=0,01$) (Figura 59):

Figura 59
Factores que influyen en el tiempo de rebrote renal:
Pauta CFM-NIH en la NL-III



5.4. EVOLUCIÓN RENAL.

5.4.1. Rebiopsias renales

En 76 pacientes (37%) se practicó una nueva BR (segunda BR). En 20 pacientes (9,7%) se practicó una tercera BR, y en 5 (2,4%) se practicó una cuarta biopsia renal, de manera que finalmente fueron practicadas un total de 101 nuevas BR. Estos resultados se expresan en la figura 60.

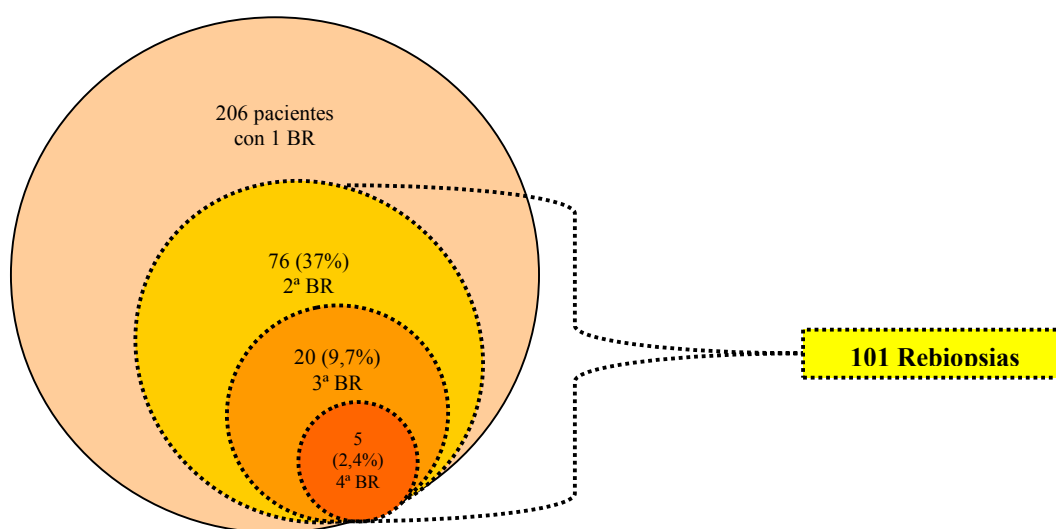


Figura 60

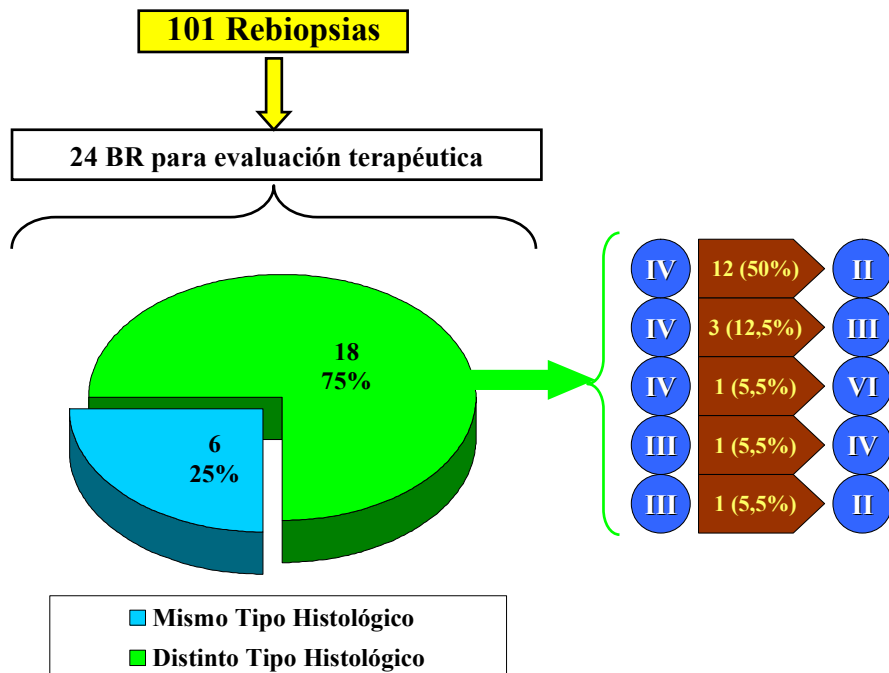
La tasa de rebiopsia por cada subtipo histológico se expresa en la tabla 35, separando las biopsias realizadas para evaluación del tratamiento y las realizadas por rebrote renal. La mayoría de las biopsias para reevaluación se realizaron en pacientes con NL proliferativa, mientras que en el resto de los tipos se realizaron por rebrote renal.

Tabla 35. Rebiopsias	Rebiopsias totales (n)	Rebiopsia para Evaluación	Rebiopsia por Rebrote o Recaída renal
NL-I	4 (50%)	0 (0%)	4 (100%)
NL-II	21 (62%)	1 (5%)	20 (95%)
NL-III	25 (51%)	7 (28%)	18 (72%)
NL-IV	43 (53%)	16 (37%)	27 (63%)
NL-V	8 (26%)	0 (0%)	8 (100%)
NL-VI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

5.4.1.1. Evaluación de tratamiento.

Se realizaron 24 BR para evaluar la respuesta al tratamiento de inducción. En 18 (75%) se observó una transformación histológica a otro subtipo de nefropatía mientras que en las 6 (25%) BR restantes se mantuvo el mismo subtipo histológico inicial, aunque con un menor índice de actividad. De las 18 BR con transformación histológica, 16 (89%) presentaban una disminución de la actividad con regresión de la proliferación, 1 presentaba un aumento (paradójico) de la actividad y progresión de la proliferación y solo en 1 se encontraron signos de cronicidad. La situación más frecuente fue la evolución de una NL tipo IV a NL menos activas (II y III) tras el tratamiento de inducción con CFM –NIH durante dos años, un hecho que ocurrió en 15 (94%) de los 16 pacientes con NL tipo IV rebiopsiados. Los resultados se expresan en la figura 61.

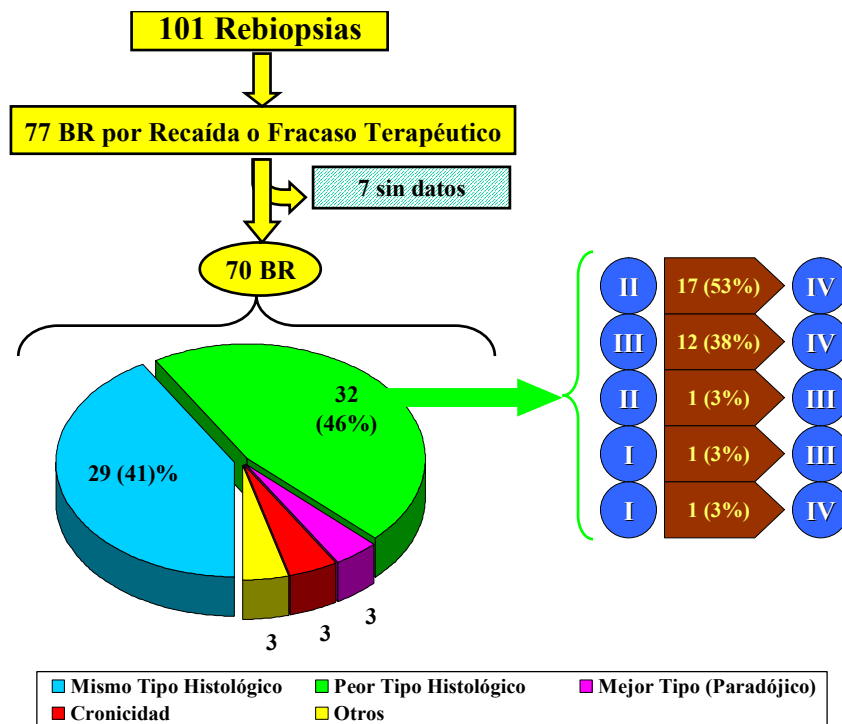
Figura 61



5.4.2. Recaída de la NL.

En 5 pacientes no se realizó la BR pese a presentar un rebrote clínico de su NL debido a negativa del paciente o porque su situación clínica desaconsejaba la práctica de la BR. De las 77 BR, 70 fueron objeto de estudio y analizadas con motivo de una recaída o rebrote de la NL. No se dispuso de datos por muestra insuficiente o por pérdida de datos en 7 casos (9%) de las rebiopsias. En 32 BR (46%) se observó un empeoramiento histológico respecto a la clasificación inicial, mientras que en 29 BR (41%) se observaba el mismo tipo histológico, pero con mayor índice de cronicidad. En 3 BR se objetivó una marcada evolución a la cronicidad (tipo VI). En otras 3 BR se observó una mejoría histológica paradójica ante la exacerbación clínica de la NL. En 1 BR se observó una nefropatía intersticial y 2 BR se realizaron sobre riñón trasplantado, que presentaba rechazo agudo. En la figura 62 se expresan los resultados de dichas biopsias en términos de transformación histológica.

Figura 62



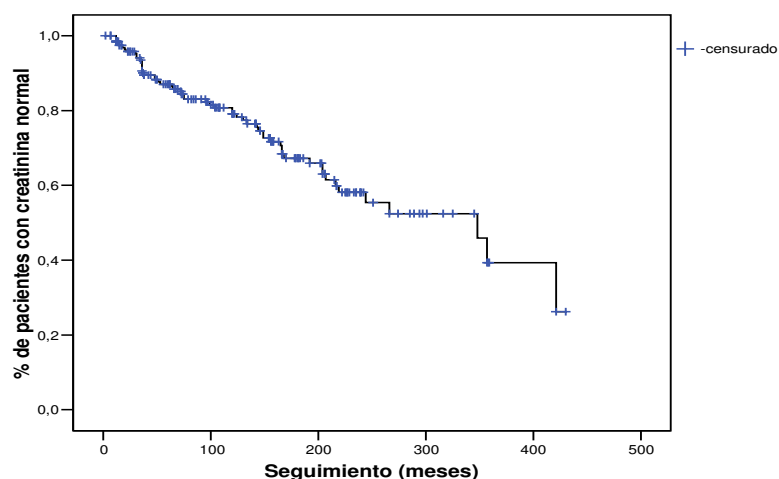
Como se observa en la figura 62, la situación más frecuentemente observada fue la evolución de una NL mesangial a una proliferativa (18/32, todas menos una a tipo IV), y la evolución de NL proliferativa de tipo III a tipo IV en 12 casos (38%)

5.4.3. Desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC).

Un total de 64 pacientes (31%) desarrollaron IRC, definida como la presencia de una creatinina $\geq 1,5$ mg/dl en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 3 meses. En la figura 63 se aprecia la evolución de la función renal a lo largo del seguimiento de la cohorte. El porcentaje de los pacientes que son seguidos durante 10 años que mantienen una función renal normal es del 80%, porcentaje que desciende al 55% a los 20 años y al 40% a los controlados durante 30 años (seguimiento máximo de 35 años).

Figura 63

Evolución de la función renal de acuerdo a las cifras de creatinina



El aumento de la creatinina sérica en el momento diagnóstico de la NL demostró ser la variable más significativa para el desarrollo de IRC (39% en IRC vs 11% en los que no

desarrollaron IRC, $p < 0,0001$). El 52% de los pacientes con IRC presentaban disminución de la fracción C4 del complemento mientras que en los pacientes sin IRC esto sucedía en el 72% de los casos ($p = 0,01$). Asimismo los pacientes con IRC presentaron una menor proporción de remisión (54% vs 73%, $p = 0,015$) y una mayor proporción de recaídas renales (46% vs 19%, $P < 0,0001$). Dichos resultados se expresan en la tabla 36.

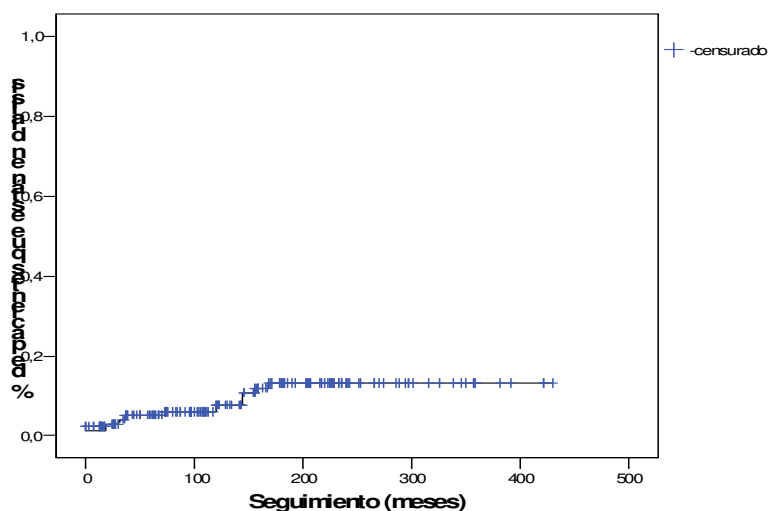
Tabla 36. Evolución a IRC	IRC		Sin IRC		p
	n=64		n=142		
Variables al diagnóstico de la NL					
Género	56	(87%)	129	(91%)	0,464
Edad al diagnóstico de LES (años)	30.45 ± 1.97		28.32 ± 0.42		0,263
Edad al diagnóstico de NL (años)	32.87 ± 1.91		30.58 ± 0.46		0,233
Evolución del LES (meses)	29.06 ± 7.80		27.13 ± 4.26		0,814
Tratamiento previo con corticoides	30	(47%)	71	(50%)	0,764
Tratamiento previo con antimaláricos	13	(20%)	43	(30%)	0,176
Tratamiento previo con inmunosupr.	5	(8%)	4	(3%)	0,140
Elevación de la creatinina	25	(39%)	16	(11%)	0,0001
Proteinuria	63	(98%)	15	(95%)	0,439
Síndrome nefrótico/nefritico	45	(70%)	87	(61%)	0,272
Debut del LES con NL	37	(58%)	78	(55%)	0,763
Patrón Mesangial	12	(19%)	31	(22%)	0,406
Patrón Proliferativo	40	(64%)	89	(63%)	
Patrón Membranoso	10	(16%)	21	(15%)	
Anticuerpos antinucleares	62	(97%)	138/141	(98%)	0,590
A-AntiDNA (>20 UI/I)	57	(89%)	132/141	(94%)	0,271
A-Anti-Sm	8/61	(13%)	15/135	(11%)	0,811
A-Anti-Ro/La	19/61	(31%)	42/135	(31%)	1,000
Factor Reumatoide	4/43	(9%)	15/93	(16%)	0,426
Niveles C3 bajos	50/63	(79%)	97/139	(70%)	0,175
Niveles C4 bajos	33/63	(52%)	100/139	(72%)	0,010
APL	23/61	(38%)	40/13	(29%)	0,251
Anticoagulante lúpico	12/62	(19%)	18/136	(13%)	0,289
IgG-aCL	17/61	(28%)	30/137	(22%)	0,371
IgM-aCL	6/61	(10%)	13/137	(9%)	1,000
Tratamiento					
Corticoides > 60mg	55	(86%)	120	(84%)	1,000
MTP	4	(6%)	2	(1%)	0,076
CFM ev	12	(19%)	45	(32%)	0,065
CFM vo	6	(9%)	9	(6%)	0,563
Remisión	29/54	(54%)	89/122	(73%)	0,015
Tiempo remisión	1.30 ± 0.52		2.98 ± 0.61		0,085
Recaída	25/54	(46%)	24/123	(19%)	0,000
Numero de recaídas	1.76 ± 0.18		1.54 ± 0.15		0,363
Proteinuria al diagnóstico	2428.55±495.06		2420.11±270.72		0,988
Tiempo de seguimiento (meses)	178,36 ± 14,10		134,19 ± 8,28		0,005

5.4.4. Desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

Dieciocho pacientes (8,7%) presentaron una evolución a IRCT, definida como la evolución al tratamiento sustitutivo con diálisis o bien a la realización de trasplante renal. En la figura 64 se observa la evolución a IRCT a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Figura 64

Evolución a IRCT



Los 18 pacientes que evolucionaron a IRCT eran más jóvenes que los pacientes que no la desarrollaron, tanto en el momento del diagnóstico del LES (23 vs 29,5 años respectivamente, $p=0,035$) como en el momento del diagnóstico de la NL (24,5 vs 31,4 años respectivamente, $p=0,019$). Por lo tanto, un debut precoz tanto del LES como de la NL son factores predisponentes para el desarrollo de IRCT. Cabe destacar que el varón presentó mayor predisposición a la evolución hacia IRCT, y por consiguiente peor pronóstico (28% de varones con IRCT vs 9% de varones sin IRCT, $p=0,024$). Solamente un 6% de los pacientes con IRCT había recibido, previamente al diagnóstico de NL, tratamiento con antimaláricos, mientras que el 29% de los pacientes sin IRCT sí

lo habían recibido (p=0,029). El 56% de los pacientes con IRCT ya presentaban una cifra elevada de creatinina al diagnóstico de la NL, a diferencia de los pacientes que no desarrollaron IRCT (16%, p<0,0001). La hipocomplementemia de C4 es menos frecuente en los pacientes con IRCT que aquellos sin IRCT (35% vs 69%; p=0,013). Finalmente, sólo el 31% de los pacientes con IRCT presentaron remisión de su enfermedad, mientras que el 70% de los pacientes que no desarrollaron IRCT remitieron (p=0,01). Estos datos se presentan en la siguiente tabla 37.

Tabla 37. Evolución a IRCT	IRCT		Sin IRCT		p
	n=18		n=188		
VARIABLES AL DIAGNÓSTICO DE LA NL					
Género	13	(72%)	172	(91%)	0,024
Edad al diagnóstico de LES (años)	23.00 ±	2.21	29.55 ±	0.93	0,035
Edad al diagnóstico de NL (años)	24.56 ±	2.06	31.44 ±	0.94	0,019
Evolución del LES (meses)	18.67 ±	11.11	28.59 ±	4.02	0,461
Tratamiento previo con corticoides	5	(28%)	96	(51%)	0,083
Tratamiento previo con antimaláricos	1	(6%)	55	(29%)	0,029
Tratamiento previo con inmunosupr.	2	(11%)	7	(4%)	0,180
Elevación de la creatinina	10	(56%)	31	(16%)	0,000
Proteinuria	18	(100%)	180	(96%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefritico	14	(78%)	118	(63%)	0,304
Debut del LES con NL	13	(72%)	102	(54%)	0,214
Patrón Mesangial	4	(23%)	39	(21%)	0,532
Patrón Proliferativo	12	(71%)	117	(63%)	
Patrón Membranoso	1	(6%)	30	(16%)	
Anticuerpos antinucleares	18	(100%)	183/187	(98%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	17	(94%)	172/187	(92%)	1,000
A-Anti-Sm	1/16	(6%)	22/180	(88%)	0,699
A-Anti-Ro/La	2/16	(12%)	59/180	(33%)	0,156
Factor Reumatoide	1/11	(9%)	18/125	(14%)	1,000
Niveles C3 bajos	13/17	(76%)	134/185	(72%)	1,000
Niveles C4 bajos	6/17	(35%)	127/185	(69%)	0,013
APL	4/16	(25%)	59/182	(32%)	0,780
Anticoagulante lúpico	5/17	(29%)	25/181	(14%)	0,146
IgG-aCL	2/16	(12%)	45/182	(25%)	0,368
IgM-aCL	2/16	(12%)	17/182	(9%)	0,655
TRATAMIENTO					
Corticoides > 60mg	15	(83%)	160	(85%)	0,739
MTP	0	(0%)	6	(3%)	1,000
CFM ev	2	(11%)	55	(29%)	0,165
CFM vo	3	(17%)	12	(6%)	0,131
Azatioprina	0	(0%)	10	(5%)	0,606
Remisión	4/13	(31%)	114/163	(70%)	0,011
Tiempo de seguimiento	208,94 ± 28,99		142,07 ± 7,41		0,010

5.4.4.1. Pacientes en Diálisis.

Un total de 23 pacientes (11%) entraron en programa de tratamiento sustitutivo en algún momento de su seguimiento. Dieciocho pacientes entraron en programa de hemodiálisis permanente, mientras que 5 casos fueron dializados puntualmente por periodos inferiores a 30 días. En cuanto al tipo de diálisis realizado, 20 (9,7%) realizaron exclusivamente hemodiálisis, en 2 pacientes (1%) se realizó diálisis peritoneal y en 1 paciente (0,5%) se realizó tratamiento sustitutivo combinado entre hemodiálisis y diálisis peritoneal. El periodo de permanencia medio en tratamiento con diálisis fue de 61 meses (rango 1 a 280 meses).

5.4.4.2. Trasplante Renal.

Se practicaron 13 trasplantes renales en 10 pacientes de la cohorte (5%). 7 pacientes (70% de los pacientes trasplantados) siguen actualmente con el injerto original, mientras que 3 pacientes (30%) presentaron un rechazo agudo por lo que precisaron de un segundo trasplante renal. De éstos, 2 pacientes siguen vivos con el 2º trasplante renal, mientras que uno de ellos falleció a consecuencia de complicaciones infecciosas. La supervivencia media del injerto es de 92,7 meses (rango de 1 a 324 meses).

5.5. EVOLUCIÓN CARDIOVASCULAR.

5.5.1. Desarrollo de factores de riesgo cardiovascular

107 pacientes (52%) presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular durante la evolución de su NL. La prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la cohorte de NL se expresa en la tabla 38.

Tabla 38. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la cohorte NL	
Hipertensión Arterial	93 (45%)
Hipercolesterolemia	32 (16%)
Diabetes Mellitus tipo II	11 (5,3%)

En el grupo de pacientes con algun FRCV, el diagnóstico de NL y LES fue tardío, comparado con los pacientes que no presentaban FRCV: en concreto, 31,5 años vs 26 años respectivamente, $p=0,002$ para la edad al diagnóstico del LES, mientras que al diagnóstico de NL los pacientes con FRCV fueron diagnosticados a los 33,6 años vs 28,7 años ($p=0,006$) en el grupo sin FRCV. Si bien en los pacientes con FRCV aumentaba la cifra de creatinina al diagnóstico, dicha variable no alcanzó la significación estadística. No se observaron otras diferencias inmunológicas entre ambos grupos, así como tampoco se observaron diferencias en los tratamientos administrados. Sin embargo, los pacientes con FRCV presentaron un 36% de recaídas de su NL respecto a un 19% en los pacientes sin FRCV ($p=0,01$). Los resultados se presentan en la tabla 39.

Tabla 39. Desarrollo de FRCV	Sin FRCV	FRCV	p
	n=99	n=107	
Variables al Diagnóstico de la NL			
Género	86 (87%)	99 (92%)	0,249
Edad al diagnóstico de LES (años)	26.22 ± 0.96	31.53 ± 1.41	0,002
Edad al diagnóstico de NL (años)	28.77 ± 1.02	33.63 ± 1.34	0,006
Evolución del LES (meses)	30.54 ± 5.47	25.12 ± 5.28	0,477
Tratamiento previo con corticoides	47 (47%)	54 (50%)	0,678
Tratamiento previo con antimaláricos	32 (32%)	24 (22%)	0,120
Tratamiento previo con inmunosupr.	2 (2%)	7 (6%)	0,173
Elevación de la creatinina	14 (14%)	27 (25%)	0,055
Proteinuria	94 (95%)	104 (97%)	0,485
Síndrome nefrótico/nefrítico	61 (62%)	71 (66%)	0,561
Debut del LES con NL	53 (53%)	62 (58%)	0,575
Patrón Mesangial	23 (23%)	20 (19%)	0,433
Patrón Proliferativo	64 (65%)	65 (62%)	
Patrón Membranoso	12 (12%)	19 (18%)	
Anticuerpos antinucleares	96/98 (98%)	105 (98%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	93/98 (95%)	96 (90%)	0,199
A-Anti-Sm	10/95 (10%)	13/101 (13%)	0,662
A-Anti-Ro/La	28/94 (31%)	32/102 (31%)	1,000
Factor Reumatoide	10/66 (15%)	9/70 (12%)	0,806
Niveles C3 bajos	71/95 (75%)	76/107 (71%)	0,635
Niveles C4 bajos	69/95 (73%)	64/107 (60%)	0,074
APL	29/94 (31%)	34/104 (33%)	0,874
Anticoagulante lúpico	14/94 (15%)	16/104 (15%)	1,000
IgG-aCL	22/94 (23%)	25/104 (24%)	1,000
IgM-aCL	11/94 (12%)	8/104 (8%)	0,464
Tratamiento			
Corticoides > 60mg	81 (82%)	94 (88%)	0,247
Metilprednisolona	2 (2%)	4 (4%)	0,684
CFM ev	30 (30%)	27 (25%)	0,439
CFM vo	6 (6%)	9 (8%)	0,598
Azatioprina	2 (2%)	8 (7%)	0,103
Remisión	58/85 (68%)	60/91 (66%)	0,751
Recaída	16/86 (19%)	33/91 (36%)	0,011
Tiempo de seguimiento (meses)	163,03 ± 10,84	131,56 ± 94,69	0,031

5.5.1.1. Desarrollo de HTA.

Del mismo modo que en el análisis global de los FRCV, los pacientes con HTA tenían un diagnóstico más tardío de su LES (31,8 años vs 26,5 años, p=0,003) así como de su NL (34,1 años vs 28,9 años, p=0,003). Solamente el 19% de los pacientes con HTA

recibieron tratamiento previo con antimaláricos, mientras que el 34% de los pacientes sin HTA lo habían recibido ($p=0,027$). Los pacientes con HTA presentaban un incremento en las cifras de creatinina (27%) respecto a los normotensos (14%) significativo ($p=0,03$). Cabe mencionar que los pacientes normotensos presentaron mayor positividad para los ANA (96% vs 89%) y mayor proporción de descenso de la fracción C3 del complemento (43% vs 30%) pero dichas diferencias no alcanzaron la significación estadística. La proporción de recaídas renales de la NL se observó con más frecuencia en los hipertensos (37% vs 20%, $p=0,018$). Los resultados sobre la HTA se expresan en la tabla 40:

Tabla 40. Desarrollo de HTA	Normotensos	HTA	p
	n=113	n=93	
Variables al Diagnóstico de la NL			
Género	99 (88%)	86 (92%)	0,335
Edad al diagnóstico de LES (años)	26.59 ± 0.94	31.88 ± 1.53	0,003
Edad al diagnóstico de NL (años)	28.93 ± 0.99	34.16 ± 1.51	0,003
Evolución del LES (meses)	28.03 ± 4.81	27.35 ± 6.06	0,929
Tratamiento previo con corticoides	53 (47%)	48 (52%)	0,576
Tratamiento previo con antimaláricos	38 (34%)	18 (19%)	0,027
Tratamiento previo con inmunosupr.	2 (2%)	7 (7%)	0,082
Elevación de la creatinina	16 (14%)	25 (27%)	0,035
Proteinuria	108 (96%)	90 (97%)	0,732
Síndrome nefrótico/nefrítico	70 (62%)	62 (67%)	0,560
Debut del LES con NL	62 (55%)	53 (57%)	0,780
Patrón Mesangial	27 (24%)	16 (18%)	0,321
Patrón Proliferativo	72 (64%)	57 (63%)	
Patrón Membranoso	14 (12%)	17 (19%)	
Anticuerpos antinucleares	110/112 (98%)	91 (98%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	106/112 (95%)	83 (84%)	0,193
A-Anti-Sm	11/108 (10%)	12/88 (14%)	0,508
A-Anti-Ro/La	32/107 (30%)	29/89 (33%)	0,757
Factor Reumatoide	12/74 (16%)	7/62 (11%)	0,464
Niveles C3 bajos	80/109 (73%)	67 (72%)	1,000
Niveles C4 bajos	78/109 (72%)	55 (59%)	0,075
APL	34/108 (31%)	29/90 (32%)	1,000
Anticoagulante lúpico	16/108 (15%)	14/90 (16%)	1,000
IgG-aCL	25/108 (23%)	22/90 (24%)	0,868
IgM-aCL	11/108 (10%)	8/90 (9%)	0,813
Tratamiento			
Corticoides > 60mg	93 (82%)	82 (88%)	0,328
MTP	2 (2%)	4 (4%)	0,413
CFM ev	33 (29%)	24 (26%)	0,640
CFM vo	8 (7%)	7 (7%)	1,000
Remisión	67/97 (69%)	51/79 (65%)	0,629
Recaída	20/98 (20%)	29/79 (37%)	0,018
Tiempo de seguimiento (meses)	164,91 ± 11,51	133,92 ± 9,24	0,035

5.5.1.2. Desarrollo de dislipemia.

En cuanto a los pacientes que desarrollaron dislipemia, éstos presentaron una edad al diagnóstico de LES de 35,5 años respecto a los 27,8 años de los pacientes sin dislipemia ($p=0,002$). Asimismo ocurrió al diagnóstico de la NL, siendo de 39 años para los pacientes con dislipemia y de 30 años para los pacientes sin dislipemia ($p=0,001$). Por otro lado, el periodo de remisión fue superior en los pacientes dislipémicos respecto al resto (4,72 vs 2,04 respectivamente, $p=0,031$) (tabla 41).

Tabla 41. Desarrollo de dislipemia	NO	Dislipemia	p
	n=174	n=32	
Variables al Diagnóstico de la NL			
Género	156 (80%)	29 (91%)	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	27.82 ± 0.88	35.51 ± 2.83	0,002
Edad al diagnóstico de NL (años)	30.02 ± 0.84	38.99 ± 2.74	0,001
Evolución del LES (meses)	26.48 ± 3.71	34.50 ± 13.90	0,446
Tratamiento previo con corticoides	83 (48%)	18 (56%)	0,443
Tratamiento previo con antimaláricos	48 (28%)	8 (25%)	0,832
Tratamiento previo con inmunosupr.	7 (4%)	2 (6%)	0,633
Elevación de la creatinina	34 (19%)	7 (22%)	0,810
Proteinuria	168 (97%)	30 (84%)	0,360
Síndrome nefrótico/nefrítico	110 (63%)	22 (64%)	0,689
Debut del LES con NL	97 (56%)	18 (56%)	1,000
Patrón Mesangial	36 (21%)	7 (23%)	0,680
Patrón Proliferativo	104 (63%)	20 (67%)	
Patrón Membranoso	28 (16%)	3 (10%)	
Anticuerpos antinucleares	171/173 (99%)	30 (94%)	0,116
A-antiDNA (>20 UI/I)	162/173 (94%)	27 (84%)	0,141
A-Anti-Sm	19/166 (11%)	4/30 (13%)	0,760
A-Anti-Ro/La	50/165 (30%)	11/31 (35%)	0,673
Factor Reumatoide	15/116 (13%)	4/20 (20%)	0,482
Niveles C3 bajos	125/170 (73%)	22/32 (69%)	0,665
Niveles C4 bajos	112/170 (66%)	21/32 (66%)	1,000
APL	53/167 (32%)	10/31 (32%)	1,000
Anticoagulante lúpico	25/167 (15%)	5/31 (16%)	0,791
IgG-aCL	40/167 (24%)	7/31 (23%)	1,000
IgM-aCL	18/167 (11%)	1/31 (3%)	0,190
Tratamiento			
Corticoides > 60mg	149 (86%)	26 (81%)	0,540
MTP	6 (3%)	0 (0%)	0,593
CFM ev	45 (26%)	12 (37%)	0,199
CFM vo	12 (7%)	3 (9%)	0,709
Azatioprina	9 (5%)	1 (3%)	1,000
Remisión	98/149 (66%)	20/27 (74%)	0,506
Recaída	41/150 (27%)	8/27 (30%)	0,817
Tiempo de seguimiento (meses)	127,16 ± 19,61	151,73 ± 7,87	0,225

5.5.1.3. Desarrollo de Diabetes.

No se observó diferencia clínica, biológica o inmunológica significativa en los pacientes con NL y diabetes respecto a aquellos que no presentaron diabetes.

5.5.2. Desarrollo de Eventos Cardiovasculares.

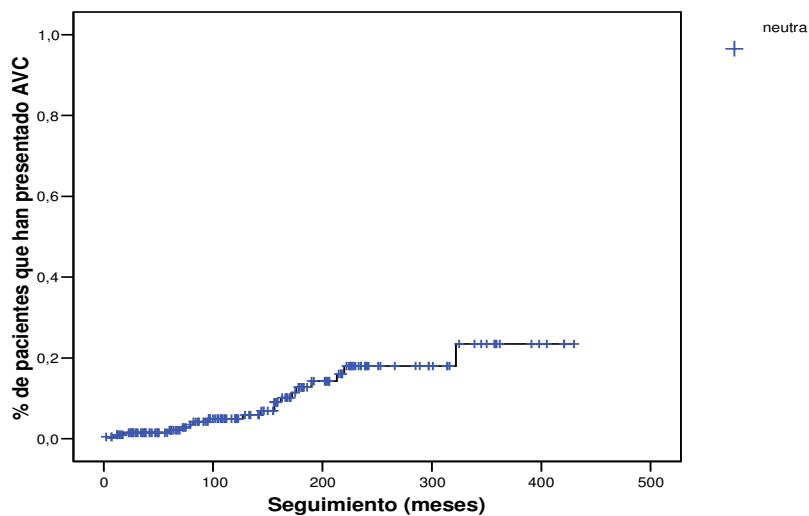
La prevalencia de eventos cardiovasculares en la cohorte de NL fue del 5,8% para la cardiopatía isquémica (12 casos) y del 9,2% para la enfermedad cerebrovascular (19 casos).

5.5.2.1. Desarrollo de AVC.

Diecinueve (9,2%) pacientes presentaron un AVC durante la evolución de su NL. En la siguiente figura 65 se muestra la pendiente o curva de aparición de AVC a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Figura 65

Aparición de AVC a lo largo del seguimiento



Los pacientes con AVC debutaron de su NL más tardíamente que el resto (36,7 vs 30,7 años, $p=0,048$). Asimismo destaca que los pacientes con AVC fueron objeto de un seguimiento menos prolongado respecto a los pacientes sin AVC (140 vs 218 meses, respectivamente; $p=0,002$). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que sufrieron un AVC respecto a los que no lo sufrieron, incluyendo el anticoagulante lúpico o los anticuerpos antifosfolipídicos (Tabla 42).

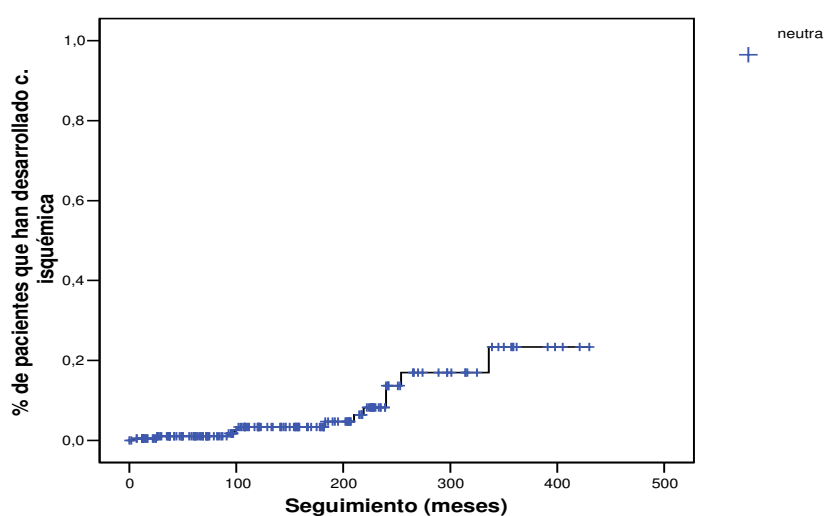
Tabla 42. Desarrollo de AVC	NO		AVC		p
	n=187		n=19		
VARIABLES AL DIAGNÓSTICO DE LA NL					
Género	168	(90%)	17	89	1,000
Edad al diagnóstico de LES (años)	28.45 ± 0.89		34.16 ± 3.73		0,061
Edad al diagnóstico de NL (años)	30.73 ± 0.91		36.74 ± 3.49		0,048
Evolución del LES (meses)	27.33 ± 4.03		31.58 ± 11.32		0,747
Tratamiento previo con corticoides	95	(51%)	6	(32%)	0,149
Tratamiento previo con antimaláricos	52	(28%)	4	(21%)	0,787
Tratamiento previo con inmunosupr.	7	(4%)	2	(10%)	0,196
Elevación de la creatinina	35	(19%)	6	(32%)	0,224
Proteinuria	181	(97%)	17	(89%)	0,161
Síndrome nefrótico/nefrítico	120	(64%)	12	(63%)	1,000
Debut del LES con NL	106	(57%)	9	(47%)	0,474
Patrón Mesangial	39	(21%)	4	(21%)	0,824
Patrón Proliferativo	116	(63%)	13	(68%)	
Patrón Membranoso	29	(16%)	2	(10%)	
Anticuerpos antinucleares	183/186	(98%)	18	(95%)	0,324
A-AntiDNA (>20 UI/I)	172/186	(92%)	17	(89%)	0,648
A-Anti-Sm	23/177	(13%)	0	(0%)	0,136
A-Anti-Ro/La	54/177	(30%)	7	(37%)	0,606
Factor Reumatoide	19/125	(15%)	0	(0%)	0,362
Niveles C3 bajos	130/183	(71%)	17	(89%)	0,107
Niveles C4 bajos	122/183	(67%)	11	(58%)	0,454
Ac. Antifosfolipídicos (APL)	56/179	(31%)	7	(37%)	0,613
Anticoagulante lúpico (AL)	26/174	(14%)	4	(21%)	0,499
IgG-aCL	242/179	(23%)	5	(26%)	0,780
IgM-aCL	18/179	(10%)	1	(5%)	1,000
TRATAMIENTO					
Corticoides >60mg/día	159	(85%)	16	(84%)	1,000
MTP	6	(3%)	0	(0%)	1,000
CFM ev	52	(28%)	5	(26%)	1,000
CFM vo	12	(6%)	3	(16%)	0,148
Azatioprina	8	(4%)	2	(10%)	0,232
Remisión	106/158	(67%)	12/18	(67%)	1,000
Recaída	43	(27%)	6	(33%)	0,584
Tiempo de seguimiento	218,58 ± 18,17		140,37 ± 7,67		0,002

5.5.2.2. Desarrollo de Cardiopatía isquémica.

Por otro lado 12 (5,8%) pacientes presentaron un IAM o un angor durante la evolución de su NL. En la figura 66 se muestra la tendencia en la aparición de cardiopatía isquémica a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Figura 66

Aparición de Cardiopatía Isquémica a lo largo del seguimiento



Dichos pacientes presentaron una edad media al diagnóstico de LES muy tardía (41,5 años vs 28,2 años, $p < 0,0001$), así como también en el diagnóstico de su NL (43,1 años vs 30,5 años, $p = 0,001$). Ninguno de los pacientes con cardiopatía isquémica presentó al inicio de la NL un aumento de su creatinina basal. Destaca una mayor proporción de remisión renal en los pacientes con cardiopatía isquémica (90% vs 66%) si bien dicha diferencia no alcanzó significación estadística (tabla 43).

Tabla 43. Desarrollo de cardiopatía isquémica	NO		Cardiopatía Isq.		p
	194		12		
Variables al diagnóstico de la NL					
Género	174	(90%)	11	(92%)	1.000
Edad al diagnóstico de LES (años)	28.20	± 0.86	41.58	± 5.02	0.000
Edad al diagnóstico de NL (años)	30.56	± 0.87	43.17	± 5.03	0.001
Evolución del LES (meses)	28.27	± 3.99	19.00	± 8.01	0.564
Tratamiento previo con corticoides	96	(49%)	5	(42%)	0.768
Tratamiento previo con antimaláricos	54	(28%)	2	(17%)	0.519
Tratamiento previo con inmunosupr.	9	(5%)	0	(0%)	1.000
Elevación de la creatinina	41	(21%)	0	(0%)	0.130
Proteinuria	186	(96%)	12	(100%)	1.000
Síndrome nefrótico/nefritico	127	(64%)	7	(58%)	0.759
Debut del LES con NL	109	(56%)	6	(50%)	0.768
Patrón Mesangial	39	(20%)	4	(33%)	0.240
Patrón Proliferativo	121	(63%)	8	(67%)	
Patrón Membranoso	31	(16%)	0	(0%)	
Anticuerpos antinucleares	190/193	(98%)	11	(92%)	0,216
Anti-dsDNA (>20 UI/I)	178/193	(92%)	11	(92%)	1.000
A-Anti-Sm	23/184	(12%)	0	(0%)	0.367
A-Anti-Ro/La	57/184	(31%)	4	(33%)	1.000
Factor Reumatoide	18/127	(14%)	1	(11%)	1.000
Niveles C3 bajos	138/190	(73%)	9	(75%)	1.000
Niveles C4 bajos	126/190	(66%)	7	(58%)	0.548
APL	59/186	(32%)	4	(33%)	1.000
Anticoagulante lúpico	29/186	(16%)	1	(8%)	0.697
IgG-aCL	44/186	(24%)	3	(25%)	1.000
IgM-aCL	17/186	(9%)	2	(17%)	0.323
Tratamiento					
Corticoides >60mg/día	165	(85%)	10	(83%)	1.000
MTP	6	(3%)	0	(0%)	1.000
CFM ev	55	(28%)	2	(17%)	0.517
CFM vo	13	(7%)	2	(17%)	0.214
Remisión	109/166	(66%)	9/10	(90%)	0.169
Recaída	45/167	(27%)	4/10	(40%)	0.467
Tiempo de seguimiento (meses)	229,17±30,85		142,89±7,40		0,005

Si estratificamos los resultados por edad al diagnóstico de la NL y por tiempo de evolución de la NL, observamos a medida que aumenta la edad del paciente una pendiente creciente progresiva tanto en la presencia de factores de riesgo cardiovascular como en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (figuras 67 y 68). En concreto, en pacientes mayores de 50 años la prevalencia de FRCV es del 82,4% y la presencia de eventos cardiovasculares es del 29,4% (figura 67). Por otro lado, en pacientes con NL

con más de 20 años de seguimiento desde su debut se alcanzan cifras de prevalencia de FRCV del 70,3% y de presencia de eventos cardiovasculares del 32,4% (figura 68).

Figura 67

Factores predictores de morbimortalidad

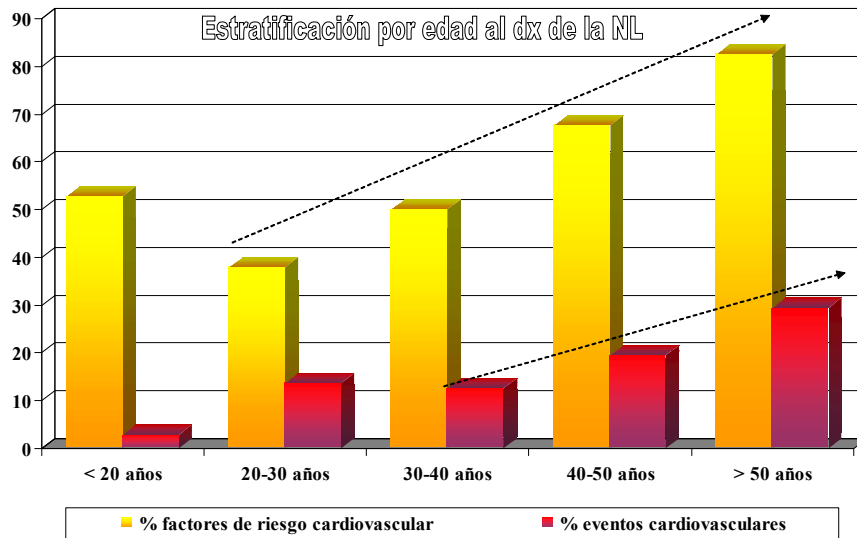
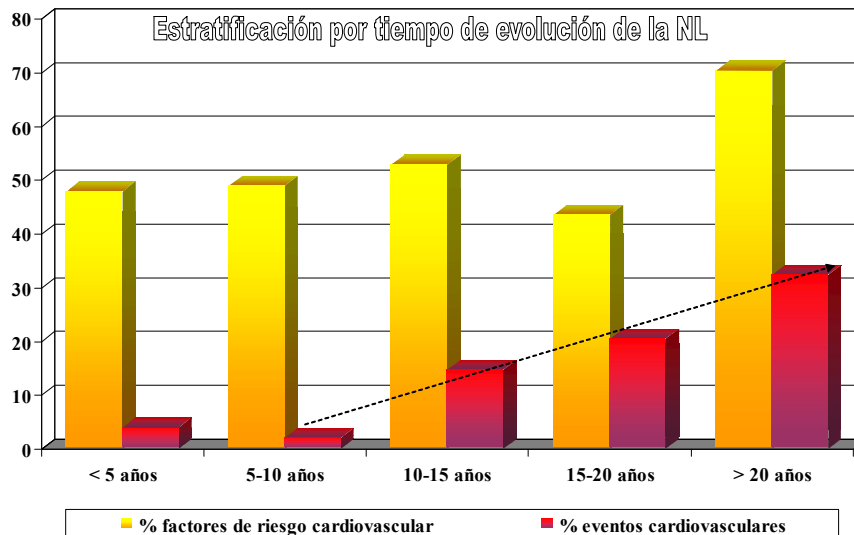


Figura 68

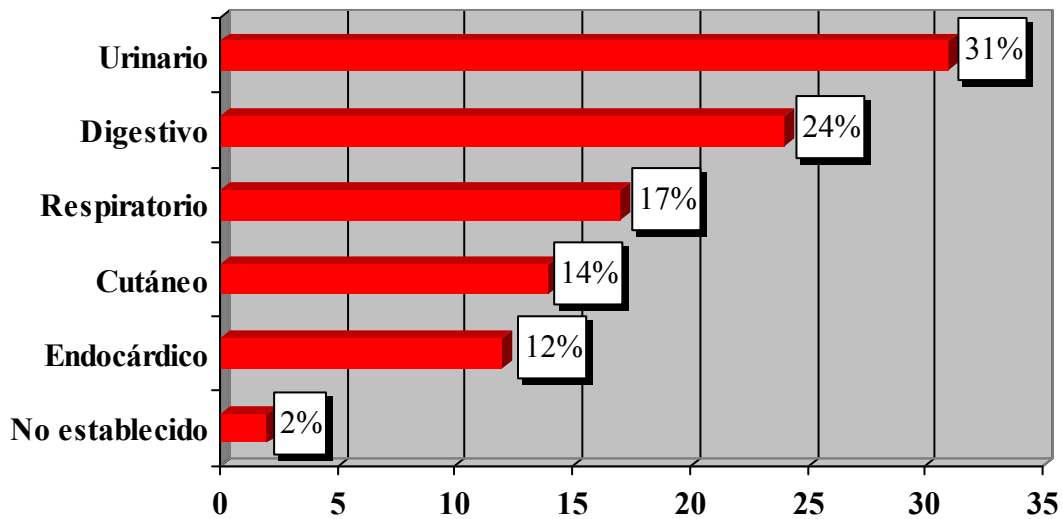
Factores predictores de morbimortalidad



5.6. DESARROLLO DE PROCESOS INFECCIOSOS.

Cuarenta y nueve (24%) pacientes presentaron algún proceso infeccioso. Entre los procesos infecciosos observados el 75% correspondieron a enfermedades bacterianas, un 22% a infecciones víricas y un 3% a infecciones parasitarias. El foco infeccioso más frecuente fue el urinario, seguido del digestivo y del respiratorio. Los resultados se expresan en la figura 69.

Figura 69



Las características clínicas, biológicas e inmunológicas diferenciales de los pacientes que desarrollaron procesos infecciosos respecto a los que no los desarrollaron se muestran en la tabla 44:

Tabla 44. Desarrollo de infecciones	NO	Infecciones	p
	n=157	n=49	
Género	140 (89%)	45 (92%)	0,788
Edad al diagnóstico de LES (años)	29.03 ± 0.99	28,82 ± 1.91	0,417
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.47 ± 1.02	30.71 ± 1.84	0,718
Evolución del LES (meses)	29.27 ± 4.52	22.77 ± 6.70	0,467
Tratamiento previo con corticoides	78 (50%)	23 (47%)	0,747
Tratamiento previo con antimaláricos	50 (32%)	6 (12%)	0,006
Tratamiento previo con inmunosupr.	7 (4%)	2 (4%)	1,000
Elevación de la creatinina	27 (17%)	14 (29%)	0,101
Proteinuria	151 (96%)	47 (96%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefritico	95 (60%)	37 (75%)	0,062
Debut del LES con NL	84 (53%)	31 (63%)	0,252
Patrón Mesangial	35 (23%)	8 (16%)	0,634
Patrón Proliferativo	96 (62%)	33 (67%)	
Patrón Membranoso	23 (15%)	8 (16%)	
Anticuerpos antinucleares	152/156 (97%)	49 (100%)	0,574
A-AntiDNA (>20 UI/I)	142/156 (91%)	47 (96%)	0,368
A-Anti-Sm	20/149 (13%)	3/47 (6%)	0,297
A-Anti-Ro/La	44/150 (29%)	17/46 (37%)	0,365
Factor Reumatoide	17/107 (16%)	2/29 (7%)	0,364
Niveles C3 bajos	111/155 (72%)	36/47 (77%)	0,577
Niveles C4 bajos	102/155 (66%)	31/47 (66%)	1,000
APL	43/150 (29%)	20/48 (42%)	0,110
Anticoagulante lúpico	21/149 (14%)	9/49 (18%)	0,494
IgG-aCL	32/150 (21%)	15/48 (31%)	0,175
IgM-aCL	12/150 (8%)	7/48 (15%)	0,257
Corticoides >60mg/dia	132 (84%)	43 (88%)	0,650
MTP	5 (3%)	1 (2%)	1,000
CFM ev	43 (27%)	14 (29%)	0,857
CFM vo	7 (4%)	8 (16%)	0,010
Azatioprina	10 (6%)	0 (0%)	0,122
Remisión	94/134 (70%)	24/42 (57%)	0,134
Recaida	34/135 (25%)	15/42 (36%)	0,236
Tiempo de seguimiento (meses)	177,41±16,10	138,71±8,07	0,024

Los pacientes que presentaron infecciones a lo largo de su evolución se caracterizaron porque habían recibido con menor frecuencia antimaláricos respecto al resto de pacientes (12% vs 32%, p=0,006). Otro dato relevante es que los pacientes con alguna infección recibieron más frecuentemente tratamiento con CFM vía oral (16% vs 4% en los que no tuvieron infecciones, p=0,01). No se observaron diferencias significativas en

otras variables, incluyendo el tratamiento previo con corticoides o con otros inmunodepresores.

5.7. DESARROLLO DE NEOPLASIAS.

Cinco pacientes (2,4%) desarrollaron neoplasia a lo largo del seguimiento. Las neoplasias observadas fueron:

- neoplasia de mama.
- neoplasia hepática.
- neoplasia de colon.
- neoplasia de endometrio.
- linfoma no Hodgkin.

Durante la evolución fallecieron 2 casos, los correspondientes a la neoplasia de colon y a la neoplasia hepática. Los pacientes con neoplasia presentaban una edad al diagnóstico de LES mucho más avanzada que el resto de pacientes (46,4 años vs 28,5 años, $p=0,002$) así como al diagnóstico de la NL (52,4 años vs 30,7 años, $p<0,0001$). Los pacientes con neoplasia presentaron una evolución de su LES más prolongada respecto a los que no desarrollaron ninguna neoplasia, y destaca especialmente el hecho que ninguno de los afectos de neoplasia recibió tratamiento con antimaláricos. Si bien los pacientes neoplásicos presentaron una mayor proporción de anticoagulante lúpico (40% vs 14%), dicha diferencia no fue significativa. Por último cabe destacar que los pacientes con neoplasia presentaron una menor proporción de cifras por encima de 20 UI en los A-antiDNA ($p=0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 45.

Tabla 45. Desarrollo de neoplasias	NO	Neoplasia	p
	n=201	n=5	
Variables al diagnóstico de la NL			
Género	182 (90%)	3 (60%)	0,082
Edad al diagnóstico de LES (años)	28.55 ± 0.85	46.40 ± 4.86	0,002
Edad al diagnóstico de NL (años)	30.77 ± 0.87	52.40 ± 6.24	0,000
Evolución del LES (meses)	26.63 ± 3.51	72.00 ± 72.00	0,066
Tratamiento previo con corticoides	99 (49%)	2 (40%)	1,000
Tratamiento previo con antimaláricos	56 (28%)	0 (0%)	0,326
Tratamiento previo con inmunosupr.	9 (4%)	0 (0%)	1,000
Elevación de la creatinina	40 (20%)	1 (20%)	1,000
Proteinuria	193 (96%)	5 (100%)	1,000
Síndrome nefrótico/nefrítico	124 (64%)	3 (60%)	1,000
Debut del LES con NL	111 (55%)	4 (80%)	0,386
Patrón Mesangial	42 (21%)	1 (20%)	0,642
Patrón Proliferativo	126 (63%)	3 (60%)	
Patrón Membranoso	31 (16%)	1 (20%)	
Anticuerpos antinucleares	196/200 (98%)	5 (100%)	1,000
Anti-dsDNA (>20 UI/I)	186/200 (93%)	3 (50%)	0,050
A-Anti-Sm	22//191 (11%)	1 (20%)	0,468
A-Anti-Ro/La	59/141 (31%)	2 (40%)	0,647
Factor Reumatoide	19/134 (14%)	0 (0%)	1,000
Niveles C3 bajos	145/197 (74%)	2 (40%)	0,126
Niveles C4 bajos	130/197 (66%)	3 (60%)	1,000
APL	61/193 (32%)	2 (40%)	0,654
Anticoagulante lúpico	28/193 (14%)	2 (40%)	0,166
IgG-aCL	47/193 (24%)	0 (0%)	0,594
IgM-aCL	618/193 (9%)	1 (20%)	0,399
Tratamiento			
Corticoides >60mg/día	56/172 (86%)	3 (60%)	0,164
MTP	146 (3%)	0 (0%)	1,000
CFM ev	956 (28%)	1 (20%)	1,000
CFM vo	14 (7%)	1 (20%)	0,317
Azatioprina	9 (4%)	1 (20%)	0,222
Tiempo de seguimiento (meses)	106,60±46,54	148,94±7,41	0,375

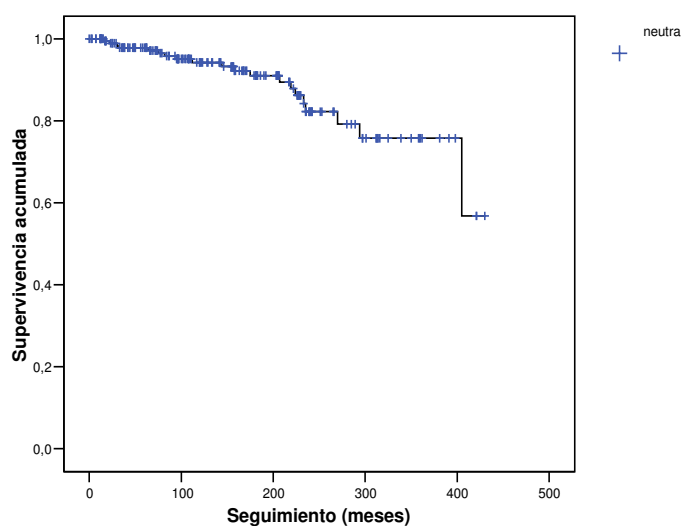
5.8. MORTALIDAD.

5.8.1. Causas de muerte.

A lo largo del periodo de estudio se registraron un total de 20 defunciones (9,7%), con una edad media en el momento de su muerte de $46,50 \pm 4,13$ años tras un seguimiento medio de $154,60 \pm 23,66$ meses. La evolución de la supervivencia se muestra en la figura 70. La supervivencia a los 10 años de seguimiento fue del 92%, del 80% a los 20 años y del 72% en los pacientes seguidos durante 30 años.

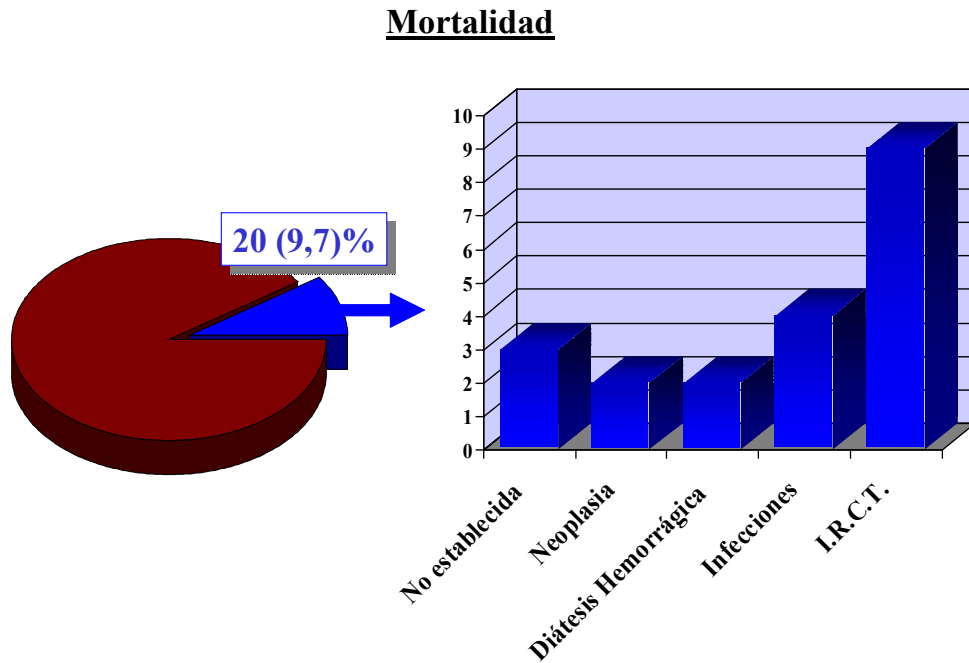
Figura 70

Evolución de la supervivencia a lo largo del seguimiento



La causa de muerte más frecuente fue la IRCT en 9 pacientes (4,4%), seguida de las causas infecciosas en 4 pacientes (2%), causa no establecida en 3 pacientes (1,5%), diátesis hemorrágica en 2 pacientes (1%) y neoplasia en 2 paciente (1%) (figura 71).

Figura 71



5.8.2. Factores pronóstico.

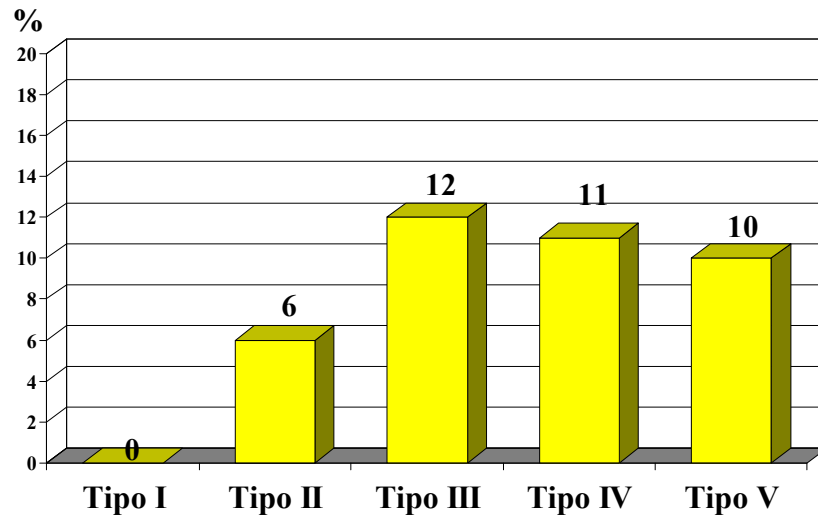
Los pacientes fallecidos recibieron tratamiento previo con antimaláricos en menor frecuencia (5% vs 30%, $p=0,017$), así como presentaban un incremento más frecuente de sus cifras de creatinina (40% vs 18%, $p=0,034$). Cabe destacar que el tratamiento con bolus de CFM redundó en una disminución de la mortalidad, aunque dicha diferencia no alcanzó la significación estadística: solamente el 10% de los pacientes fallecidos recibió tratamiento con CFM ev mientras que el 30% de los supervivientes sí lo recibieron. Lo mismo ocurrió con el tratamiento con CFM oral, pero en sentido contrario: de los pacientes fallecidos el 20% había recibido CFM oral, hecho que sólo ocurrió en el 6% del subgrupo de pacientes supervivientes, y en esta ocasión, dicha diferencia fue significativa ($p=0,044$). Estos datos se presentan en la tabla 46.

Tabla 46. Mortalidad	Supervivientes	Muertos	p
	n=186	n=20	
VARIABLES AL DIAGNÓSTICO DE LA NL			
Género	169 (91%)	16 (80%)	0,130
Edad al diagnóstico de LES (años)	28.70 ± 0.91	31.55 ± 3.29	0,340
Edad al diagnóstico de NL (años)	31.11 ± 0.93	32.45 ± 3.13	0,542
Evolución del LES (meses)	28.90 ± 4.07	16.80 ± 9.55	0,346
Tratamiento previo con corticoides	93 (50%)	8 (40%)	0,483
Tratamiento previo con antimaláricos	55 (30%)	1 (5%)	0,017
Tratamiento previo con inmunosupr.	8 (4%)	1 (5%)	1,000
Elevación de la creatinina	33 (18%)	8 (40%)	0,034
Proteinuria	179 (96%)	19 (95%)	0,565
Síndrome nefrótico/nefritico	117 (63%)	15 (75%)	0,335
Debut del LES con NL	103 (55%)	12 (60%)	0,814
Patrón Mesangial	41 (22%)	2 (10%)	0,413
Patrón Proliferativo	114 (62%)	15 (95%)	
Patrón Membranoso	28 (15%)	3 (15%)	
Anticuerpos antinucleares	181/185 (98%)	20 (100%)	1,000
A-AntiDNA (>20 UI/I)	170/185 (92%)	19 (95%)	1,000
A-Anti-Sm	20/177 (11%)	3/19 (16%)	0,473
A-Anti-Ro/La	56/177 (32%)	5/19 (26%)	0,786
Factor Reumatoide	56/177 (14%)	2/14 (14%)	1,000
Niveles C3 bajos	132/182 (72%)	15 (75%)	1,000
Niveles C4 bajos	119/182 (65%)	14 (70%)	0,806
APL	66/180 (31%)	8 (40%)	0,451
Anticoagulante lúpico	55/178 (15%)	4 (20%)	0,514
IgG-aCL	26/178 (24%)	5 (25%)	1,000
IgM-aCL	42/178 (10%)	1 (5%)	0,699
Tratamiento			
Corticoides >60mg/dia	158 (85%)	17 (85%)	1,000
MTP	5 (3%)	1 (5%)	0,462
CFM ev	55 (30%)	2 (10%)	0,070
CFM vo	11 (6%)	4 (20%)	0,044
Azatioprina	9 (5%)	1 (5%)	1,000
Remisión	109/161 (68%)	9/15 (60%)	0,572
Recaída	42/162 (26%)	7/15 (47%)	0,127
Tiempo de seguimiento (meses)	154,60 ± 23,67	147,19 ± 7,71	0,765

Cuando diferenciamos por subtipos histológicos, la mortalidad más elevada se encuentra en la NL tipo III (12%), seguida de la tipo IV (11%). De este modo las formas proliferativas son las que concentran la mayor tasa de mortalidad (figura 72).

Figura 72

Mortalidad por subtipos histológicos



5.9. FACTORES PRONÓSTICO DE MORBI-MORTALIDAD.

5.9.1. Variables epidemiológicas.

5.9.1.1. Influencia del género.

Los factores pronóstico o predictores más importantes de morbilidad y mortalidad son diversos. El sexo masculino es un factor predictor para el desarrollo de IRC, IRCT ($p=0,024$) y muerte, tal y como muestran las figuras 73, 74 y 75:

Figura 73

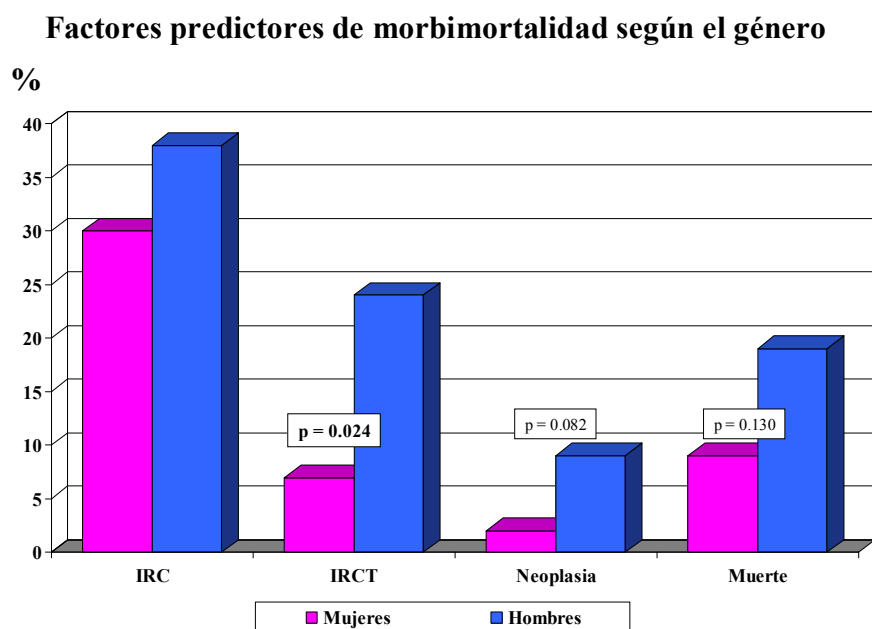


Figura 74

Influencia del género en el desarrollo de IRCT

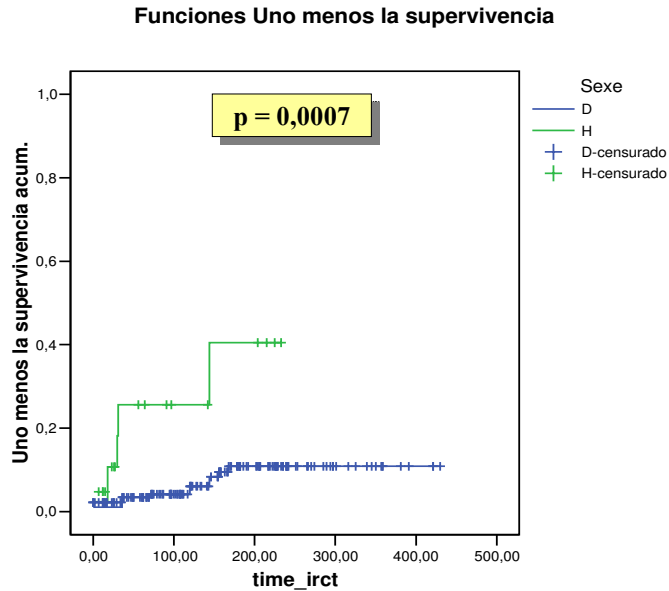
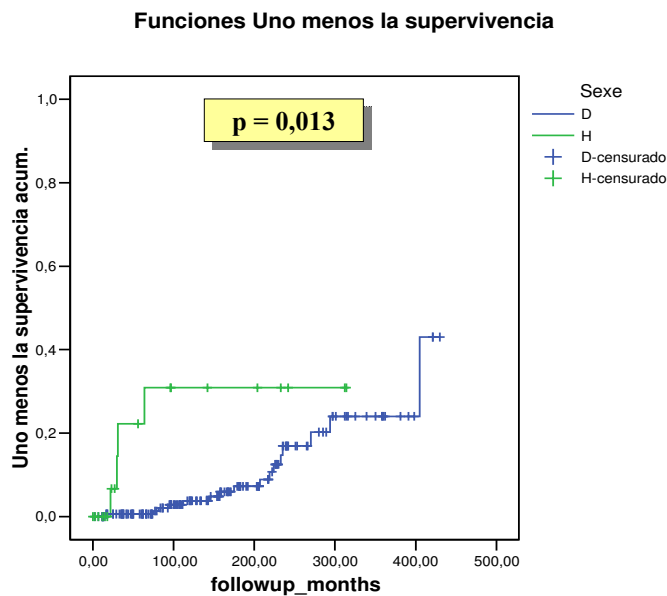


Figura 75

Variables hombre y mujer: influencia en la mortalidad



5.9.1.2. Influencia de la edad al diagnóstico de la nefropatía lúpica.

La edad al diagnóstico es asimismo un factor predictor de eventos como la llegada a IRCT, las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular, y las

neoplasias. Para todas ellas la edad es una variable significativa: a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollar uno de dichos eventos (figuras 76 y 77).

Figura 76

Factores predictores de morbimortalidad

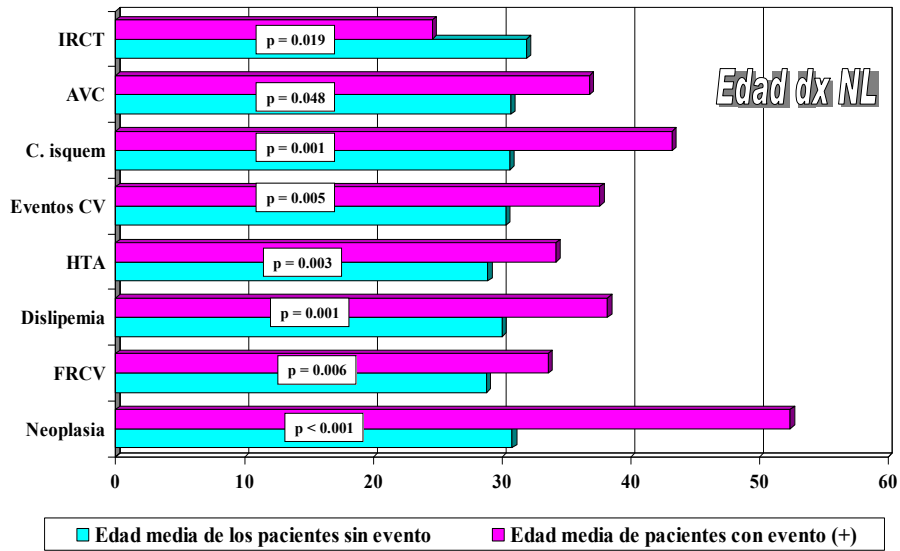
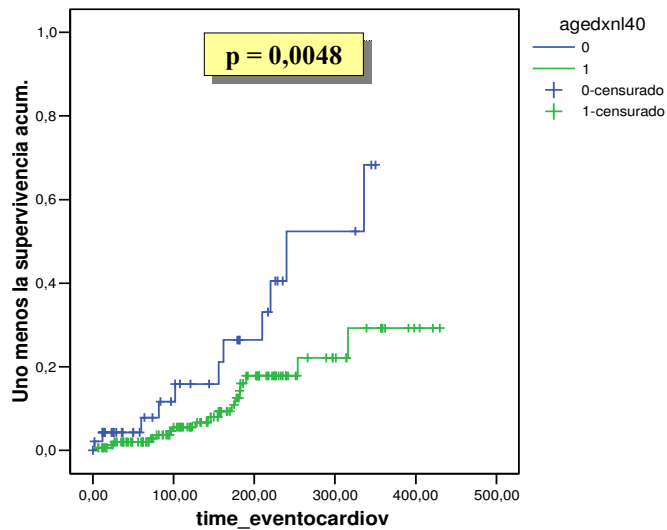


Figura 77

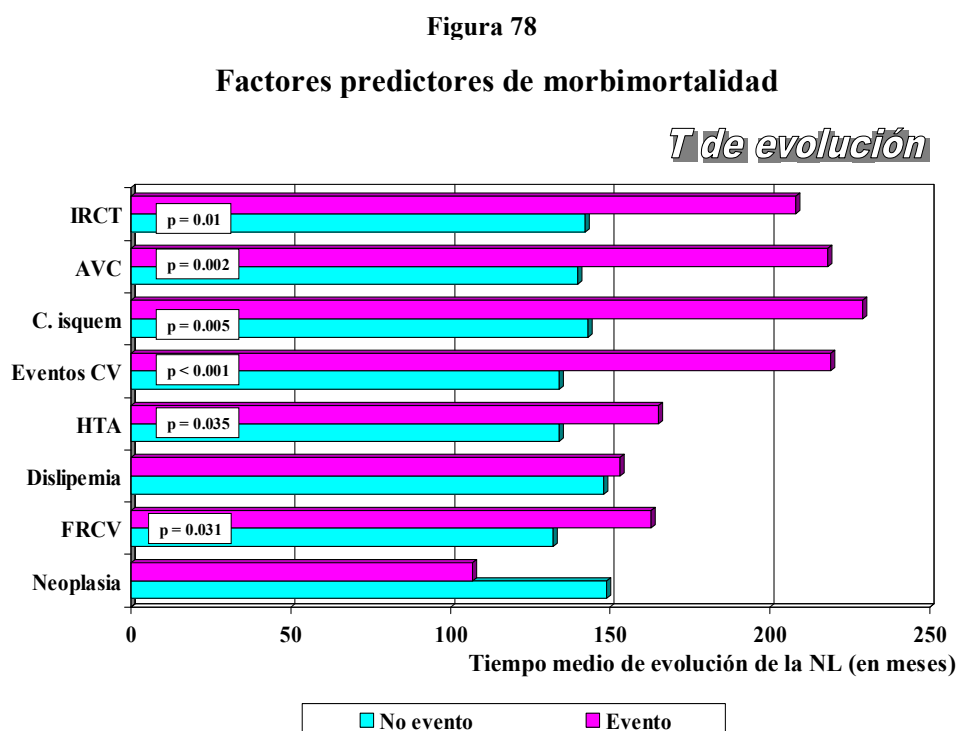
Edad > 40 años al diagnóstico de NL y desarrollo de eventos CV

Funciones Uno menos la supervivencia



5.9.1.3. Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de la nefropatía lúpica.

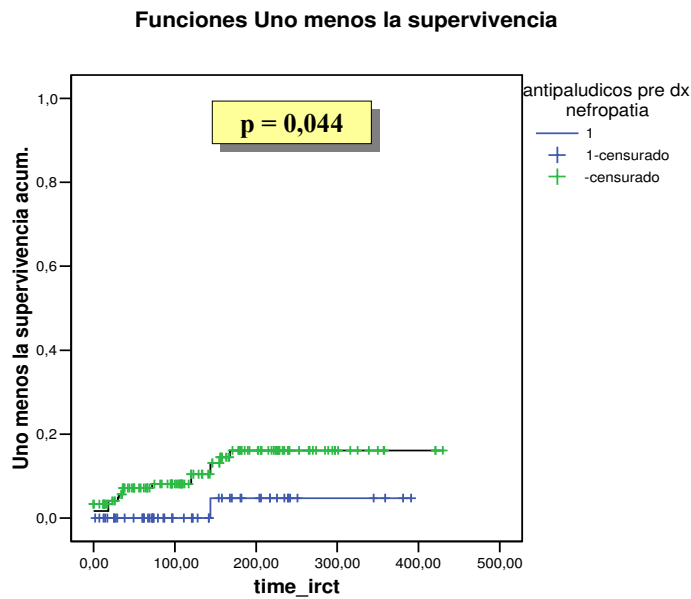
El tiempo de evolución de la NL constituye otra variable predictora para el desarrollo de IRCT, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular (figura 78)



5.9.2. Tratamientos previos al diagnóstico de la nefropatía lúpica.

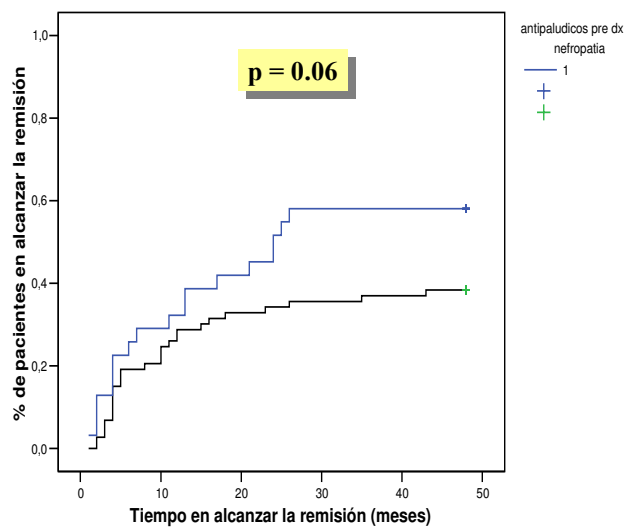
No se observaron diferencias significativas en aquellos pacientes que habían recibido corticoides o inmunodepresores antes del diagnóstico de la NL. En cambio, las diferencias fueron significativas al analizar la exposición previa a antipalúdicos. Al finalizar el seguimiento los pacientes tratados con antimaláricos en el momento del diagnóstico de NL tenían una menor incidencia de alteración renal en forma de creatininas superiores a 4 mg/dl (2% vs 11%, $p = 0.044$) e IRCT (2% vs 11%, $p = 0.044$) comparados con aquellos que nunca habían recibido antimaláricos (figura 79).

Figura 79
Tratamiento con antipalúdicos y desarrollo de IRCT



Por otro lado los pacientes tratados con antimaláricos al diagnóstico de la NL presentaron un mantenimiento de la remisión más prolongado, aunque dicha diferencia no alcanza la significación estadística (figura 80):

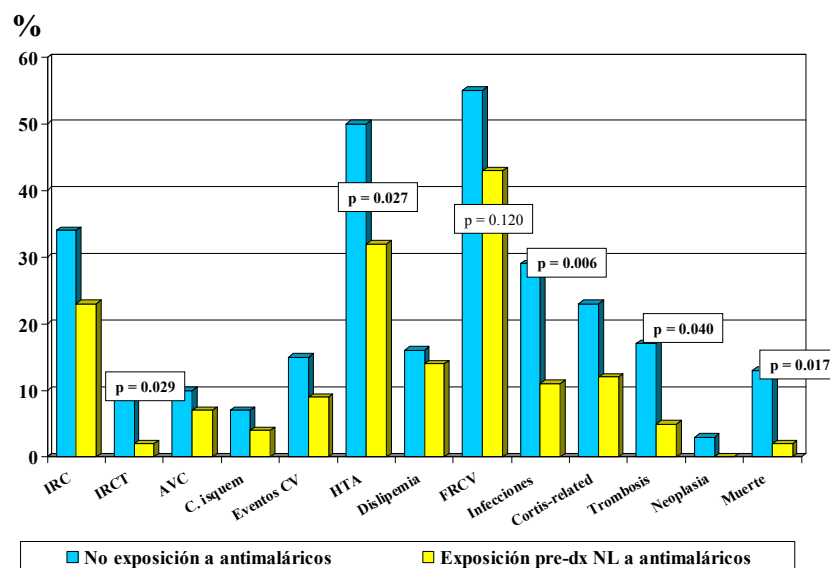
Figura 80
Mantenimiento de la remisión en los tratados con antipalúdicos previo al diagnóstico de NL



Respecto a la enfermedad cardiovascular, los pacientes expuestos a antimaláricos desarrollaron con menor frecuencia factores de riesgo cardiovascular, especialmente HTA (32% vs 50%, $p = 0.027$), y menor frecuencia de eventos cardiovasculares, comparados con los que nunca recibieron tratamiento con antimaláricos, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (9% vs 15%, $p=0,264$). Asimismo los pacientes expuestos a antimaláricos previos al diagnóstico de NL tienen una menor morbilidad especialmente en eventos tromboticos (5% vs 17%, $p=0.04$) e infecciones (11% vs 29%, $p = 0.006$). En cuanto a la supervivencia de los tratados con antimaláricos, 19 de los 20 fallecimientos (95%) sucedieron en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento antimalárico, comparado solamente con uno (5%) de los 20 que sí lo recibió. Además, los pacientes tratados con antimaláricos tienen una menor tasa de mortalidad al final del seguimiento (2% vs 13% para aquellos no expuestos a antimaláricos, $p = 0.029$) (figura 81). El análisis multivariado ajustado por edad, sexo y duración del periodo de seguimiento encontró que la HTA y las infecciones fueron variables independientes estadísticamente significativas.

Figura 81.

Factores predictores de morbimortalidad según la exposición a antimaláricos



La tabla 47 resume los hallazgos diferenciales en relación al subgrupo que recibía tratamiento con antimaláricos en el momento del diagnóstico de la NL respecto aquellos que no eran tratados.

Tabla 47. Tratamiento con antimaláricos, previo al diagnóstico de NL			
Eventos	No (n = 150)	Sí (n = 56)	P
a) Eventos Renales			
Creatinina > 2 mg/dL [^]	24/136 (18%)	8/54 (15%)	0.830
Creatinina > 4 mg/dL ^{^^}	15/139 (11%)	1/55 (2%)	0.044
IRCT	17 (11%)	1 (2%)	0.029
b) Eventos Cardiovasculares			
HTA	75 (50%)	18 (32%)	0.027
Diabetes	8 (5%)	2 (4%)	0.732
Dislipemia	24 (16%)	8 (14%)	0.832
Eventos cardiovasculares	23 (15%)	5 (9%)	0.264
c) Morbilidad			
Trombosis	26 (17%)	3 (5%)	0.040
Infecciones	43 (29%)	6 (11%)	0.001
Complicaciones por corticoterapia	34 (23%)	7 (12%)	0.119
Neoplasias	5 (3%)	0 (0%)	0.326
d) Supervivencia			
Muerte	19 (13%)	1 (2%)	0.017

5.9.3. Variables relacionadas con la presentación clínica de la nefropatía lúpica.

5.9.3.1. Función renal al diagnóstico de nefropatía lúpica.

La alteración de la creatinina en el momento diagnóstico ha demostrado ser otro factor pronóstico relevante. El aumento de la creatinina en el momento diagnóstico implica mayor probabilidad de desarrollar IRC, IRCT y HTA, así como implica una disminución de la supervivencia como se indica en las figuras 82, 83 y 84:

Figura 82

Factores predictores de morbimortalidad

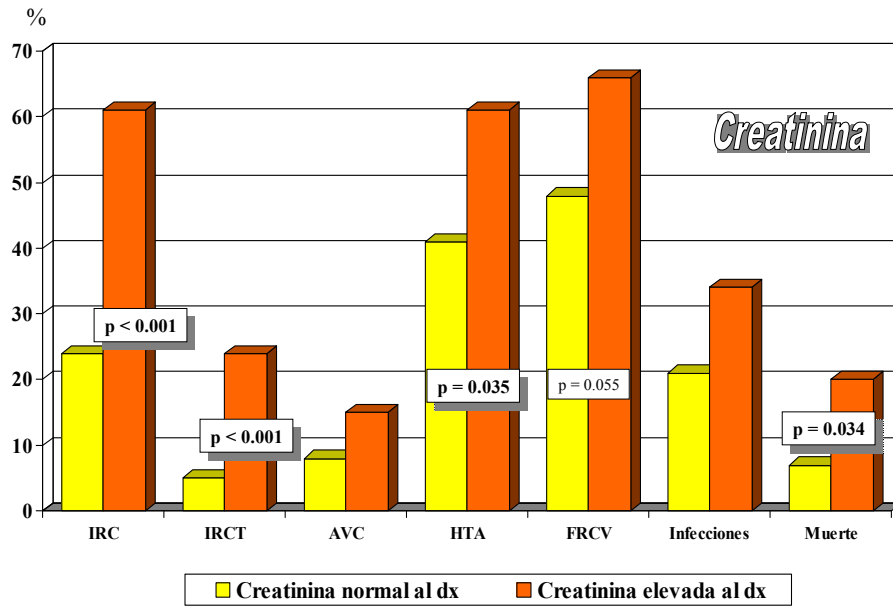


Figura 83

Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl al diagnóstico de NL y desarrollo de IRC

Funciones Uno menos la supervivencia

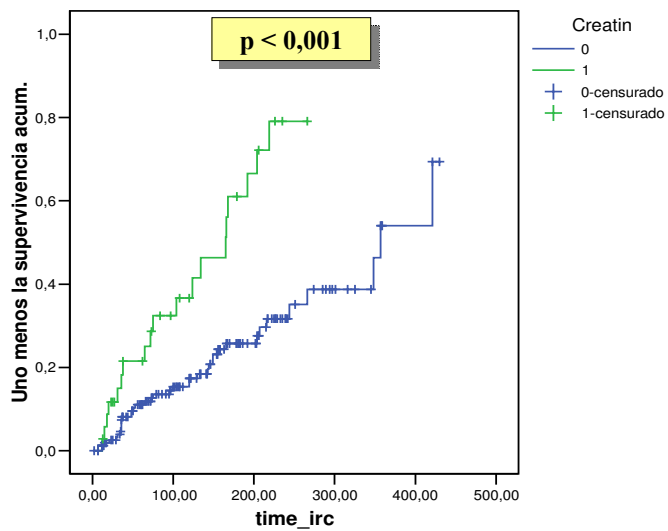
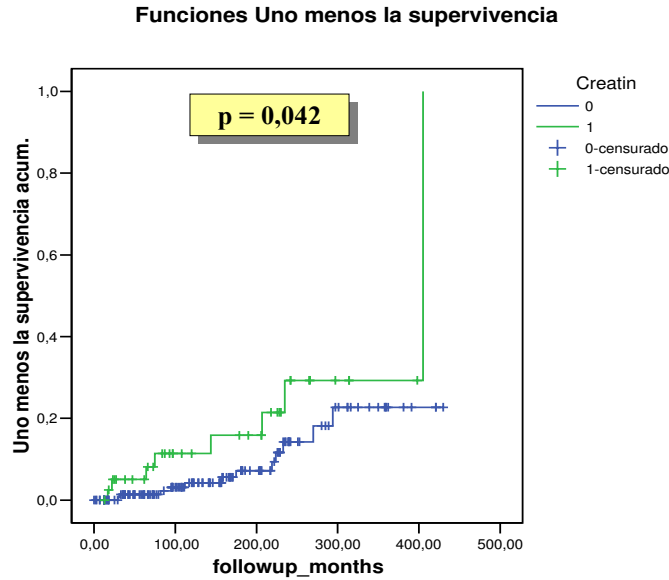


Figura 84

Creatinina elevada y mortalidad

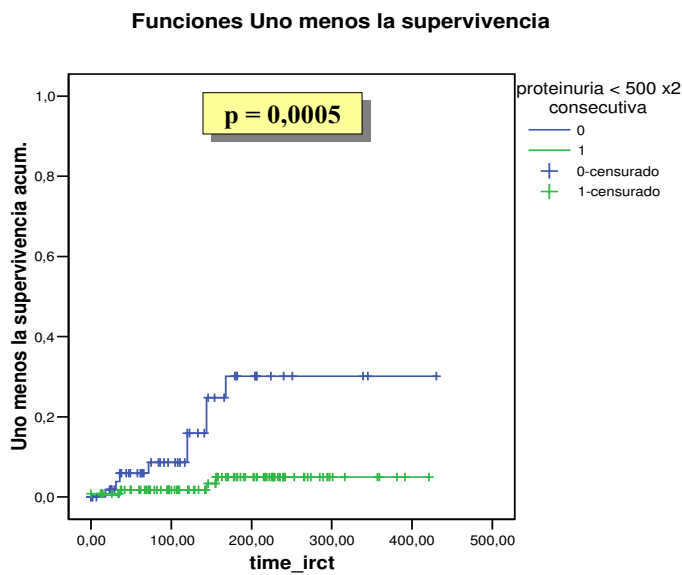


5.9.3.2. Existencia de proteinuria.

La existencia de proteinuria mayor a 500mg/24horas en dos ocasiones consecutivas fue otra variable que determinó una mayor evolución hacia IRCT (figura 85).

Figura 85

Proteinuria > 500mg/24h. y desarrollo de IRCT



5.9.4. Subtipos histológicos.

Las variables principales de morbilidad y mortalidad desagregadas por subtipos histológicos se presentan en la tabla 48.

Tabla 48. Morbimortalidad por subtipos histológicos	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
IRC	2 (25%)	10 (29%)	14 (29%)	6 (32%)	10 (32%)
Creatinina>2mg/Dl [^]	1 (12%)	3 (11%)	7 (16%)	11 (15%)	8 (27%)
Creatinina>4mg/Dl ^{^^}	0 (0%)	2 (7%)	2 (4%)	5 (7%)	4 (13%)
IRCT	0 (0%)	4 (12%)	4 (8%)	8 (10%)	1 (3%)
Factores Riesgo Cardiovascular	4 (50%)	16 (47%)	19 (39%)	46 (57%)	19 (61%)
Hipertensión	3 (37%)	13 (38%)	16 (33%)	41 (51%)	17 (55%)
Diabetes	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	5 (6%)	1 (3%)
Dislipidemia	3 (37%)	4 (12%)	5 (10%)	15 (18%)	3 (10%)
Eventos Cardiovasculares	2 (25%)	5 (15%)	5 (10%)	13 (16%)	3 (10%)
Cardiopatía isquémica	2 (25%)	2 (6%)	4 (8%)	4 (5%)	0 (0%)
AVC	1 (12%)	3 (9%)	3 (6%)	10 (12%)	2 (6%)
Trombosis	1 (12%)	8 (23%)	3 (6%)	9 (11%)	7 (23%)
Infecciones	2 (25%)	6 (18%)	11 (22%)	22 (27%)	8 (26%)
Complicaciones corticodependientes	0 (0%)	9 (26%)	9 (18%)	16 (20%)	7 (23%)
Neoplasias	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)
Muerte	0 (0%)	2 (6%)	6 (12%)	9 (11%)	3 (10%)
Remisión	5/6 (83%)	24/29 (83%)	33/43 (77%)	47/70 (67%)	9/28 (32%)
Rebote / Recaída	1/5 (20%)	9/5 (36%)	16/33 (48%)	17/47 (36%)	2/9 (22%)

El 32% de las NL-IV evolucionan a una IRC, siendo también éste subtipo histológico uno de los que evoluciona en mayor proporción a IRCT (10%). La HTA se presentó con más frecuencia en la NL tipo IV y V. Tanto la cardiopatía isquémica como la dislipemia fueron más prevalentes en la NL tipo I. Los fenómenos trombóticos se observaron con más frecuencia en la NL tipo II y V. En cuanto a las infecciones, la NL tipo IV fue la que presentó un mayor número de ellas, mientras que la NL tipo II es la que presentó un mayor número de complicaciones relacionadas con la corticoterapia. La NL tipo III fue el subtipo que registró una mayor mortalidad (12%) seguida de la tipo IV (11%). La

mejor respuesta al tratamiento se observó en las NL tipo I y II, mientras que la respuesta más refractaria se observó en la tipo V. Por el contrario, la NL tipo III fue la que presentó una mayor proporción de recaídas o rebrotes renales.

Por su lado no se encontraron diferencias significativas entre los subtipos histológicos y el desarrollo de IRC, pero sí en la supervivencia (figuras 86 y 87):

Figura 86
Subtipo histológico y desarrollo de IRC

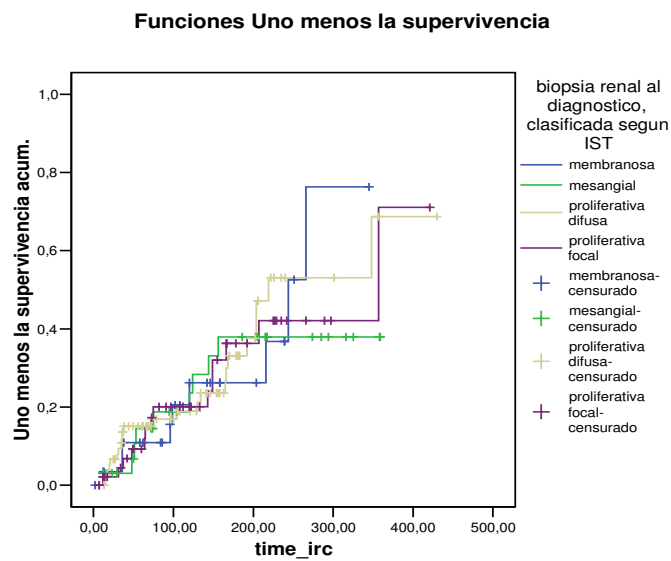
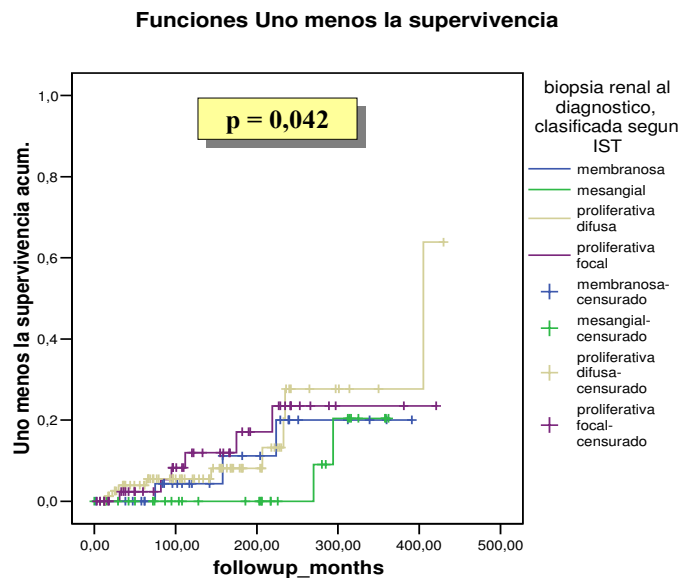


Figura 87
Influencia de los subtipos histológicos en la mortalidad



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Existen en la literatura biomédica, de forma general, 3 grandes grupos de estudios sobre la NL:

1. Estudios descriptivos clínico-epidemiológicos.
2. Ensayos clínicos que evalúan la eficacia de nuevos fármacos o los que comparan nuevas estrategias terapéuticas.
3. Estudios de morbilidad (renal o extrarrenal) y mortalidad relacionados con la NL.

También existe una miscelánea de estudios que abordan aspectos muy heterogéneos de la NL, desde la investigación básica con modelos murinos, pasando por estudios estrictamente anatomopatológicos, otros relacionados con aspectos de la calidad de vida, índices de actividad y cronicidad, etc.

Sin embargo son muy escasos (y a menudo incompletos) los estudios que suman el análisis de las características clínicas, biológicas e inmunológicas de la NL con los tratamientos a los que han sido sometidos los pacientes, y con la evolución a corto y/o largo plazo de la enfermedad renal. Además, pese a algunos esfuerzos en establecer definiciones y metodologías comunes (151,159) para las variables a estudiar, la literatura existente se caracteriza por emplear diseños heterogéneos, criterios diagnósticos y variables de respuesta terapéutica diferentes, y diseños retrospectivos derivados de extensas cohortes de pacientes con LES en los que posteriormente se procede al análisis del subgrupo que desarrolla enfermedad renal.

6.1. PREVALENCIA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

En el presente estudio se ha analizado una cohorte de 206 pacientes con NL, lo que representa el 30,7% del total de pacientes con LES del Servicio de Enfermedades

Autoinmunes del Hospital Clínico. Dicha proporción es congruente con la reportada en otros estudios que sitúan la prevalencia de la NL entre el 30 y el 55% (tabla 49). La prevalencia observada es superior en población americana (40-55%) que en población europea (15-41%), siendo la prevalencia observada en nuestro estudio similar a la europea. Sin embargo, los criterios definatorios de afectación renal son heterogéneos y distintos según el estudio considerado: en algunos estudios (160) la NL se define según los criterios de la ACR (1); son pocos los estudios en que la NL se confirma mediante un BR (161), y en otros (7), la consideración de NL se establece solamente por alteraciones analíticas (alteración de la función renal, disminución del aclaramiento de creatinina, o un aumento de la proteinuria superior a 1 g/24h).

Tabla 49. Prevalencia de NL según diferentes estudios

Autor	Año	Procedencia	Pacientes con LES	Prevalencia NL
Neumann ¹⁶³	1995	USA	500	30%
Petri et al ¹⁶⁴	1997	USA	574	55%
Huong et al ⁷	1999	Francia	436	41%
Alarcón et al ¹⁶⁵	2002	USA	555	40%
Li et al ¹⁶⁰	2002	UK	802	27%
McGowan et al ¹⁶²	2002	UK	280	28%
Cervera et al ³	2003	Europa	1000	28%
Alamanos et al ¹⁶⁶	2003	Grecia	178	15%
Burling et al ¹⁶¹	2007	Nueva Zelanda	170	33%

6.2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA LÚPICA.

En nuestro estudio la edad media al diagnóstico de la NL se sitúa entorno a los 29 años con una proporción de 9 a 1 a favor del género femenino (Tabla 50). Solamente en dos recientes estudios (167,168) se observa una mayor proporción de varones, en ambos casos, del 23%. En el estudio de Barber et al (168) el tamaño de la cohorte era muy pequeño (n=35) mientras que en el estudio de Faurschou et al (167), con una cohorte algo superior (n=91), no fue valorada dicha diferencia.

Tabla 50. Diferencias de género en la NL

Autor	Año	Procedencia	n pacientes	Mujeres (%)	Edad diag NL	Periodo de estudio	Seguimiento medio (años)
McLaughlin ¹⁷⁰	1994	Canada	123	90	34	1970-1984	4,7
Neumann ¹⁶³	1995	USA	150	91	26	1983-1994	11,7
Bono ¹⁴²	1999	UK	110	88	30	1963-1996	15,5
Huong ⁷	1999	Francia	180	82	27	1980-1993	7,7
Alba ¹⁶⁹	2002	UK	127	92	26	NE*	12
McGowan ¹⁶²	2002	UK	78	92	30	1977-1999	21
Liang ¹⁷¹	2004	China	162	81	28	1991-2001	NE
Williams ¹⁷²	2004	Jamaica	140	93	28	NE	NE
Contreras ¹⁷	2005	USA	213	88	28	1983-2003	3,1
Béji ¹⁷³	2005	Túnez	211	92	29	1975-2003	NE
Faurschou ¹⁶⁷	2006	Dinamarca	91	77	30	NE	6,1
Barber ¹⁶⁸	2006	Canadá	35	77	34	NE	>5
Sisó	2007	España	206	90	29	1972-2006	17

*NE= No Especificado

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad al diagnóstico de la NL en función del género (26,4 ±13,6 años en varones y de 29,3±12,5 años en las mujeres). Solamente en un estudio realizado en Dinamarca en pacientes caucásicos (167) se observó una edad media en las mujeres más precoz que en los hombres: 24,1 en mujeres versus 36,9 en hombres (p=0,001). Esta elevada edad media en los varones, junto a su gran presencia proporcional (23% de varones y 77% de mujeres), desplazó la edad media al diagnóstico de la NL de esta cohorte a edades más tardías.

La influencia de la raza en el desarrollo de NL ha sido analizada en algunos estudios. Como sucede en gran parte de la literatura, nuestros resultados se basaron en población caucásica (92% de los casos), lo que no permite establecer diferencias relevantes entre los subgrupos étnicos. En la tabla 51 se muestran algunos de los estudios más importantes llevados a cabo sobre NL y el tipo racial estudiado en cada uno de ellos.

Tabla 51. Grupos raciales más estudiados en la literatura en pacientes con NL.

Autor	Año	Caucasianos	Hispanos	Asiáticos	Afroamericanos
Huong et al ⁷	1999	108 (60%)		38 (28%)	
Bono et al ¹⁴²	1999	82 (75%)		11 (10%)	17 (15%)
MacGowan et al ¹⁶²	2002	23 (45%)		8 (16%)	17 (33%)
Houssiau et al ¹⁰⁴	2002	76 (84%)		6 (7%)	8 (9%)
Illei et al ¹⁷⁴	2002	61 (66%)	6 (6%)	4 (4%)	21 (23%)
Yee et al ¹⁷⁵	2003	9 (31%)		1 (3%)	1 (3%)
Williams et al ¹⁷²	2004			2 (1%)	138 (99%)
Liang et al ¹⁷¹	2004			162 (100%)	
Ginzler et al ¹¹⁰	2005	24 (17%)	28 (20%)	8 (6%)	79 (56%)
Contreras et al ¹⁷	2006	20 (9%)	100 (47%)		93 (44%)
Faurschou et al ¹⁶⁷	2006	91 (100%)			
Mok et al ¹⁷⁶	2006			212 (100%)	
Grootscholten et al ¹⁷⁷	2006	66 (76%)			
Burling et al ¹⁶¹	2007	70 (41%)		27 (16%)	
Bastian et al ¹⁷⁸	2007	45 (29%)	92 (48%)		105 (58%)

Sin embargo, un interesante estudio de Contreras et al (17) determina tres diferencias significativas entre las razas estudiadas: la raza caucasiana presenta una menor proporción de NL tipo IV respecto a las razas hispanas y afroamericanas (a pesar de que sólo el 9% de la serie era de raza caucasiana); la raza afroamericana presenta una mayor presión arterial media que el resto; y por último, la raza hispana presenta cifras de creatinina más bajas en el momento diagnóstico de la NL (tabla 52).

Tabla 52. Características clínicas y biológicas por subgrupos étnicos según Contreras et al ¹⁷

Contreras et al 2006	Caucasianos (n=20)	Hispanos (n=100)	Afroamericanos (n=93)
NL-II (%)	2 (10)	8 (8)	10 (11)
NL-III	5 (25)	12 (12)	10 (11)
NL-IV	6 (30)*	57 (57)	47 (51)
NL-V	7 (35)	23 (23)	26 (27)
Edad inicial	26±12	29±13	27±12
Hombres (%)	3 (15)	11 (11)	10 (11)
PA media (mmHg)	99±13	102±15	107±19*
HTA, n (%)	12 (60)	72 (72)	71 (76)
Proteinuria nefrótica	14 (70)	58 (58)	57 (61)
AL- Ac-Anticardiolipina	4 (20)	29 (29)	31 (33)
Creatinina	1,31±1,0	1,25±1,0*	1,66±1,3
ANA	320 (160-640)	320 (160-640)	640 (640-1280)
Anti-DNA	886±1643	859±1205	856±1398
C3	63±25	62±32	62±32
C4	14±8	12±7	15±9

*significación estadística

En este mismo estudio, los eventos renales y/o la mortalidad fueron significativamente más frecuentes en afroamericanos e hispanos que no en caucasicos (34, 20 y 10%

respectivamente; $p < 0,025$), lo que confiere a la NL en raza blanca una menor agresividad.

6.3. PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DEL LES EN EL PACIENTE CON NEFROPATÍA LÚPICA.

En nuestro estudio los pacientes con LES y NL presentaron respecto a una serie de pacientes controles con LES sin NL las siguientes diferencias:

- a) Clínica: menor proporción de fenómeno de Raynaud (8% vs 16%, $p = 0,014$).
- b) Analítica: mayor frecuencia de anemia hemolítica (7% vs 2%, $p = 0,037$).
- c) Inmunología: mayor proporción de hipocomplementemia tanto para los componentes C3 (73% vs 37%, $p < 0,0001$), como C4 (66% vs 43%, $p < 0,0001$) y CH50 (76% vs 53%, $P < 0,0001$), así como mayor proporción de niveles de A-antiDNA > 20 (92% en pacientes con LES y NL vs 84% en pacientes lúpicos sin NL; $p = 0,007$).

En este sentido destaca el estudio de Huong et al (7) con un diseño similar, donde se objetivaron las siguientes diferencias (tabla 53).

Tabla 53. Estudio de casos y controles en pacientes con LES con y sin NL.

Huong et al ⁷	LES con NL		LES sin NL		p
	N=180	(%)	N=257	(%)	
Rash malar	111	61	106	41	<0,01
Pericarditis	58	32	45	17	<0,05
HTA	46	25	14	5	<0,01
Anemia (Hb<11g/dl)	111	61	92	36	<0,01
Hipocomplementemia	135	75	127	49	<0,01

En el estudio de Huong se observan paralelismos en cuanto a la mayor proporción de hipocomplementemia, así como con la presencia de anemia hemolítica.

En otro estudio retrospectivo de casos y controles más reciente (169) de 127 pacientes (117 mujeres) comparados con 206 pacientes con LES y sin NL como grupo control seguidos durante 12 años, la edad media al diagnóstico de LES ($25,6 \pm 8,8$ años) fue

menor comparada con el grupo control ($33,7\pm 12,5$ años), con una mayor frecuencia de NL en raza negra. Ningún factor demográfico ni inmunológico se relacionó con un subtipo de NL concreto, ni con la aparición precoz de lesión renal, y no se encontraron diferencias significativas en los títulos de ANA, Anti-Ro, ni anticardiolipina.

6.4. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO RECIBIDO ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

Estudios recientes procedentes del Hopkins Lupus (179) y la cohorte LUMINA (180) sugieren que la hidroxiclороquina puede tener un efecto protector a largo plazo en las lesiones orgánicas derivadas del LES. Costedoat-Chalumeau et al (181) han observado recientemente que la existencia de concentraciones bajas de hidroxiclороquina se asocia a un mayor riesgo de exacerbación en el LES, mientras que otro estudio demuestra que los pacientes que realizan tratamiento discontinuo con hidroxiclороquina presentan un riesgo relativo de desarrollar una exacerbación grave del LES seis veces más que los pacientes que realizan tratamiento continuo con hidroxiclороquina (114). Los resultados de nuestro estudio demuestran que el tratamiento con antimaláricos previo al diagnóstico de NL disminuye por cinco el riesgo de desarrollar IRCT comparados con los pacientes que nunca han sido tratados con antimaláricos. Además se observa una menor frecuencia de creatinina elevada en el momento del diagnóstico de la NL (23% vs 11%, $p=0.05$), comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento con antimaláricos. Por otro lado encontramos una disminución significativa en el desarrollo de HTA y un incremento en la supervivencia. Estudios recientes van en el mismo sentido (tabla 54): Kasitanon et al (182) observaron que el uso de hidroxiclороquina en pacientes con NL membranosa tratados con MMF provocaba un efecto positivo sobre la remisión renal. En el estudio del Canadian Hydroxychloroquine Study Group (114) la

tasa de rebrotes renales se reducía un 74% en los pacientes que seguían tratamiento continuo con hidroxicloroquina, aunque esta diferencia no fue significativa respecto a los pacientes que seguían un tratamiento discontinuo. Además, Barber et al (168) encontraron que los pacientes con una remisión prolongada de su NL habían sido tratados más a menudo con hidroxicloroquina respecto al grupo que no fue tratado con dicho fármaco.

Según algunos estudios, los antimaláricos no solamente presentan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, si no además efectos antitrombóticos e hipolipemiantes (132,183-185).

Tabla 54. Influencia del uso de antimaláricos en la evolución de la NL

Autor y Referencia	Año	Pacientes	Influencia del uso de antimaláricos
Molad Y et al ¹⁸⁶	2002	151	Disminuye el riesgo de lesiones acumuladas
Roman MJ et al ¹⁸⁷	2003	197	Baja prevalencia de ateromatosis carotídea
Fessler BJ et al ¹⁸⁰	2005	518	Disminuye el riesgo de lesiones acumuladas
Ruiz-Iratorza et al ¹⁸⁸	2006	232	Protección frente a la trombosis. Aumento de la supervivencia
Barber et al ¹⁶⁸	2006	35*	Aumento de la tasa de remisión sostenida en la NL
Calvo-Alén et al ¹⁸⁹	2006	571	Protección frente a la osteonecrosis
Tam et al ¹³²	2000	123	Efecto positivo en el perfil lipídico
Sachet et al ¹⁸⁵	2007	30	Incrementa el clearance de las LDL
Kasatinon et al ¹⁸²	2006	29*	Aumenta la tasa de remisión completa de la NL
Ruiz-Iratorza et al ¹⁹⁰	2007	235	Protección frente a las neoplasias
Alarcón et al ¹⁹¹	2007	608	Incremento de la supervivencia
Sisó	2007	206*	Protección frente al desarrollo de IRCT Disminuye el riesgo de desarrollo de HTA Protección frente a trombosis Protección frente a infecciones Incremento en la supervivencia

*Cohorte de pacientes con NL

Ruiz-Iratorza et al (188) han demostrado recientemente que los antimaláricos pueden tener un efecto protector frente a la trombosis en pacientes con LES, resultados que nuestro estudio ha confirmado en pacientes con NL: los pacientes tratados con antimaláricos han presentado 3 veces menos eventos tromboticos que aquellos no tratados con antimaláricos. También nuestro estudio detecta que los pacientes tratados con antimaláricos presentan menos infecciones que los no tratados, diferencia significativa en el análisis multivariante. Es muy posible que el uso de antimaláricos previo al diagnóstico de la NL repercuta en una disminución de los efectos adversos

relacionados con el uso de grandes dosis acumuladas de corticoides, entre ellos, las infecciones.

6.5. ¿CÓMO SE PRESENTA LA NEFROPATÍA LÚPICA?

6.5.1. Manifestaciones clínicas.

La manifestación clínica renal predominante en nuestra serie fue la presencia de síndrome nefrótico en 132 pacientes (64%), por encima de la presencia de síndrome nefrítico en 41 pacientes (20%). La presencia de síndrome nefrótico o nefrítico se observó con mayor frecuencia en los estudios que analizan de forma selectiva la NL tipo IV (Tabla 55) o bien las formas proliferativas en conjunto. La prevalencia de síndrome nefrótico en otras series de NL oscila en un rango amplio, desde el 30 al 70%, mientras que la del síndrome nefrítico oscila entre el 17 y el 30%.

Tabla 55. Presentación clínica de la NL: síndrome nefrótico frente a síndrome nefrítico

Autor	Año	Síndrome Nefrótico	Síndrome Nefrítico
Bono et al ¹⁴²	1999	45%	25%
Mosca et al* ¹⁹²	2002	64%	-
Houssiau et al ¹⁰⁴	2002	28%	-
Williams et al ¹⁷²	2004	-	24%
Béji et al ¹⁷³	2005	48%	32%
Ginzler et al ¹¹⁰	2005	44%	-
Faurschou et al ¹⁶⁷	2006	-	17,5%
Grootscholten et al ¹⁷⁷	2006	53%	-
Mok et al* ¹⁷⁶	2006	70%	-
Sisó	2007	64%	20%

*Estudios realizados selectivamente sobre NL proliferativa

Si bien la presencia de HTA como manifestación inicial de enfermedad renal es importante para el pronóstico de la enfermedad, el criterio definitorio de HTA ha sido publicado en la literatura bajo definiciones distintas según el estudio. Un ejemplo de ello lo constituye el reciente estudio de Faurschou et al (167), en donde la prevalencia de HTA al inicio de la enfermedad renal era del 17,5%. Sin embargo, dicha HTA se definía como las cifras de PAS > 160 mmHg y/o PAD > 100 mmHg, cuando en nuestro estudio la definición de HTA es más restrictiva, consistente en la presencia de cifras

inferiores a 140 mmHg en la PAS y de 90 mmHg en la PAD, y por lo tanto, siguiendo las actuales directrices o recomendaciones internacionales para el diagnóstico de la HTA.

6.5.2. Alteraciones analíticas.

La determinación de la excreción de proteínas en orina de 24 horas continua siendo la prueba analítica básica en el diagnóstico de la NL. En nuestra serie de pacientes con NL confirmada por BR, el 96% de los pacientes presentan cifras de proteinuria superiores a 500mg/24h en el momento del inicio de la enfermedad renal, destacando una proteinuria media de 3586 mg/24 en la NL tipo IV, la más proteinúrica. Dichos resultados son similares a los aportados en otros estudios que oscilan desde los 3,2 g/24h (177) hasta los 5,2 g/24 (176). Independientemente del valor relativo que tiene cuantificar la cantidad de proteínas excretadas, existe recientemente interés por analizar cualitativamente los tipos de proteínas excretadas con el objetivo de correlacionar su presencia a un tipo u otro de subtipo histológico. Así Oates et al (195) han analizado en un reciente estudio sobre 20 pacientes los subtipos de proteínas expresadas con la finalidad de correlacionar su presencia con subtipos histológicos de NL. La glucoproteína alfa1, la alfa1-microglobulina, la alfa2-glucoproteína de zinc y la cadena ligera kappa de la IgG, fueron las proteínas más observadas, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 92% a la hora de correlacionar su presencia con un subtipo concreto de NL.

Las alteraciones en el sedimento urinario complementan el valor diagnóstico de la proteinuria de 24 horas. En nuestra serie el 77% de los casos presentaba indistintamente leucocituria o microhematuria, y por lo tanto, un sedimento urinario patológico, mientras que en 42 pacientes (20%) no se observaron alteraciones del sedimento urinario. Otros grupos (167,173,177) presentan resultados similares (71%, 75% y 78%

respectivamente). Solamente un estudio (172) presenta una prevalencia inferior, entorno al 46%.

La presencia de alteración de la función renal en el momento diagnóstico de la NL es el principal marcador analítico con carácter pronóstico. En nuestra serie, el 20% de los pacientes presentaban al diagnóstico una función renal alterada con una creatinina en plasma mayor o igual a 1,5 mg/dl. En este sentido, en la tabla 56 se muestra la proporción de pacientes cuya NL debuta con una insuficiencia renal, que puede variar desde el 14% hasta el 52%. Dicha variabilidad podría explicarse por el hecho de que numerosos estudios solamente incluyen pacientes con una NL tipo IV (176), son estudios con un elevado porcentaje de pacientes con formas proliferativas (173), o bien excluyen las formas mesangiales (subtipos I y II) (177) desplazando así los resultados. Sea como fuere, la variabilidad en la prevalencia de IR en la NL tipo IV es elevada, oscilando del 23% (192) al 56% (177).

Tabla 56. Prevalencia de insuficiencia renal en el debut de la NL

Autor	Año	Insuficiencia Renal en el debut de la NL
Huong et al ⁷	1999	18%
Bono et al ¹⁴²	1999	42%
Houssiau et al ¹⁰⁴	2002	22%
Mosca et al* ¹⁹²	2002	23%
Yee et al* ¹⁷⁵	2003	31%
Béji et al ¹⁷³	2005	52%
Mok et al* ¹⁷⁶	2006	37%
Grootscholten et al* ¹⁷⁷	2006	56%
Burling et al ¹⁶¹	2007	14%
Sisó	2007	20%

*Estudio sobre NL proliferativas

Sin embargo, y de forma similar a lo ocurrido con la HTA, existen criterios definitorios distintos según diferentes estudios sobre el concepto de insuficiencia renal o de alteración de la función renal:

- Grootscholten et al (177) considera alteración de la función renal cuando el paciente presenta un aclaramiento inferior a 70ml/min, mientras que

McLaughlin (170) la establece con aclaramientos de creatinina por debajo de 60ml/min y Bono et al (142) por debajo de 80 ml/min

- Por su lado, Houssiau et al (104) consideran una alteración de la función renal cifras de creatinina sérica iguales o superiores a 1,3mg/dl.
- En otros casos, como en el estudio de Mok et al (176), solamente se valoraron las NL tipo IV (las más proteinúricas) y se definió afectación renal como aquella en cuyo debut la creatinina fuera superior a 106 micromol/L (es decir, 1,2 mg/dl).

La prevalencia de IR es distinta según se defina la IR en los trabajos revisados, y según el subtipo histológico. En la cohorte de Béji et al (173) la insuficiencia renal se presentó en el 70,8% de los pacientes con NL tipo IV y en el 25% de los pacientes con NL-V (media del 52%). Cifras similares aportan Williams et al (172) con un 58% de IR en población afroamericana. Por el contrario, Houssiau et al (104) aportan cifras del 22% pero definiendo la IR como aquellas cifras de creatinina mayores o iguales a 1,3 mg/dl. En nuestro caso la presencia de IR inicial en la NL tipo IV fue del 33%, muy superior a cualquier otro subtipo histológico. Además cabe destacar que el debut con IR implica una mayor expresividad clínica al inicio de la NL en forma de síndrome nefrótico y/o nefrítico. La procedencia étnica y la variabilidad genética entre los pacientes de nuestro estudio y el de Houssiau (104) (de población europea), por un lado, y el de Béji (173) (población norte-africana) y Williams (172) (población afroamericana) por otro lado, podrían justificar dichas las diferencias encontradas en la presencia de IR.

6.5.3. Diagnóstico anatomopatológico de la nefropatía lúpica (Clasificación ISN/RPS 2004).

No son muchos los estudios que analizan de forma global la presencia de enfermedad renal lúpica. Además, teniendo en cuenta que tanto el pronóstico como el tratamiento de las formas proliferativas (subtipos III y IV) es claramente distinto al resto de los subtipos, podemos encontrar estudios específicos dirigidos solamente a la evolución y/o tratamiento de subtipos histológicos concretos. Asimismo, la reciente reclasificación histológica publicada en el año 2004 por la ISN/RPS ha provocado la revisión histológica de muchas muestras clasificadas bajo criterios de la OMS y por lo tanto ha supuesto la consiguiente reclasificación de las cohortes objeto de estudio. En la tabla 57 se muestra la distribución histológica según el subtipo anatomopatológico de los principales estudios sobre NL. Exceptuando el primer estudio de McLaughlin (170) en 1994, donde el subtipo predominante era el II, en el resto de estudios se aprecia la preponderancia de las formas proliferativas, que constituyen aproximadamente el 60% de las formas de enfermedad renal lúpica existentes.

Tabla 57. Distribución de los subtipos anatomopatológicos de NL según diferentes estudios

Autor	Año	%					
		NL-I	NL-II	NL-III	NL-IV	NL-V	NL-VI
McLaughlin ¹⁷⁰	1994	7	42	16	26	6	3
Neumann ¹⁶³	1995	1	10	15	54	13	6
Bono ¹⁴²	1999	0	21	25	37	17	0
Huong ⁷	1999	11	19	19	25	18	1
Williams ¹⁷²	2004	0	23	9	49	12	4
Contreras ¹⁹³	2005	0	9	13	52	26	0
Béji ¹⁷³	2005	5	5	28	46	15	1
Faurschou ¹⁶⁷	2006	0	18	11	61	10	0
Sisó	2007	4	16	24	39	15	2

Clínicamente tanto en el presente estudio como también en otras series (169,172) se observan tres características diferenciales esenciales en las formas proliferativas (y especialmente en el subtipo IV) respecto al resto de subtipos:

- a) una mayor y significativa proporción de alteración de la función renal en las formas proliferativas.
- b) mayores cifras de proteinuria, si bien el subtipo V (membranosa) no presenta prácticamente diferencias con respecto al subtipo IV.
- c) mayor expresividad clínica en las formas proliferativas con la presencia de síndrome nefrótico / nefrítico en un porcentaje elevado de pacientes (figuras 9 a 11).

Desde un punto de vista inmunológico, y de acuerdo a los resultados de otros trabajos, las formas proliferativas presentan mayor frecuencia en la positividad para los A-antiDNA e hipocomplementemia que el resto de formas histopatológicas.

6.5.4. Diagnóstico simultáneo de LES y nefropatía lúpica.

En el presente estudio el 56% de los casos de NL se detectaron en el mismo proceso diagnóstico del LES y el 88% se diagnosticó en los primeros 5 años de debut del LES. La única diferencia clínica o biológica observada entre los pacientes con diagnóstico simultáneo respecto a los pacientes con diagnóstico posterior de su NL fue una mayor presencia de síndrome nefrótico en el primer grupo (72% vs 54% respectivamente, $p=0,008$). Estos hallazgos son extrapolables a los observados en otros estudios: Huong et al (7) aportan un 63% de diagnóstico simultáneo entre la NL y el LES; Béji et al (173), un 60%; o Williams et al (172), un 75% (simultáneo y primer año). En ningún caso, un diagnóstico simultáneo o bien tardío de una NL respecto a un LES implica la predominancia de algún tipo de subtipo histológico de NL, de modo que ésta sigue una distribución similar, pese a ser tardía. En algunas series se han publicado casos de debut de NL tras 19 años desde el diagnóstico del LES (7). Un estudio (194) observa que los

pacientes que desarrollan NL más allá de los 5 años desde el diagnóstico del LES tienen un pronóstico peor, en términos de evolución a IRCT o de mortalidad, respecto a los pacientes cuya NL es simultánea al diagnóstico de LES (OR de 27,5 y $p=0,003$). Sin embargo, nuestro estudio no corrobora esta tendencia.

6.6. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA PROLIFERATIVA.

Hasta la fecha la mayoría de expertos y estudios coinciden en señalar que el tratamiento de la NL proliferativa consiste en un periodo de tratamiento intensivo (tratamiento de inducción) seguido de un periodo mayor con menor carga terapéutica (tratamiento de mantenimiento). Existen numerosos ensayos clínicos entorno al tratamiento de la NL, y numerosas opiniones sobre cuál es el tratamiento óptimo.

Lamentablemente la mayoría de estudios están repletos de problemas inherentes a la propia enfermedad: escaso número de pacientes, diversidad étnica y socioeconómica, heterogeneidad en los criterios de inclusión y especialmente en la propia definición de variables pronósticas, y periodos de seguimiento cortos.

6.6.1. Tratamiento de inducción de la remisión.

Se han ensayado multiplicidad de fármacos en las últimas tres décadas en el tratamiento de inducción de la NL (ciclosporina A, clorambucil, mercaptopurina, metotrexato, inclusive la plasmaféresis) (7). Sin embargo, los corticoides a dosis de 1mg/Kg/día son los fármacos esenciales en el tratamiento de la NL asociados a 1 g de metilprednisolona ev durante 3 días en los casos de proliferación extracapilar. Para disminuir el tiempo de utilización de dosis elevadas de corticoides se han utilizado los inmunodepresores con el objetivo de ser fármacos “ahorradores de corticoides”, por los efectos adversos asociados al uso crónico de altas dosis de glucocorticoides. Finalmente y más

recientemente han entrado en juego otros fármacos como el micofenolato o el rituximab.

Los estudios idóneos para valorar la efectividad de los tratamientos de inducción son aquellos cuyo seguimiento evolutivo no supera los dos años. Diversos ensayos clínicos (97,104,105,174,175,196-198,200,201) han sido llevados a cabo en pacientes con NL tipo IV y sus resultados y conclusiones se concentran en una reciente revisión sistemática Cochrane (89). A la hora de evaluar la eficacia o la efectividad de uno u otro tratamiento, se consideran en los ensayos clínicos diversas variables como la negativización de la proteinuria de 24 horas, la normalización de las cifras de creatinina, o incluso los resultados histológicos de una rebiopsia. Lamentablemente, los rangos límite que definen cada variable pueden ser distintos según la procedencia del estudio, hecho que dificulta la comparabilidad.

a) Azatioprina.

Ya en 1976 Ginzler et al (205) publicaron un ensayo clínico a un año de seguimiento sobre 14 pacientes que concluía que añadir CFM a la combinación de prednisona + azatioprina en la NL tipo IV no aportaba ningún beneficio respecto a ésta misma pauta de prednisona y azatioprina. Con dicho estudio se resaltaba, por un lado, el papel fundamental que tenía la azatioprina en el tratamiento de la NL, y por otro, la toxicidad ovárica que inducía el tratamiento con CFM sin que ésta aporte un mayor grado de remisión.

Posteriormente 47 pacientes con NL proliferativa o membranosa en su BR fueron tratados con una combinación de azatioprina y prednisona y seguidos durante un periodo de 12 años. La supervivencia fue del 82% a los 5 años y del 74% a los 10 años. Fallecieron 8 pacientes y 2 pacientes requirieron hemodiálisis. 5 de las 8 muertes fueron

debidas a infecciones. El mejor tratamiento propuesto en este estudio realizado hace ya 30 años fueron las dosis altas de corticoides en la fase inicial del tratamiento de remisión seguido de azatioprina con dosis decrecientes de corticoides (206).

En 1982 se publicó un estudio de Dinant et al sobre 41 pacientes con LES y NL. 13 pacientes (asignados al grupo 1) recibieron solamente prednisona, 16 recibieron CFM oral y azatioprina (1 mg/kg, asignados al grupo 2), y 12 recibieron tratamiento con CFM ev en bolus (0.5 a 1.0 g/m² de superficie corporal cada 3 meses, asignados al grupo 3). El periodo de seguimiento medio fue de 42 meses (rango 1 a 6.5 años). Se observó un deterioro de la función renal en 4/12 pacientes del Grupo 1 y en 3/27 de los grupos 2 y 3 (p = 0.114). La supervivencia a los 5 años de todos los grupos fue del 86%. La HTA, las fluctuaciones en la creatinina, los cambios en los niveles de A-antiDNA, la hipocomplementemia de C3, el incremento de la proteinuria o la hematuria sostenida, y los brotes de enfermedad extrarrenal se presentaron con más frecuencia en los pacientes del grupo 1. En definitiva, este estudio venía a reforzar la hipótesis de que los inmunodepresores, no solamente debían ser utilizados para disminuir los requerimientos de corticoides, si no para mejorar la respuesta al tratamiento y probablemente, el pronóstico (201).

La revisión Cochrane afirma que la combinación de azatioprina y corticoides no muestra diferencias significativas respecto a los corticoides solos en variables como la presencia de IRCT, las infecciones, el rebrote renal, la remisión de la proteinuria o el aclaramiento de creatinina (89).

En un reciente ensayo (177), 87 pacientes con NL tipo IV fueron randomizados en dos grupos para analizar la eficacia de dos estrategias terapéuticas distintas en el tratamiento de inducción de la NL: un primer grupo siguió tratamiento con CFM (750 mg/m², 13 bolus en 2 años) combinado con prednisona oral; un segundo grupo recibió tratamiento

con azatioprina (2mg/Kg/día en 2 años) combinada con bolus endovenosos de metilprednisolona (3 x 3 ciclos de 1000 mg) y prednisona oral. Tras un seguimiento medio de 5,7 años, se observó en el grupo de azatioprina un aumento del doble de la creatinina sérica basal respecto al grupo de CFM (RR 4.1; 95% CI: 0.8–20). Los rebotes se observaron más frecuentemente en el grupo de azatioprina (RR=8.8; 95% CI: 1.5–32).

Teniendo en cuenta especialmente los resultados existentes en la literatura, la utilización de azatioprina en el tratamiento de inducción de la NL ha quedado en desuso por la eficacia de otras alternativas.

b) Ciclofosfamida vía oral.

Desde 1971 disponemos de estudios con ciclofosfamida en los que se demostraban las ventajas del tratamiento por vía oral de éste inmunodepresor (202). En un estudio desarrollado entre 1969 y 1975, 53 pacientes con NL fueron incluidos en un ECA que comparaba prednisona, azatioprina oral con dosis bajas de prednisona, y CFM oral con dosis bajas de prednisona. Tras un seguimiento medio de 85 meses, la CFM oral fue superior a la prednisona sola en el mantenimiento de la función renal ($p = 0.03$) y en la prevención de la IRCT ($p = 0.07$). El índice de cronicidad en la biopsia renal fue una variable pronóstica en la evolución de la función renal: 3 de los 21 pacientes con un índice de cronicidad bajo y 9 de los 10 pacientes con un índice de cronicidad elevado doblaron su cifra de creatinina ($p < 0.00003$). La probabilidad de deterioro de la función renal no fue distinta entre los tratamientos ensayados (203). Posteriormente, en 1978 y con el fin de evaluar la efectividad de la CFM en el tratamiento de la NL proliferativa se diseñó un estudio prospectivo con 26 pacientes que recibieron solamente prednisona (dosis media de 40 mg/día) y 24 pacientes que recibieron una combinación de

corticoides (dosis media de 29 mg/día) y CFM (dosis media de 109 mg/día) durante 6 meses. Todos los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con prednisona. El 84% de los pacientes mejoraron tras 6 meses de seguimiento. La progresión de la enfermedad renal, y la evolución a IRCT fueron igualmente frecuentes en ambos grupos. A los 4 años de seguimiento se observó una mayor incidencia de rebrote en el grupo que solamente recibió prednisona respecto al grupo que recibió la combinación terapéutica con CFM oral ($p=0,04$) (95). Años después se publicaría un estudio realizado en 14 centros sobre 86 pacientes incluidos en el Lupus Nephritis Collaborative Study, con un seguimiento medio de 2,6 años y un subgrupo de 63 pacientes seguidos durante 3,1 años. Dichos pacientes fueron tratados con prednisona vía oral y CFM oral. Dieciocho (21%) de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal. La única variable predictora de evolución a IR fue la cifra de creatinina sérica: 2.76 ± 1.52 mg/dL en el grupo que desarrolló IR respecto a 1.85 ± 1.17 mg/dL en el grupo que no desarrolló IR ($p = 0.007$). El riesgo de desarrollar IR fue más alto para los pacientes con una creatinina superior a 1,2 mg/dl (29% versus 6.5%; $p = 0.014$). La respuesta al tratamiento, definida como la normalización en las cifras de creatinina tras el tratamiento de inducción, influyó en la evolución a IR, siendo más importante en los pacientes que no respondieron al tratamiento en las primeras 48 semanas (30% comparado con un 0%; $p = 0.015$). El estudio concluyó que aquellos pacientes con función renal normal al diagnóstico de su NL o bien con una buena respuesta al tratamiento de inducción posiblemente no requieran tratamiento a largo plazo con CFM oral (140).

De manera similar, un estudio en 86 pacientes con un seguimiento medio de 10 años y que habían participado en un ensayo clínico con dosis elevadas de prednisona o CFM

oral sola o con plasmaféresis como tratamiento de su NL grave, mostró que en el grupo de remisión la supervivencia fue del 94% a los 10 años (204).

La reciente revisión sistemática de la Cochrane Library (89) confirma las diferencias significativas a favor del uso de CFM oral y corticoides respecto al uso de solamente corticoides para disminuir las cifras de creatinina en plasma (RR 0,59; 95%; IC 0,4-0,88), para mantener dichas cifras estables y para disminuir el riesgo de rebrote renal (RR 0,30; 95%, IC 0,10-0,94). Sin embargo no existen diferencias significativas para todas las causas de mortalidad, aparición de infecciones, o remisión de la proteinuria. En nuestra opinión, y tras la revisión de los datos publicados y los resultados derivados del presente estudio concluimos que la utilización de la CFM oral ha quedado superada por otras alternativas terapéuticas tanto en términos de eficacia, como de seguridad y tolerancia (toxicidad y efectos secundarios).

c) Ciclofosfamida en bolus endovenosos.

En 1986 Austin et al (97) publicaron un estudio que evaluaba la función renal de 107 pacientes con NL durante un seguimiento medio de 7 años. Los pacientes que solamente seguían tratamiento con prednisona empezaban a presentar insuficiencia renal a partir de los 5 años de seguimiento. Por el contrario la función renal estaba más conservada en aquellos pacientes que recibieron combinaciones de diversos fármacos citotóxicos, pero solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en la combinación de CFM ev con dosis bajas de prednisona, comparado con dosis elevadas de prednisona sin CFM ($p = 0.027$). El estudio concluyó que la combinación de prednisona con CFM reducía el riesgo de desarrollo de IRCT a la vez que presentaba escasas complicaciones. Una vez bien establecidas las bases por las que el tratamiento inmunodepresor permitía, por un lado, reducir la carga terapéutica con corticoides, y por otro lado, mejorar los resultados en términos de eficacia, Boumpas et al (199) publicaron en 1992 un estudio

randomizado y controlado sobre 65 pacientes con NL proliferativa analizando si la función renal quedaba igualmente preservada ante pautas terapéuticas distintas que pretendían cambiar las dosis de CFM. Los pacientes fueron randomizados a recibir bolus mensuales de MTP durante 6 meses (25 pacientes), bolus mensuales de CFM ev durante 6 meses (20 pacientes) o bien bolus mensuales de CFM ev durante 6 meses seguidos de bolus trimestrales de CFM hasta cumplir 2 años de tratamiento (20 pacientes). Los pacientes tratados con MTP presentaban una elevada probabilidad de doblar las cifras de creatinina respecto aquellos tratados con la pauta más prolongada de CFM ev ($p < 0,04$), aunque dicho riesgo no fue distinto en los que recibieron una pauta corta respecto a una pauta larga de CFM. Sin embargo, los pacientes tratados con pautas cortas de CFM tenían un riesgo de rebrote de la enfermedad superior a los pacientes con pautas largas de CFM ($p < 0,01$).

En otro estudio no controlado de seguimiento prolongado (media de 11 años) en 82 pacientes con LES y NL tipo IV, el tratamiento combinado con corticoides y CFM demostró ser eficaz (83% con función renal preservada), sin que se observara un incremento sustancial de riesgo de efectos adversos por el uso de inmunodepresores. Entre los pacientes que finalizaron este estudio la proporción de los mismos que doblaron la creatinina sérica fue significativamente inferior en el grupo combinación (corticoides y CFM) que en el grupo que solamente recibió CFM (RR = 0.1; 95% CI: 0.0–0.8) (174).

En el año 2002 Houssiau et al (104) publican un ensayo clínico que comparaba un régimen terapéutico de CFM ev a dosis altas (6 bolus mensuales seguidos de bolus cuatrimestrales con dosis crecientes de CFM en función del recuento leucocitario), similar a la pauta NIH, con otro de CFM a dosis bajas (6 minibolus, de 500mg cada uno y quincenales). Este estudio fue diseñado con intención de tratar sobre 90 pacientes, los

cuales recibieron a continuación tratamiento con azatioprina. Tras un seguimiento medio de 41,3 meses para el grupo dosis bajas y 41 meses para el grupo dosis altas, 7 de 44 (grupo dosis bajas, 16%) y 9 de 45 de dosis altas (20%) presentaron recaída renal por ineficacia del tratamiento (objetivo primario) ($p=0,64$). Las razones del fallo del tratamiento fueron: ausencia de respuesta en 2 casos del grupo dosis bajas y en 4 casos del grupo de dosis altas, resistencia al tratamiento con corticoides en el rebrote en 2 casos de dosis bajas y en 2 del grupo de dosis altas; y doblar las cifras de creatinina en 3 pacientes de dosis altas y 3 pacientes de dosis bajas. Las características clínicas o biológicas de los 16 pacientes que presentaron recaída no fueron diferentes del resto de pacientes. No se observaron diferencias en cuanto al fallo del tratamiento en los subgrupos histológicos (III y IV).

Los objetivos secundarios (creatinina, albuminuria, proteinuria de 24h y fracción C3) mejoraron significativamente en ambos grupos durante el primer año de seguimiento ($p<0,005$) respecto a los valores pre-tratamiento, pero no se hallaron diferencias significativas en ambos grupos. Los pacientes con afectación renal al inicio presentaron respuestas similares en ambos grupos de tratamiento. A largo plazo 30 de los 42 pacientes del grupo de dosis baja (71%) y 22 de los 41 pacientes del grupo de dosis alta (54%) alcanzaron la remisión renal ($p=0,36$). 12 de los 44 pacientes del grupo dosis baja y 13 de 45 pacientes del grupo dosis alta presentaron un rebrote renal ($p=0,80$). Los autores concluyeron que ninguna de las dos alternativas terapéuticas (CFM a dosis altas o bien CFM a dosis bajas) era superior a la otra tras un seguimiento medio de 3,5 años. No se pudo evaluar la superioridad a más largo plazo.

En el estudio de Béji et al (173) el tratamiento con corticoides se aplicó a 205 pacientes (97,1%), asociado a CFM en 91 casos (CFM oral en 27 casos y CFM ev en pauta NIH en 64). En este estudio retrospectivo, las tasas de abandono o irregularidad en el

tratamiento con CFM ev fueron elevadas: así, el número medio de bolus recibido fue de sólo 5, 36 pacientes recibieron más de 6 bolus y 28 pacientes recibieron 6 bolus o menos de CFM. Éste y otros múltiples estudios que utilizan CFM ev muestran elevadas cifras de eficacia: por encima del 70% de los pacientes responden al tratamiento y/o consiguen la remisión. En nuestro estudio, fueron 138 pacientes (67%) los que alcanzaron la remisión completa de su NL. Entre los distintos regímenes terapéuticos aplicados a cada paciente con NL tipo IV, observamos que existe una mayor proporción de remisión (del 85%) en los pacientes que recibieron la pauta CFM-NIH respecto a otras pautas de inducción. También se observó una menor proporción de rebrote (del 23%) en los pacientes que recibieron pauta CFM-NIH así como una menor proporción de evolución a IRC. En términos de morbilidad y mortalidad, las pautas de CFM incompleta, CFM oral y azatioprina, son las que presentaron una mayor proporción de eventos cardiovasculares, trombosis, infecciones y muerte, a lo largo de su evolución.

Por último, un reciente estudio retrospectivo (207) realizado en Turquía tuvo como objetivo evaluar la eficacia, la toxicidad y el pronóstico de dosis bajas de CFM ev en minibolus en combinación con MTP vía oral o ev. Se analizaron 113 pacientes entre los años 1993 y 2002 con un seguimiento medio de 44.1+/-41.2 meses. Fallecieron 6 pacientes (5%) prematuramente a causa de la propia actividad de la enfermedad. Solamente el 16% de los pacientes precisaron uno o dos ciclos adicionales para mantener estable la función renal. La leucopenia apareció en el 18% de los casos. Los efectos secundarios gastrointestinales se presentaron en el 20% de los casos, las alteraciones menstruales en el 7% y la hematuria en el 6%. La HTA se presentó en 13 pacientes. Un paciente presentó un leiomioma durante el seguimiento. El estudio concluyó que el tratamiento con dosis bajas de CFM ev (500mg/m²) para inducir la remisión de la NL, junto al tratamiento con corticoides (1g de MTP ev), era una

alternativa útil para preservar la función renal sin una tasa de efectos secundarios elevada.

En la tabla 58 se exponen los resultados de los ensayos clínicos más recientes con distintas pautas de CFM en bolus.

Tabla 58. Algunos ensayos clínicos recientes con CFM ev.

ECA	Pautas	NL	Seguimiento (años)	Rebote	Doblar creatinina	IRCT	Muerte
Houssiau et al 2002	(n=46) CFM ev 8 bolus en 1 año (0,5g/m2 en dosis crecientes hasta 1,5g/m2) + AZA 2mg/kg/día x 30 meses	Tipos III, IV, Vc y Vd	3,4	22%*	2%	4%	0%
	(n=44) CFM ev 6 bolus/año dosis fija 0,5g/m2 + AZA 2mg/kg/día x 30 meses		3,4	18%*	7%	2%	4%
Yee et al 2004	(n=13) CFM ev 10mg/Kg 1 bolus cada 3 semanas (4 bolus) + CFM oral 5mg/Kg cada 4 semanas x 2 años	Tipos III y IV	3,3	-	0%	0%	15,4%
	(n=16) CFM oral 2mg/Kg/día x 3 meses + AZA 1,5mg/Kg/día + Prednisona dosis decreciente x 2 años		3,7	-	6,3%	12,5%	6,3%
Contreras et al 2004	Inducción única con CFM ev 1 bolus (0,5-1g/m2) /mes x máximo 7 meses y corticoides seguidos de 3 grupos de tratamiento de mantenimiento:	Tipos III, IV y Vb					
	(a) 0,5-1,0g/m2 CFM ev cada 3 meses		5,5	40%	10%	0%	20%
	(b) AZA 1-3 mg/kg			32%	5%	0%	0%
	(c) 0,5-3,0 g de MMF/día			15%	0%	5%	5%
Grootscholten et al 2006	(n=50) CFM ev (750 mg/m2) x 4 semanas x 6 bolus y 7 bolus cada 12 semanas	Tipos III, IV, Vc y Vd	5,5	4%	4%	0%	4%
	(n=37) AZA 2mg/Kg/día y MTP 1g x 3 días cada 2 semanas		6,3	27%	16%	3%	8%

d) Micofenolato.

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un agente inmunodepresor utilizado en el trasplante de órganos sólidos aún no aprobado para el tratamiento del LES, y ha sido estudiado en diversos ensayos clínicos (107-110,197,208), así como en dos recientes metaanálisis (209,210), cuyos resultados se exponen en la tabla 59.

Tabla 59. Metanálisis sobre el tratamiento de inducción de la NL con MMF.

Evento	Nº de ECA	n pacientes	% con MMF	% con CFM	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Remisión Completa	4	266	36	23	1,5 (1,1-2,1)	7,6 (4,2-43)
Remisión Parcial	5	306	66	54	1,2 (1,03-1,4)	8,0 (4,3-60)
Rebrote	2	102	27	34	0,8 (0,4-1,4)	-
Muerte	5	306	0,7	7,8	0,2 (0,07-0,7)	14 (8-48)
Hospitalizaciones	2	220	1,7	15	0,1 (0,04-0,5)	7,4 (4,8-16)
Infecciones	4	280	39	73	0,5 (0,4-0,7)	3,0 (2,3-4,4)
Leucopenia	3	122	1,6	25	0,1 (0,03-0,5)	4,3 (2,9-8,3)
Amenorrea	5	312	1,9	12	0,2 (0,08-0,6)	9,5 (6,2-20)
Alopecia	3	240	0	16	0,1 (0,01-0,4)	6,4 (4,4-10)
Diarreas	4	260	16	4	4,0 (1,5-10)	8,5 (5,3-21)

La eficacia del MMF en el tratamiento de inducción en la NL se ha analizado esencialmente en 4 ensayos clínicos que incluyen un total de 268 pacientes (42% asiáticos, 30% de afroamericanos) concluyendo que MMF se asociaba a una reducción del riesgo de fracaso terapéutico (RR = 0.7; 95% CI: 0.5–0.9) y una reducción del riesgo para la variable compuesta de muerte y/o IRCT (RR = 0.4; 95% CI: 0.2–0.9) comparado con CFM ev (107,110,197,208). La amenorrea se presentó más a menudo en los pacientes tratados con CFM. En el estudio de Ginzler et al (110) alcanzaron la remisión completa a las 24 semanas de tratamiento un 25% de los tratados con MMF y un 7,4% de los tratados con pauta de CFM-NIH (p=0,01). Otras variables secundarias no fueron significativas, a excepción del factor C3 del complemento, que en el grupo tratado con MMF sufrió un descenso inferior que en el grupo tratado con CFM (101,4±22 vs 87,8±35,7 mg/dl respectivamente, p=0,01).

En la actualidad se encuentra en marcha el estudio ALMS (Aspreva Lupus Management Study) que pretende demostrar la superioridad del MMF en el tratamiento de inducción frente a CFM (211). Recientemente se ha anunciado la suspensión del estudio por la aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Esta afirmación viene además apoyada por la comunicación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), cuyo comité de medicamentos para uso humano decidió incluir en la ficha técnica del micofenolato la aparición de dichos casos fatales de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este diagnóstico debe siempre ser tenido en cuenta ante la aparición de clínica neurológica en un paciente en tratamiento con este fármaco (214). Aunque los resultados con MMF son alentadores en estudios realizados a corto o medio plazo de seguimiento, y pese a existir algún estudio de coste-efectividad a favor del MMF como tratamiento de elección en la inducción de la NL (212) existe suficiente evidencia como para afirmar que el MMF no puede todavía sustituir a la combinación de CFM ev con metilprednisolona como tratamiento de primera elección para la NL grave (213).

Por el momento son necesarios un mayor número de ensayos clínicos con la incorporación de un mayor número de pacientes y variables duras como doblar cifras de creatinina sérica o evolución a IRC y/o IRCT para demostrar la existencia de alternativas superiores a la CFM, especialmente en pacientes con formas severas de enfermedad.

e) Rituximab.

Finalmente cabe mencionar la existencia de estudios no controlados, pequeños y de escaso periodo de seguimiento que sugieren que el 50% de los pacientes refractarios a CFM podrían tener una respuesta clínicamente significativa al rituximab, anticuerpo

monoclonal dirigido contra los linfocitos B (215-223). En ausencia de ensayos clínicos dirigidos específicamente a evaluar su eficacia, el rituximab solamente podría ser utilizado para aquellos pacientes con refractariedad probada al tratamiento estandar con CFM o bien al MMF.

En definitiva, recientes estudios continúan aportando evidencias sobre la eficacia de diversas estrategias terapéuticas incluyendo la forma diaria y oral, o la intermitente a dosis bajas y los bolus de CFM ev solos o en combinación con bolus de metilprednisolona ev. En este sentido, y de acuerdo a las conclusiones de la reciente revisión Cochrane y los resultados de nuestro estudio, la combinación de corticoides y CFM en ciclos ev parece la estrategia más efectiva para el tratamiento de inducción de NL, siendo la CFM el inmunodepresor más eficaz por los numerosos datos existentes en la literatura, y por los aún escasos datos de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de inducción.

6.6.2. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.

Si para el tratamiento de inducción los estudios idóneos para valorar la efectividad eran aquellos cuyo seguimiento evolutivo no superaba los dos años, en el caso del tratamiento de mantenimiento los estudios debieran ir más allá de este periodo, siendo la tasa de rebrote, la evolución a IRCT y la mortalidad, las variables más utilizadas para comparar las distintas estrategias terapéuticas. Históricamente la azatioprina ha sido uno de los fármacos más empleados para el tratamiento de mantenimiento. De hecho todavía en estudios muy recientes como en el de Mok et al (176), 155 (73%) pacientes con NL proliferativa recibieron tratamiento inmunodepresor de mantenimiento durante al menos 3 años, siendo la azatioprina el fármaco más elegido (88%) seguido del MMF (6%) y ciclosporina A (6%). Cabe reseñar que en este mismo estudio la necesidad de uso de

inmunodepresores como complemento terapéutico en el tratamiento de mantenimiento fue más frecuente en los pacientes que habían recibido CFM oral como tratamiento de inducción que en el grupo que recibió inducción con CFM ev: 87/103 (84%) vs 68/109 (62%) respectivamente, $p < 0,01$.

Por efectiva o novedosa que sea, ninguna de las estrategias terapéuticas existentes para la NL elimina la posibilidad de recaída. El índice de rebrote tras la remisión reportado en la literatura es de aproximadamente un tercio de los pacientes, cifra similar a la observada en nuestro estudio, donde globalmente aparecen un 39% de recaídas renales a lo largo de la evolución de la NL. En los últimos 12 años la incidencia anual de recaídas se situó entorno a los 5 pacientes por cada 100 pacientes y año (rango de 1 a 11 pacientes) para todos los subtipos histológicos. En el estudio de Mok et al (176) sobre pacientes con NL proliferativa, tras un seguimiento de 1873 pacientes-año, 66 presentaron rebrote renal (incidencia de 3,5/100 pacientes-año; 38% fueron rebrotes nefríticos y el 62% fueron rebrotes proteinuricos o nefróticos), mientras que en el estudio de Grootsholten (177) (también sobre pacientes con NL proliferativa), tras un seguimiento medio próximo a los 6 años, la incidencia en el rebrote osciló de 1,1/100 pacientes-año a 7,1/100 pacientes-año, dependiendo de si éstos habían recibido tratamiento con CFM ev o bien con azatioprina, respectivamente.

Aunque no todos los brotes son graves, todos ellos conducen a la cronicidad y al deterioro de la función renal por la acumulación de la lesión, y la dosis acumulada de tratamiento también implica un incremento adicional de toxicidad (224). En general, el manejo de los brotes renales moderados o graves requiere de tratamiento de inducción con agentes inmunodepresores con el objetivo de prevenir la pérdida de función renal (139,224). La tasa de rebrote está influenciada por múltiples factores dependientes tanto de factores clínicos, del tipo histológico de NL y del tratamiento recibido.

En cuanto a los factores clínicos, los pacientes que presentan en el momento del diagnóstico de la NL una tendencia a presentar una menor presión arterial sistólica y un intervalo de tiempo más prolongado entre el diagnóstico de la NL y el diagnóstico del propio LES suelen evolucionar a periodos de remisión prolongada (168).

En nuestro estudio, la tasa de recaída en la NL tipo IV fue inferior a la media, situándose en el 21%. Los pacientes tratados con pauta CFM-NIH tardaron 78 meses en recaer respecto a los menos de 40 meses para el resto de opciones terapéuticas. Además, las tasas de recaída de la CFM-NIH, asociada a otros tratamientos siguió siendo inferior respecto a alternativas como la pauta CFM maintain o la CFM oral, aunque éstas se asociaran a otros fármacos. En general, los pacientes que reciben menor número de bolus de CFM tienen más posibilidades de padecer un rebrote. En el estudio de Béji et al (173) los pacientes que recibieron más de 6 bolus de CFM presentaron 17 rebrotes/100 pacientes mientras que los que recibieron 6 o menos bolus de CFM presentaron 21 rebrotes/100 pacientes, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio de Grootsholten et al (177) los rebrotes fueron más frecuentes en el grupo tratado con azatioprina (RR: 8,8, 95% CI: 1,5-31,8) respecto al tratado con CFM, si bien en ambos grupos los rebrotes se trataron adecuadamente consiguiendo disminuir cifras de creatinina y proteinuria.

En algunos casos se han ensayado otras pautas de mantenimiento: en un reciente estudio italiano sobre 75 pacientes con NL tipo IV se diseñó una pauta de tratamiento con 3 ciclos de MTP seguidos de prednisona y ciclofosfamida oral durante un periodo de 90 días. A continuación los pacientes fueron randomizados en dos grupos: un grupo en tratamiento con ciclosporina A y otro con azatioprina durante 2 años. La variable principal fue la presencia de un rebrote renal. No se observó ninguna diferencia

significativa entre ambos grupos, situándose la tasa de rebrote entorno al 20% a los 2 años en ambos grupos de tratamiento (225).

En el año 2007 nuevamente el grupo holandés de Grootsholten et al (226) publicó un ECA comparando dos grupos de pacientes con NL proliferativa: un grupo tratado con azatioprina y MTP y otro grupo tratado con CFM ev y MTP. Los resultados histopatológicos en la evaluación postratamiento de ambos grupos mostraron que los pacientes tratados con CFM presentaban menores índices de cronicidad que los tratados con azatioprina tras 2 años de tratamiento.

Finalmente cabe mencionar el estudio norteamericano de Contreras et al (109) con 59 pacientes con NL (12 con NL tipo III, 46 con NL tipo IV y 1 con NL tipo Vb) que recibieron tratamiento de inducción consistente en 7 bolus mensuales de CFM ev y corticoides. Posteriormente los pacientes fueron randomizados en 3 grupos de tratamiento de mantenimiento de 1 a 3 años:

- 1) CFM ev cada 4 meses
- 2) Azatioprina oral (1 a 3 mg/Kg/día)
- 3) MMF (de 500 a 3000 mg/día)

Durante el tratamiento de mantenimiento 5 pacientes fallecieron (4 del grupo CFM y 1 del grupo MMF) y 5 desarrollaron IRC (3 del grupo CFM, 1 del grupo AZA y 1 del grupo MMF). A los 72 meses la tasa de supervivencia para la variable compuesta de IRC o muerte fue más elevada para el grupo MMF y el de AZA ($p=0.05$ y $p=0.009$, respectivamente). La tasa acumulada de supervivencia en los 3 grupos fue del 74% para el grupo CFM, del 80% en el grupo AZA y del 95% en el grupo MMF. Asimismo el periodo libre de rebrote renal fue superior en el grupo MMF ($p=0.02$). La incidencia de hospitalización, amenorrea, infecciones, náuseas o vómitos fue significativamente

inferior en el grupo MMF y AZA que en el grupo CFM (109). En la siguiente tabla 60 se adjuntan las tasas de rebrote de diversos estudios sobre la NL-IV. En dicha tabla se observa que los resultados de algunos estudios no establecen diferencias en las tasas de rebrote en función de los tratamientos recibidos.

Tabla 60. Tasas de rebrote renal de diversos estudios en la NL tipo IV.

Autor	Procedencia de los pacientes	n	Tratamiento de inducción	Duración Seguimiento (meses)	Rebrotos (%)
Boumpas et al ¹⁹⁹ 1992	Grecia	40	Bolus MTP mensual x 6 meses	60	22,5
			CFM bolus mensual x 6 meses		
			CFM bolus mensual x 6 meses más bolus CFM cada 4 meses x 2 años		
Sesso et al ²²⁷ 1994	Brasil	27	CFM bolus 0,5-1g/m ² mensual x 4 meses y bolus bimestral x 4 meses más	14,4	14
			Bolus de MTP mensuales durante el mismo periodo		
Gourley et al ¹⁹⁶ 1996	USA	17	MTP 1g/m ² mensual x 1 año	12	7
			CFM 0,5-1g/m ² mensual x 6 meses y cuatrimestral x 1 año		
			Combinación de las 2 anteriores		
Moroni et al ²²⁸ 1996	Italia	70	Diversos tratamientos de inducción: solamente corticoides, CFM oral y ev, Azatioprina, clorambucil, etc.	127	66
Ioannidis et al ¹³⁹ 2000	Grecia	85	CFM ev (0,75.1,0 g/m ²) mensual x 6 meses seguidos de CFM bimestral x 12 meses y CFM trimestral x 18 meses	>31	50
Mosca et al ¹⁹² 2001	Italia	91	CFM 0,5g/m ² semanal x 9 ciclos	93	54
			CFM 1g/m ² mensual x 9 ciclos		
Illei et al ¹⁷⁴ 2002	USA	73	CFM-NIH	41	40
Liang et al ¹⁷¹ 2004	China	163	CFM a dosis variables en ciclos mensuales	6 / >12	59
Ginzler et al ¹¹⁰ 2005	USA	71	MMF a dosis crecientes hasta 1g/8h	37	11
		69	CFM-NIH		11
Grootscholten et al ¹⁷⁷ 2006	Holanda	50	CFM 0,75g/m ² cada 4 semanas x 6 ciclos y 7 ciclos más cada 12 semanas	70	4
		37	Azatioprina 2mg/Kg/día + MTP		27
Mok et al ¹⁷⁶ 2006	Hong Kong	212	CFM-NIH	36	31
			CFM oral 1-2mg/Kg durante 6 a 9 meses		

En definitiva, en nuestro estudio no existe un volumen suficiente de pacientes tratados con MMF como para establecer conclusiones sólidas, pero como recomendación final y

en virtud de los datos existentes en la literatura, podemos afirmar que el MMF constituye el tratamiento de primera elección en el mantenimiento de la NL proliferativa, asociado a dosis bajas de corticoides.

6.7. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA TIPO V.

La forma membranosa de la NL representa aproximadamente el 20% de la enfermedad renal en el LES. La historia natural de dicha NL sugiere una baja progresión a IRCT (<10%) pero una tasa elevada y significativa de comorbilidad. Los pacientes con NL-tipo V son generalmente tratados con corticoides, inicialmente a dosis de 1mg/Kg/día, y reciben adicionalmente tratamiento con antagonistas de la angiotensina para disminuir la proteinuria, junto con modificaciones del estilo de vida y el tratamiento adecuado para disminuir el riesgo cardiovascular. En nuestra serie los pacientes que alcanzaron la remisión completa fueron un 63%, cifras similares a las de otros estudios (tabla 61), mientras que la tasa de rebrote fue del 37%

Tabla 61. Estudios para el tratamiento de la NL Membranosa (NL-V).

Autor y año	Tratamiento	N° de pacientes	Duración Seguimiento (meses)	Remisión Completa	Remisión Parcial	Rebote
Hu et al ²²⁹ 2003	Ciclosporina + prednisona	24	16±8,4	52%	43%	33%
Moroni et al ²³⁰ 1998	Clorambucil+metil prednisolona alternados cada mes durante 6 meses	11	83±59	63%	36%	9%
	Metilprednisolona durante 6 meses	8		37%	12%	87%
Mok et al ²³¹ 2004	Azatioprina+prednisona x 12 meses. Tto de mantenimiento indefinido con dosis bajas de azatioprina y prednisona	38	90±59	67%	22%	19% tras una media de 90 meses. 13% empeoró la función renal
Chan et al ²³² 1999	Inducción con CFM oral x 6 meses + prednisolona. Mantenimiento con azatioprina	20	73,5±48,9	55%	35%	40% tras media de 47 meses
Spetie et al ²³³ 2004	Micofenolato (6 meses)+prednisona + control agresivo de la PA con IECAs y del perfil lipídico con estatinas	13	16±8	69%	15%	NE

6.8. EFECTOS ADVERSOS ATRIBUIBLES AL TRATAMIENTO.

La cifra total de efectos adversos acumulados en nuestro estudio es del 57%, similar al 62% ya reportado por Bono et al (142). Los corticoides incrementan la pérdida de masa ósea, la presencia de osteoporosis, y las fracturas osteoporóticas (234). La densidad mineral ósea es inversamente proporcional a la actividad de la enfermedad o a los índices de lesión de la enfermedad (235,236). Un estudio comparaba pacientes con LES, AR y controles sanos, observando un decremento en la densidad mineral ósea en pacientes con LES respecto a controles sanos pero similar a pacientes con AR (237).

Las cifras de osteopenia en cuello femoral en pacientes con LES fue del 41%, del 22% en controles sanos y del 44% en pacientes con AR, y la cifra de osteoporosis corticoidea alcanzó el 7%. La necrosis avascular también es un evento mórbido frecuente en pacientes con LES que afecta del 5 al 13% de pacientes (238-244), especialmente aquellos que reciben tratamiento con corticoides y citotóxicos y aquellos con artritis (245). En nuestro estudio, la presencia de necrosis avascular se objetivó en un 4,3% de los casos. En un estudio retrospectivo del U.S. Renal Data System, el factor de riesgo más importante para la realización de artroplastia de cadera en pacientes en programa de diálisis fue la presencia de IRCT secundaria a NL, siendo la necrosis avascular la indicación más común (68%) (33).

En el caso de la CFM, aunque la administración a dosis altas de forma intermitente (tratamiento en ciclos) ha reducido significativamente su toxicidad, el fallo de la función ovárica y las infecciones continúan siendo un problema importante. El fallo de la función ovárica tras el tratamiento con CFM es dosis-dependiente (OR 1,48 por cada 100mg/kg; $p=0,01$) y edad-dependiente (OR 1,07 por año, $p=0,001$), y mucho más frecuente cuando se utiliza CFM por vía oral (176). En un estudio clínico no randomizado (246), el uso de acetato de leuprolide depot, un análogo sintético del GnRH, disminuyó de manera significativa las cifras de fallo gonadal (30% vs 5%) en mujeres jóvenes con un LES grave tratado con CFM (N= 20 en ambos grupos).

En cuanto a las infecciones asociadas al tratamiento, en nuestra cohorte el 29% de los pacientes presentaron alguna infección durante su seguimiento. Prevalencias similares se reportan en otras cohortes: Houssiau et al (104,105) un 30%, Liang et al (171) un 32%, y Mok et al (176) un 37% (infecciones que requirieron hospitalización e infecciones por herpes zoster). En todos los casos, la infección por herpes zoster, las infecciones del tracto urinario, y las neumonías, son, por éste orden, las infecciones más

frecuentes asociadas al uso de CFM. Las infecciones por herpes zoster suelen producirse en los primeros 6 meses de tratamiento, y su infección aparece a menudo relacionada con el tratamiento de inducción con azatioprina (177). En el estudio de Liang et al (171), la presencia de infecciones es directamente proporcional al incremento en las dosis de CFM, con un rango del 24% para los pacientes que recibían dosis bajas de CFM, hasta un 44% para los pacientes sometidos a dosis elevadas de CFM (p=0,002). En el reciente ensayo clínico de Ginzler et al (110) entre CFM (pauta NIH) vs MMF, se reportaron como efectos adversos más frecuentes para el MMF los de origen gastrointestinal. Las infecciones piógenas fueron más frecuentes en el grupo en tratamiento con CFM que en el grupo MMF (RR 0,36, p=0,030) mientras que las diarreas fueron más frecuentes en el grupo MMF que en el CFM (21% vs 3%) aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística.

Otro apartado muy relevante en la toxicidad de la CFM lo constituyen las alteraciones hematológicas. Si bien en nuestro estudio las citopenias relacionadas con el uso de CFM alcanzan una prevalencia del 10% de todos los casos con NL, en otros estudios las cifras van del 6 al 13% (104,176). En el caso de Ginzler et al (110) llegan al 30%, si bien en este estudio se analizaban conjuntamente casos de NL proliferativa y membranosa, descartándose la NL mensangial. Asimismo las alteraciones hematológicas, las irregularidades menstruales y las infecciones menores fueron más frecuentes en el grupo tratado con CFM, sin alcanzar significación estadística (tabla 62).

Tabla 62. Desarrollo de infecciones a lo largo del seguimiento en diversos estudios

%	Houssiau ¹⁰⁴ 2002	Liang ¹⁷¹ 2004	Ginzler ¹¹⁰ 2005	Mok ¹⁷⁶ 2006	Sisó 2007
Herpes Zoster	8	14	4	18	3
ITU	8	12	6	-	6
Neumonía	8	23	3	-	4
Septicemia	-	4	0,6	-	4
Meningitis	-	4	-	-	0,5
Citopenias	13	-	30	6	10

6.9. FACTORES PRONÓSTICO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA.

6.9.1. Factores pronóstico en la inducción de la remisión.

En nuestro estudio se confirman 3 variables que influyen en la inducción de la remisión:

1. Perfil inmunológico pre-tratamiento: títulos superiores de A-antiDNA implican menor posibilidad de remisión.
2. Subtipo histológico: la NL membranosa es el subtipo que menos remite.
3. Tratamiento de inducción elegido.

En un reciente estudio (176) los factores predictores independientes asociados a respuesta o remisión completa fueron el índice de cronicidad histológico (RR 0,67, p=0,001) y la dosis acumulada de CFM por cada 100mg/Kg de peso (RR 2,17, p<0,01) (tabla 63):

Mok et al ¹⁷⁶ 2006	Univariado		Multivariado	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
Mujeres	1,45 (0,61-3,45)	0,41	1,68 (0,51-5,60)	0,40
Edad de la PBR	0,997 (0,97-1,02)	0,83	1,03 (0,99-1,06)	0,19
Duración del LES	0,997 (0,99-1,0)	0,26	1,00 (0,99-1,01)	0,85
Índice Cronicidad	0,81 (0,69-0,95)	0,009	0,67 (0,53-0,86)	0,001
Anti-dsDNA positivo	2,19 (0,91-5,28)	0,08	2,01 (0,65-6,29)	0,23
C3 disminuido	1,76 (0,68-4,55)	0,24	3,58 (0,86-14,8)	0,08
Proteinuria g/24h	0,91 (0,84-0,98)	0,01	0,98 (0,88-1,00)	0,65
Sdme nefrótico	0,52 (0,28-0,99)	0,05	0,95 (0,35-2,57)	0,91
HTA (PA >140/90)	0,42 (0,23-0,76)	0,004	0,54 (0,24-1,23)	0,14
Creatinina sérica, micromol/L	0,99 (0,98-0,996)	0,002	0,99 (0,98-1,00)	0,1
Clearance de creatinina ml/min	1,01 (1,00-1,02)	0,01	0,99 (0,98-1,01)	0,48
CFM oral vs CFM ev	2,25 (1,27-3,98)	0,006	1,39 (0,60-3,21)	0,44
Dosis acumulada de CFM (por 100mg/Kg)	1,73 (1,30-2,30)	<0,001	2,17 (1,43-3,31)	<0,001

En un estudio llevado a cabo en China (171) se han relacionado otras variables con la recuperación de la función renal. Tras el ajuste estadístico, el género masculino, la duración de la disfunción renal, la atrofia renal, la presencia anemia y los niveles elevados de fosfato se asociaron significativamente con un mal pronóstico de la función renal; por el contrario, el tratamiento con CFM ev a dosis elevadas (>1g/m2/mensual) tiene un efecto protector sobre la recuperación de la función renal.

6.9.2. Factores pronóstico para el mantenimiento de la remisión.

Los factores al diagnóstico de la NL que se relacionaron con el mantenimiento de la remisión en nuestros pacientes fueron los siguientes:

1. Edad al diagnóstico de la NL: los pacientes en los que se diagnostica la NL por encima de los 30 años presentaron una menor tasa de recaída.
2. Función renal: más recaída en los pacientes que se presentan con IR.
3. Hipocomplementemia y cifras elevadas de A-AntiDNA.

La presencia de cifras de creatinina sérica normales en el diagnóstico se correlaciona con una mayor probabilidad de entrar en remisión (73,105,140,174,248,249). Los datos del Lupus Nephritis Collaborative Study (n = 86 pacientes) mostraron que de los 27 pacientes con creatinina persistentemente elevada a los 6 meses, 8 (30%) acabaron en insuficiencia renal al finalizar el estudio, comparado con ninguno de los 14 pacientes que normalizaron las cifras de creatinina (140). Asimismo, los datos de los 85 pacientes del Euro-Lupus Nephritis Trial (pacientes seguidos durante un periodo medio de 73 meses) indicaban que la disminución de las cifras de creatinina respecto a las basales tras 6 meses desde el tratamiento de inducción se asociaba a una mejor evolución (105). Otro factor pronóstico observado en diversos estudios es la proteinuria de 24 horas: su reducción se correlaciona con la mejora en la respuesta al tratamiento de la NL (8,140,174,250). En el mismo ensayo del Euro-Lupus Nephritis Trial, la reducción de la proteinuria de 24 horas por debajo de 1g/24h a los 6 meses tenía un valor predictivo positivo del 87% para un pronóstico favorable (>5 años, definido como una creatinina sérica normal en el último control) (105).

En relación al tratamiento, la probabilidad de desarrollar un brote es significativamente superior y puede ocurrir de forma más temprana en los pacientes con respuesta parcial respecto a los pacientes con respuesta completa (p=0,02) (174).

En análisis univariados, los cambios en los títulos de A-antiDNA (174,196,250) y concentraciones de C3 (196,250) se correlacionan con la aparición de rebrote renal y con la evolución. Concentraciones bajas de C4 (<11 mg/dL) en el momento de la respuesta, se han asociado a un incremento en el riesgo de rebotes renales (likelihood ratio¹⁴, 95% CI: 4.7-43) pero no se asocian al desarrollo de IRCT (174,251). Sin embargo, todos los estudios referenciados anteriormente no fueron específicamente diseñados para evaluar la eficacia de dichos parámetros en la valoración de la respuesta al tratamiento de la NL. Hasta el momento no existen ensayos clínicos que evalúen los posibles beneficios de diversas estrategias de monitorización. En este sentido, los resultados del presente trabajo no difieren de los reportados en la literatura: la disminución de los factores C3 y C4 del complemento y la presencia de A-antiDNA a títulos superiores a 20 han demostrado ser predictores estadísticamente significativos de una mayor facilidad a presentar rebrote o recaída renal.

Otro estudio italiano publicado en el 2002 (192), demostró el valor pronóstico de la edad en el momento diagnóstico de la NL en la supervivencia: <30 años vs >30 años. A una edad más joven se asociaba un incremento del riesgo ($p<0,01$). Las variables asociadas a una mala evolución renal fueron: los niveles de creatinina en el momento del diagnóstico de la NL ($p<0,01$), el componente de cronicidad de la histología renal ($p<0,001$) y la presencia de cariorrexis ($p=0,02$). Por otro lado, la presencia de rebotes nefríticos ($p<0,001$; OR 9,16) y el número total de rebotes (tanto nefríticos como nefróticos, $p<0,001$) también se correlacionaron significativamente con una mala evolución. La mala evolución renal también se correlacionó con la presencia de rebotes proteinúricos “precoces”, es decir, aquellos rebotes producidos en los primeros 18 meses después de la BR ($p<0,01$). A los 10 años, la probabilidad de no-doblar la creatinina sérica fue del 50% frente al 84% en pacientes que habían tenido rebotes en

los primeros 5 años respecto a los que no los tuvieron. A los 15 años, esas probabilidades eran del 33% versus 84%, para los mismos grupos.

Las actuales recomendaciones de expertos (213) establecen que la BR, el sedimento de orina, la proteinuria y la función renal pueden ser marcadores independientes que utilizados e interpretados de forma conjunta constituyen las principales variables de respuesta clínica al tratamiento. Dichas recomendaciones son congruentes con los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, esas mismas recomendaciones establecen que los niveles de anticuerpos anti-DNA o la fracción C3 del complemento tienen una capacidad limitada para predecir la respuesta al tratamiento. Los resultados de nuestras investigaciones apuestan por una mayor valoración de éstos dos parámetros en el momento del diagnóstico de la NL precisamente como marcadores pronóstico para la aparición de rebrotes renales, y por lo tanto, para la respuesta al tratamiento de mantenimiento.

6.10. UTILIDAD DE LA REBIOPSIA RENAL.

En nuestro estudio se realizaron un total de 101 rebiopsias, lo que supone una tasa de rebiopsia del 37%. En el estudio de Huong et al (7) se realizaron 102 nuevas BR con una tasa de rebiopsia del 27%, y en el de Béji et al (173) se realizaron 82 rebiopsias con una tasa del 31%. Sin embargo dicha tasa es variable en función del subtipo histológico: así, la tasa de rebiopsia para la NL tipo IV es superior al 50%. La rebiopsia ha demostrado en la práctica clínica su utilidad en tres principales aspectos:

- 1) la evaluación exacta de la repercusión histológica después de recibir tratamiento de inducción con inmunodepresores (índice lesiones activas/crónicas).
- 2) la posibilidad de modificar la pauta terapéutica a seguir en función de los resultados de la 2ª biopsia.

3) por último, la identificación de un determinado subgrupo de pacientes que presentan resultados histopatológicos “paradójicos” o no esperados.

El valor predictivo de una segunda BR (por ejemplo, para evaluar la respuesta al tratamiento de inducción) fue analizada en un estudio prospectivo (64) y en algunos estudios retrospectivos (70,85,249,252,253). Algunos hallazgos patológicos como el índice de cronicidad, los depósitos mesangiales y/o endoteliales, la presencia de necrosis fibrinoide, cariorrexis, o semilunas, la presencia de inmunocomplejos, la inflamación intersticial, o la glomeruloesclerosis, son determinantes asociados a la respuesta clínica y al pronóstico de la NL. En un estudio retrospectivo de 71 pacientes con LES que fueron sometidos a una BR inicial y una segunda BR sistemática a los 6 meses del tratamiento de inducción, ésta predecía la recidiva renal (HR = 1.38), la duplicación de los valores de creatinina sérica (HR = 1.84), y la IRCT (HR = 1.65) (252). Pese al hecho de que la BR debe considerarse una prueba diagnóstica invasiva, la escasa incidencia de complicaciones observada en nuestra serie (del 2%) y los importantes beneficios en el manejo terapéutico a corto y largo plazo tras una reevaluación histológica nos llevan a recomendar su realización sistemática en cualquier paciente con NL proliferativa tras el tratamiento de inducción. En el estudio de Alba et al (169), la rebiopsia demostró ser útil para introducir cambios en la estrategia terapéutica: de los 29 pacientes rebiopsiados, 20 (69%) cambiaron el tratamiento hacia tratamientos más agresivos u otras alternativas a la inmunodepresión mientras que 9 pacientes no precisaron cambios en su tratamiento inmunodepresor pese a que en 2 de los 9, se introdujo tratamiento con warfarina por enfermedad vascular renal.

En nuestro estudio se realizaron 24 BR (24%) para evaluar la respuesta al tratamiento de inducción, observándose en 18 de éstas una transformación histológica a otro subtipo histológico distinto del inicial. De las 18 transformaciones, 16 evolucionaban a un

subtipo menos agresivo, siendo la transformación más frecuente la regresión de la NL tipo IV a una tipo II en 12 casos (lo que supone un 66% de las transformaciones histológicas en la evaluación postratamiento). Precisamente con la finalidad de evaluar la respuesta terapéutica, en 5 de los centros participantes del estudio de Houssiau et al (105) el comité ético aprobó la práctica de una segunda BR, obteniéndola en 20 pacientes en los que tras un seguimiento de 27 meses se pudo observar una disminución estadísticamente significativa en los índices de actividad.

En nuestro estudio, 77 BR (76%) fueron realizadas con motivo de una recaída o rebrote de la NL. Sesenta y una BR (79%) presentaron una NL activa: en 32 BR (41%) con progresión del subtipo histológico inicial, y en 29 BR (38%) con el mismo tipo histológico, pero con un mayor índice de actividad. La transformación histológica observada con mayor frecuencia fue la progresión hacia formas proliferativas desde cualquier otra forma histológica. Éstos son resultados similares a la serie de Béji et al (173), estudio donde también se realizaron rebiopsias solamente en aquellos pacientes que presentaron rebrote de su NL: el 50% de los casos se transformaron a otro subtipo distinto al inicial, siendo la transformación más frecuente el paso de NL tipo III a tipo IV (el 50% de las transformaciones). En otro estudio (169) se observó la misma tendencia: de los 29 pacientes rebiopsiados, 23 pacientes presentaron transformación histológica siendo el cambio más frecuente el paso de NL tipo III a tipo IV. DE forma anecdótica, en el estudio de Huong et al (7), la transformación histológica más común fue la de tipo I a cualquier otro tipo histológico. El 23% de las transformaciones fueron de formas focales a formas difusas de NL, y un 15% fueron de formas difusas a formas esclerosantes crónicas.

6.11. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.

6.11.1. Desarrollo de insuficiencia renal crónica.

En nuestra serie, 64 pacientes (31%) desarrollaron IRC (dos determinaciones consecutivas con creatinina mayor o igual a 1,5mg/dl) a lo largo de su evolución. Son resultados superponibles a los existentes: 35% en la serie de Béji et al (173), 23% en la serie de Contreras et al (17), o un 28% en la serie de Mosca et al (192). En nuestro estudio el aumento de la creatinina sérica en el momento diagnóstico de la NL demostró ser la variable más significativa para el desarrollo de IRC (39% en IRC vs 11% en los que no desarrollaron IRC, $p < 0,0001$). Asimismo los pacientes con IRC presentaron una menor tasa de remisión (54% vs 73%, $p = 0,015$) y una mayor proporción de recaídas renales (46% vs 19%, $P < 0,0001$). En el estudio de Béji et al (173), la edad menor de 24 años ($p < 0,001$), la presencia de HTA ($p = 0,01$), el síndrome nefrótico ($p < 0,001$) y la insuficiencia renal en el debut ($p < 0,001$) se asociaron a un empeoramiento de la función renal en el análisis univariante. En otro reciente estudio de Alba et al (169), el análisis multivariado concluía que los pacientes con alteraciones del perfil inmunológico (títulos elevados de A-antiDNA, anti-Sm y anticoagulante lúpico), y que eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de la NL, tienen mayor riesgo de presentar lesión renal.

6.11.2. Desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal.

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de la NL, un cierto número de pacientes progresa a IRCT y requiere tratamiento con diálisis o trasplante renal. Además su incidencia va en aumento: los casos de IRCT atribuibles a la NL incluidos en el US Renal Data System pasaron de ser de 1,16 casos por millón de personas-año en 1982 a 3,08 casos por millón de personas-año en 1995 (130). El aumento de la incidencia de IRCT de causa lúpica podría atribuirse a dos factores: por un lado, la mejora en la

supervivencia con la llegada de más pacientes a estadios más tardíos de su enfermedad gracias a la mejor eficacia de las nuevas estrategias terapéuticas, y por otro lado, el incremento en las cifras de trasplante renal en los pacientes lúpicos, un hecho prácticamente contraindicado en los años 70 y 80.

En la tabla 64 se muestran en porcentaje las cifras de evolución a IRCT de diversos estudios en función del periodo de seguimiento

Tabla 64. Evolución a IRCT de diversos estudios

Autor	Año	Seguimiento medio (meses)	Evolución a IRCT (%)
Neumann et al ¹⁶³	1995	ne	26
Bono et al ¹⁴²	1999	186	16,4
Huong et al ⁷	1999	93	7,8
Li et al ¹⁶⁰	2002	ne	7
Courtney et al ¹⁹⁴	2002	ne	19
Mosca et al ¹⁹²	2002	93	14
Illei et al ¹⁷⁴	2002	117	18
Yee et al ¹⁷⁵	2003	45	12,5
Houssiau et al ¹⁰⁵	2004	73	5
Béji et al ¹⁷³	2005	103	14,7
Faurschou et al ¹⁶⁷	2006	74	14
Mok et al ¹⁷⁶	2006	108	8,5
Sisó et al	2007	209	8,7

En nuestro estudio 18 pacientes (8,7%) presentaron una evolución a IRCT, uno de los porcentajes más bajos aún siendo el estudio con el mayor de los seguimientos (17 años).

Las variables que demostraron influir en la evolución a IRCT fueron:

1. La edad al diagnóstico del LES y de la NL: los pacientes con IRCT eran más jóvenes que el resto, tanto en el momento del diagnóstico del LES (23 vs 29,5 años respectivamente, $p=0,035$) como en el momento del diagnóstico de la NL (24,5 vs 31,4 años respectivamente, $p=0,019$).
2. El género: Los hombres presentaron mayor predisposición a evolucionar a IRCT ($p=0,024$).
3. El tratamiento con antimaláricos previo al diagnóstico de la NL: fue un factor protector de evolución a IRCT ($p=0,029$).
4. La alteración de la función renal en el debut de la NL: el 56% de los pacientes que acabaron en IRCT debutaron con cifras elevadas de creatinina al diagnóstico

de la NL, frente a sólo el 16% de los pacientes que no desarrollaron IRCT (p<0,0001).

Todos los pacientes con IRCT del presente estudio realizaron diálisis, con un periodo de permanencia medio en tratamiento sustitutivo de 61 meses (rango 1 a 280 meses). De los 18 pacientes, 15 (83%) realizaron tratamiento con hemodiálisis y 3 (17%) diálisis peritoneal. Dicha proporción es variable en otros estudios como los de Huong et al (7) (86% recibieron hemodiálisis y 14% recibió diálisis peritoneal) y de Béji et al (173) (100% recibió hemodiálisis mientras que un 37% recibió además diálisis peritoneal).

Como se ha mencionado anteriormente en el análisis univariado del estudio de Illei et al (174) una creatinina > 2,0 mg/dl, un rebrote nefrítico grave, y los índices de actividad y cronicidad elevados se asociaban de manera consistente con la aparición de IRCT (tabla 65).

Tabla 65. Estudio de Illei et al que muestra las variables que influyen en la aparición de IRCT.

Variable	p	Likelihood ratio	IC (95%)
Rebrote renal	<0,0001	11,82	3,48-40,12
Creatinina >2,0 mg/dl	0,0007	10,75	2,73-42,2
No alcanzan RC	0,002	7,01	2,02-24,2
Índice de Cronicidad	0,005	1,51	1,13-2,02
Índice de Actividad	0,023	1,20	1,02-1,40
Proteinuria > 0,5g/24h	0,041	5,59	1,07-29,27
Hematocrito < 33%	0,014	4,64	1,36-15,91
Algún rebrote	0,024	10,62	1,26-82,86

También en el análisis multivariado de otro reciente estudio danés de Faurschou et al (167), solamente 4 variables demostraron ser predictores independientes de desarrollo, en este caso, de IRCT (tabla 66):

Tabla 66. Predictores independientes de desarrollo de IRCT según Faurschou et al.

Variable	Hazard Ratio	Intervalo de confianza	p
Duración de la NL previa a la BR > 6 meses	9,3	1,8-47	0,006
Creatinina > o igual a 140micromoles/l*	5,6	1,3-22,7	0,016
NL tipo IV	8,9	1,2-62,7	0,028
Atrofia tubular en la biopsia	3,1	1,3-6,9	0,007

*Para obtener creatinina en mg/dl, dividir por 88,4

En nuestra serie se practicaron 13 trasplantes renales en un total de 10 pacientes de la cohorte (5%). 3 pacientes (30%) presentaron un rechazo agudo por lo que precisaron de un segundo trasplante renal. En el estudio de Huong (7), se realizaron 4 trasplantes renales, con una tasa de rechazo agudo del 25%, y registrándose 2 muertes, una por SAF catastrófico y otra por IAM. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos ha sido profundamente estudiada y relacionada con la viabilidad del injerto. Se asocia a un incremento en el riesgo de eventos trombóticos, pérdida del injerto y mal pronóstico del trasplante (157,254-257). En un estudio retrospectivo de 33 adultos con NL que habían recibido 35 riñones y fueron seguidos durante un periodo medio de 91 meses, 6 de 7 pacientes (86%) con antifosfolipídicos positivos vs 3/17 (18%) con antifosfolipídicos negativos experimentaron un evento trombótico ($p = 0.015$).

Un metaanálisis de estudios epidemiológicos retrospectivos realizados incluso antes de 1995 indicaba que tanto la diálisis (258,259) como el trasplante (130,145,154,156,254,260-262) en el LES ofrecían cifras de seguimiento y supervivencia del paciente y del injerto comparables a los pacientes no-diabéticos o los pacientes sin LES. Solo en un estudio retrospectivo realizado en China sobre 26 pacientes con LES e IRCT que habían iniciado diálisis, las cifras de supervivencia fueron peores que en pacientes con IRCT sin LES (73 y 38% vs. 95 y 88%, a los 5 y 10 años, respectivamente) (263).

No existen evidencias en estudios específicos dirigidos al LES sobre la superioridad de alguna de las dos opciones terapéuticas (trasplante o diálisis). Sin embargo, dos estudios retrospectivos que incluyen una larga serie de pacientes con IRCT, han demostrado la superioridad del trasplante renal por encima de la diálisis en términos de supervivencia (riesgo relativo 0.19-0.32 a los 12-18 meses postrasplante) (264,265). Existe también un estudio retrospectivo en pacientes con LES e IRCT que muestra una incidencia más

importante y significativa de la actividad del lupus tras la diálisis pero no tras el trasplante renal (266). Tanto diálisis como trasplante renal son dos tratamientos efectivos para la IRCT en el LES (213), y aunque existan estudios que pretendan establecer la superioridad de uno respecto a otro tratamiento, dichas comparaciones carecen, a nuestro juicio, de sentido, ya que pretenden comparar un tratamiento sustitutivo (hemodiálisis) con otro tratamiento que pretende ser definitivo (trasplante).

6.12. DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

En la población general, la HTA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular, mientras que la dislipemia lo es para la enfermedad coronaria. En nuestro estudio la prevalencia de FRCV es elevada. Ciento siete pacientes (52%) desarrollaron al menos un factor de riesgo cardiovascular tras un tiempo medio de seguimiento de 131 meses: 93 (45%) HTA, 32 (16%) hipercolesterolemia y 11 (5,3%) DM2. Resultados similares se han observado en otros estudios (267), en donde pacientes con LES con una edad media de 36 años, la HTA se observó en 24/55 (44%) pacientes con NL, comparados con solamente 4/45 (9%) pacientes sin NL (79). La presencia de HTA en otras cohortes oscila del 38% (192) al 49% (171). Debe destacarse que en nuestro estudio los pacientes con HTA presentaban un incremento significativo en las cifras de creatinina respecto a los normotensos (27% vs. 14% respectivamente, $p=0,03$), y además, la proporción de recaídas renales de la NL se observaba con más frecuencia en los hipertensos (37% vs 20%, $p=0,018$).

La dislipemia también es más frecuente en pacientes con LES (267-270) y con NL (79). Existen menos datos acerca de la incidencia de diabetes mellitus, con solamente un estudio de casos y controles que demostraba un incremento de la prevalencia en

pacientes con LES, si bien la prevalencia del grupo control fue muy baja (5% vs. 1%) (269). En nuestra serie, la prevalencia es muy similar a estos resultados (5,3%).

Por consiguiente, si la prevalencia de FRCV es más frecuente en los pacientes con LES y NL respecto a los pacientes sin NL, la enfermedad cardiovascular y la ateromatosis constituyen lógicamente una causa de morbimortalidad común en diversas cohortes. El análisis del Swedish Hospital Discharge Register durante el periodo 1964-1995 concluyó que los pacientes con LES presentaban un incremento en el riesgo de muerte por coronariopatía o por AVC (271). Dicho riesgo era más importante en el subgrupo de pacientes más jóvenes (20-39 años). En nuestro estudio, 19 pacientes (9,2%) presentaron un AVC. Los pacientes con AVC debutaron con su NL más tardíamente que el resto (36,7 vs 30,7 años, $p=0,048$) y una positividad inferior respecto al resto de la cohorte para los A-antiDNA, sin objetivarse diferencias en la presencia de Anticoagulante lúpico o A-Antifosfolipídicos. Otros estudios también han demostrado que los pacientes con LES tienen un riesgo más elevado de padecer un IAM respecto a la población sana (272-274), y parece que dicho riesgo no puede ser explicado por la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (275,276). En el conocido estudio de Houssiau sobre 89 pacientes, 3 de ellos (3,3%) presentaron una cardiopatía isquémica tras tan solo 41 meses de seguimiento (104). La ateromatosis definida como la calcificación de la arteria coronaria o la presencia de una placa carotídea de tamaño significativo, es más frecuente en pacientes con LES que en sujetos sanos (31% vs. 9%, en pacientes con una edad media de 40 años, RR = 4.7, 95% CI: 1.7–12.6), y se correlaciona con la presencia de mayor actividad de la enfermedad o con los indicadores de lesión (267,268). En el presente estudio 12 pacientes (5,8%) presentaron un IAM o un angor. Dichos pacientes presentaron una edad media al diagnóstico de LES muy tardía (41,5 años vs 28,2 años, $p<0,0001$), así como también en

el diagnóstico de su NL (43,1 años vs 30,5 años, $p=0,001$). La edad constituye uno de los factores más importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el paciente con LES. El último y más reciente estudio (277) se realizó sobre 1087 pacientes con LES seguidos desde 1970 hasta el 2004, de los que 118 (11%) presentaron a lo largo de su evolución algún evento cardiovascular: 24 (2,2%) IAM, 76 (7,2%) angina de pecho, 6 (0,7%) un AVC o un TIA, 22 (2%) enfermedad vascular periférica y 3 (0,3%) una muerte súbita. De los 118 pacientes con un evento cardiovascular, 94 (80%) presentaban NL, respecto a un 67% en un grupo control de pacientes con LES sin NL ($p=0,03$)

6.13. DESARROLLO DE NEOPLASIAS.

Algunos estudios prospectivos y retrospectivos indican un aumento de la prevalencia y de la mortalidad en pacientes con LES frente a determinadas neoplasias respecto a la población general. Este hecho se ha observado para el linfoma no-Hodgkin en 3 estudios prospectivos (278-280) y 3 estudios retrospectivos (281-284) que muestran una variabilidad del riesgo relativo que se sitúa entre 1,5 y 44. Otras neoplasias que se han mostrado como más frecuentes en pacientes con LES son la neoplasia de pulmón (279,281,283-285), el linfoma de Hodgkin (286), los sarcomas de partes blandas (280), el hepatocarcinoma (281,284), la neoplasia vulvar y/o vaginal (284), el cáncer de cérvix (278), de mama (285,287,288), de próstata (279), y el cáncer de piel (283,289), si bien la fuerza de dicha asociación es más débil. De los estudios que hayan analizado la incidencia de neoplasias en pacientes con NL, la frecuencia observada oscila del 1,1% al 7,7%. En nuestro estudio 5 pacientes (2,4%) presentaron una neoplasia a lo largo de su evolución: colon, hepática, mama, endometrio y medular falleciendo dos de los 5 casos por dicho motivo.

En la tabla 67 se muestran los resultados respecto a los pacientes con NL y neoplasia procedentes de diversos estudios. Cabe destacar que solo un paciente de los 26 reportados (4%) desarrolló una neoplasia de vejiga, la más estrechamente relacionada con el uso de ciclofosfamida.

Tabla 67. NL y desarrollo de neoplasias

Autor y año	Casos (n y % respecto a la cohorte)	Neoplasia	Tasa de fallecidos
Bono et al ¹⁴² 1999	6 (5,4%)	3 linfomas no-Hodgkin. Otros 3 no reportados	3/6 (50%)
Houssiau et al ¹⁰⁴ 2002	1 (1,1%)	Mama	1/1 (100%)
MacGowan et al ¹⁶² 2002	2 (2,6%)	No reportado	2/2 (100%)
Yee et al ¹⁷⁵ 2003	1 (7,7%)	Pulmón	1/1 (100%)
Grootscholten et al ¹⁷⁷ 2006	1 (2,7%)	Linfoma no-Hodgkin	1/1 (100%)
Mok et al ¹⁷⁶ 2006	10 (4,7%)	8 neoplasias de cervix uterino, una neoplasia vulvar y una de vejiga urinaria	No reportado
Sisó 2007	5 (2,4%)	Colon, Hepática, Mama, Endometrio, Linfoma no Hodgkin	2/5 (40%)

Un estudio multicéntrico e internacional con una cohorte de 9.547 con LES y con un seguimiento medio de 8 años confirmó el incremento del riesgo de cáncer (de todos los tipos), pero especialmente para el linfoma no-Hodgkin, el cáncer de pulmón y el hepatocarcinoma (281). En dos estudios (278,280) la relación entre la terapia citotóxica y el riesgo de desarrollar neoplasia no quedaba suficientemente aclarada.

Otros datos nos revelan la influencia de los antimaláricos en el desarrollo de neoplasias. En un reciente ensayo clínico, Sotelo et al (290) demostraban que añadir cloroquina a tratamientos convencionales con cirugía, radioterapia o quimioterapia mejora la supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme. Por su lado, Ruiz-Irastorza et al (190) demuestran una prevalencia de neoplasia del 13% en pacientes nunca tratados con antimaláricos, y del 1,3% en aquellos que recibieron tratamiento con antimaláricos. Curiosamente, ninguno de nuestros pacientes con NL tratados con antimaláricos desarrolló una neoplasia, mientras que 5 (2,4%) de los no tratados sí la desarrollaron.

6.14. MORTALIDAD.

En el presente estudio se registraron un total de 20 defunciones (9,7%), con una edad media en el momento de la muerte de $46,50 \pm 4,13$ años tras un seguimiento medio de $154,60 \pm 23,66$ meses. La causa más frecuente de muerte fue la propia IRCT en 9 de 20 casos (45%), seguida de las causas infecciosas en 4 pacientes, diátesis hemorrágica en 2 pacientes, neoplasia en 2 pacientes y causa no establecida en 3 pacientes. En la siguiente tabla 68 se muestran datos procedentes de diversos estudios que aportan cifras de mortalidad y seguimiento así como las causas de muerte reportadas.

Autor y año	Mortalidad	Seguimiento (meses)	Causas de mortalidad (% respecto al total de muertes)				
			ECV*	IRCT	Cáncer	Incierta	Infecciones
McLaughlin ¹⁷⁰ 1994	28 (23%)	56	50%	-	-	11%	39%
Bono ¹⁴² 1999	40 (36%)	186	22,5%	-	7,5%	27,5%	37,5%
Mosca ¹⁹² 2002	4 (4,4%)	56	25%	-	-	25%	50%
Yee ¹⁷⁵ 2003	3 (10,3%)	72	-	-	33%	33%	33%
Houssiau ¹⁰⁵ 2004	3 (3,5%)	53	-	-	33%	-	67%
Béji ¹⁷³ 2005	28 (13,3%)		-	33,3%	-	27,9%	38,3%
Mok ¹⁷⁶ 2006	14 (6,6%)		29%	-	-	-	43%
Contreras ¹⁷ 2006	5 (2,4%)	37	-	-	-	-	-
Fausrchou ¹⁶⁷ 2006	7 (7,7%)		-	100%	-	-	-
Sisó -2007	20 (9,7%)	154	-	45%	10%	15%	20%

*ECV=Enfermedad Cardiovascular

6.14.1. Supervivencia.

En la tabla 69 se muestran datos comparativos de supervivencia a 5, 10 y 15 años de seguimiento en función del estudio.

Tabla 69. Datos comparativos de estudios de supervivencia de la NL.

Autor	Año	Lugar	Nº de pacientes	% Supervivencia		
				5 años	10 años	15 años
Estes ²⁹¹	1971	New York, USA	53	79	NE	NE
Morel-Maroger ⁶⁹	1976	París, Francia	62	75	NE	NE
Cameron ²⁹²	1979	Londres, UK	71	76	57	NE
Wallace ²⁹³	1950-59	Los Angeles, USA	230	81	65	NE
Wallace ²⁹³	1960-69	Los Angeles, USA	230	76	60	NE
Wallace ²⁹³	1970-80	Los Angeles, USA	230	86	76	NE
Appel ²⁹⁴	1987	New York, USA	56	NE	74	NE
Schwartz ²⁹⁵	1987	Chicago, USA	127	67	NE	NE
Esdaile ¹⁰²	1993	Montreal, Canada	87	84	72	NE
Abu-Shakra ²⁹⁶	1995	Toronto, Canada	330	94	88	NE
Neuman ¹⁶³	1995	Los Angeles, USA	150	97	92	NE
Huong ⁷	1999	París, Francia	180	95	89	76
Bono ¹⁴²	1999	Londres, UK	110	NE	83	NE
Béji ¹⁷³	2005	Túnez	211	82	78	73
Mok ¹⁷⁶	2006	Hong Kong	212	88,7	82,8	70,7
Sisó	2007	España	206	96	94	91

Por otro lado, en la tabla 70 se muestran los resultados comparativos de supervivencia en función de los subtipos histopatológicos.

Tabla 70. Comparativa de supervivencia de la NL en función del subtipo histológico

Autor	Nº de pacientes	% supervivencia	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
Estes ²⁹¹ 1971	53	5 años	-	-	17	10	-
		10 años	-	-	-	-	-
Appel ²⁹⁴ 1987	56	5 años	-	-	-	-	-
		10 años	-	83	34	56	45
Schwartz ²⁹⁵ 1987	127	5 años	-	-	82	53	-
		10 años	-	-	-	-	-
McLaughlin ¹⁷⁰ 1994	123	5 años	86	94	72	73	50
		10 años	-	83	72	63	-
Huong ⁷ 1999	180	5 años	-	100	97	92	90
		10 años	-	100	97	70	77
Béji ¹⁷³ 2005	211	5 años	-	100	87	74	91
		10 años	-	-	-	-	-

De las tablas 69 y 70 destaca que en el estudio de Bono et al (142) la supervivencia a los 25 años de la NL tipo IV que se situó entorno al 70%, mientras que las supervivencias de los tipos II, III y V a los 25 años se situaron entre el 40 y 50%. Por otro lado, en el estudio de Huong et al (7), al comparar a los pacientes en patrones histológicos proliferativos (tipos III y IV) respecto a patrones mesangiales y membranoso, se observó una diferencia en la supervivencia a los 10 años significativa: 78% en las proliferativas respecto al 97% en el resto ($p < 0,01$).

En nuestro estudio, tras un seguimiento medio de 13 años, solamente uno de los 56 pacientes con NL murió, en comparación con las 19 defunciones del grupo de 150 pacientes restantes que no recibió tratamiento con antimaláricos. Cabe añadir que la supervivencia media en nuestro estudio alcanza el 80% a los 20 años de seguimiento y el 75% a los 30 años de seguimiento. Un reciente estudio de Alarcón et al (191) demostró que la hidroxicloroquina presentaba un importante efecto protector en

términos de supervivencia. Ruiz-Irastorza (190) también ha demostrado que la mayoría de muertes de su cohorte se producen en pacientes que nunca habían recibido antes antimaláricos. Dicha propiedad de los antimaláricos puede ser atribuida a su efecto preventivo sobre los rebotes renales y sobre la prevención en lesiones de cronicidad (114,165,180,297).

6.14.2. Factores pronóstico de mortalidad.

Dado que la mayoría de estudios engloban el desarrollo de IRC y la mortalidad en el análisis de los factores pronóstico de mortalidad, presentamos como predictores más importantes de morbilidad y mortalidad en nuestro estudio las siguientes variables (tabla 71):

Tabla 71. Predictores de mortalidad y morbilidad renal

Variables	IRC	IRCT	Muerte
Sexo masculino		p=0,024	p=0,013
Mayor edad media al diagnóstico NL		p=0,019	
Evolución previa del LES		p=0,01	
Tratamiento con antimaláricos		p=0,044	p=0,03
Creatinina >1,5mg/dl	p<0,001	p<0,001	p=0,034
Proteinuria > 500mg/24h		p=0,0005	
NL tipo IV			p=0,042

*ECV: Eventos Cardiovasculares

De la tabla concluimos:

1. El principal factor predictor estadísticamente significativo para la IRC fue la creatinina > 1,5 mg/dl en el diagnóstico de la NL.
2. Para la IRCT las variables predisponentes significativas fueron el sexo masculino, la mayor edad media al diagnóstico de la NL, el mayor periodo entre el diagnóstico de LES y de NL, el el hecho de no haber recibido tratamiento previo con antimaláricos, una creatinina > 1,5 mg/dl y una proteinuria en dos ocasiones superior a 500mg/24horas.

3. Las variables que predisponen a la muerte son el sexo masculino, el hecho de no haber recibido tratamiento previo con antimaláricos, la creatinina superior a 1,5mg/dl y el subtipo histológico proliferativo difuso (tipo IV).

En nuestro estudio los pacientes fallecidos presentaron las siguientes variables pronósticas significativas de mortalidad:

1. Menor frecuencia de tratamientos previos al diagnóstico de NL con antimaláricos (5% vs 30%, $p=0,017$).
2. Incremento más importante de cifras de creatinina (40% vs 18%, $p=0,034$).
3. Mayor frecuencia de tratamiento con CFM oral respecto a los supervivientes (20% vs 6%, $p=0,044$).

Existen otras dos variables que muestran una tendencia clara en los pacientes fallecidos, si bien éstas, a diferencia de las anteriores, no fueron estadísticamente significativas:

1. El tratamiento con bolus de CFM redundó en una disminución de la mortalidad: el 10% de los pacientes fallecidos recibió tratamiento con CFM ev mientras que en el grupo de supervivientes lo recibieron el 30%.
2. Las formas histológicas proliferativas son las que concentran la mayor tasa de mortalidad: 12% en la NL tipo III y 11% en la tipo IV.

Ya en 1994 McLaughlin et al (170) estimaron que la variable con mayor significación pronóstica para la mortalidad en el momento del diagnóstico de la NL era la función renal, definida como la disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 50% (RR 8,5; $p<0,001$) o bien por una cifra de creatinina sérica superior a los 120 micromoles/L (RR 4,7; $p<0,001$). Otras variables que demostraron ser pronósticas de mortalidad en el momento diagnóstico fueron la presencia de alteraciones en el sedimento urinario (RR 4,0; $p=0,003$) y la presencia de infecciones (RR 4,4; $p=0,02$).

Posteriormente en 1999 Huong et al (7) también reportaban que un aumento de la creatinina por encima de 135 micromoles/L era el mejor predictor de mal pronóstico: a los 15 años de seguimiento la supervivencia fue del 37% para aquellos con creatinina superior a 135, y del 80% para los que tenían cifras inferiores. Huong también observó como factores pronóstico diferencias étnicas en los pacientes de origen francés metropolitano (mayoritariamente caucasianos): éstos tenían mejor supervivencia a los 15 años (85%) respecto a los de otras procedencias étnicas ($p < 0,01$). La presencia de HTA al inicio de la NL también fue factor pronóstico a los 15 años de seguimiento: supervivencia del 46% en los pacientes con HTA y del 80% sin HTA ($p < 0,02$). En su estudio no se observó influencia en la supervivencia para otras variables como edad al diagnóstico del LES, género o presencia de síndrome nefrótico.

En el estudio de Houssiau et al (105) los pacientes fueron clasificados entre aquellos que tenían buen pronóstico ($n=67$; 79%) o mal pronóstico ($n=18$; 21%) renal, diferenciación basada en los valores séricos de creatinina. Las características clínicas, biológicas y patológicas no fueron distintas entre los grupos de buen pronóstico y mal pronóstico.

En el análisis multivariado, solamente la disminución de la creatinina a los 6 meses y una proteinuria menor de 1g/24h a los 6 meses fueron predictores de buena evolución renal.

Un importante estudio norteamericano de Contreras et al (193) determina las variables que predicen precisamente la evolución a IRCT, doblar la cifra de creatinina y la mortalidad. En la tabla 72 se adjuntan sus resultados.

Tabla 72. Pacientes con NL con eventos (= doblar la cifra de creatinina sérica, IRCT o muerte) vs sin eventos (ninguna de las características citadas anteriormente).

Variables	Todos (n=213)	Sin evento (n=159)	Creatinina doblada ó IRCT ó Muerte (n=54)	p
NL-I	0	0	0	<0,025
NL-II	20 (9%)	19 (12%)	1 (2%)	
NL-III	27 (13%)	19 (12%)	8 (15%)	
NL-IV	110 (52%)	75 (47%)	35 (65%)	
NL-V	56 (26%)	46 (29%)	10 (18%)	
Índice Actividad	6±5	5±5	7±5	<0,05
Índice Cronicidad	2±2	2±2	4±3	<0,025
Edad	28±13	28±12	26±14	ns
Hispanicos	100 (47%)	80 (50%)	20 (37%)	<0,05
Afroamericanos	93 (44%)	61 (38%)	32 (59%)	
Caucasianos	20 (9%)	18 (11%)	2 (4%)	
Varones	24 (11%)	15 (9%)	9 (17%)	ns
Latencia	28±42	29±43	23±41	ns
PA media	103±17	102±14	111±21	<0,025
HTA	155 (70%)	115 (72%)	40 (74%)	ns
Proteinuria	129 (61%)	89 (56%)	40 (74%)	<0,025
AL y/o A-Cardiolipina	64 (30%)	50 (31%)	14 (26%)	ns
Creatinina (mg/dl)	1,4±1,1	1,3±1,0	1,9±1,3	<0,025
Hematocrito (%)	31±6	31±5	29±6	<0,025
ANA	640	640	640	ns
A-DNA	860±1317	950±1455	618±804	ns
C3	62±32	65±33	54±26	<0,025
C4	13±8	14±8	12±8	ns
Meses seguimiento	37±24	40±24	29±20	<0,025

Para cualquiera de las tres evoluciones (muerte, IRCT, o doblar cifra de creatinina) este estudio establece que el subtipo histológico (eminentemente proliferativo) es un predictor de mala evolución. Asimismo, los índices de actividad y cronicidad anatomopatológicos, la procedencia étnica (peor pronóstico en los afroamericanos), la mayor presión arterial media, la mayor proteinuria, la mayor cifra de creatinina plasmática, el menor hematocrito, las menores cifras del factor C3 del complemento y el menor periodo de seguimiento son variables de mala evolución. En el modelo multivariado del mismo estudio, la cifra de creatinina, la presión arterial media, y el índice de cronicidad, se asociaron como factores predictores independientes de mala evolución.

En otro estudio realizado recientemente en Hong Kong en población asiática (176), nuevamente se considera el evento compuesto de doblar la cifra de creatinina en plasma,

IRCT, y muerte, como variables asociadas de mal pronóstico. En la tabla 73 se muestran los resultados de dicho estudio tanto en el análisis univariado como multivariado.

Tabla 73. Variables asociadas a mal pronóstico renal (Mok et al ¹⁷⁶)

	Univariado		Multivariado	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Duración del LES	1,01 (1,00-1,01)	0,02	1,00 (0,99-1,01)	0,79
Índice Cronicidad	1,29 (1,12-1,48)	0,001	1,03 (0,78-1,35)	0,85
C3 disminuido	2,32 (1,07-5,04)	0,03	0,88 (0,18-4,32)	0,88
Proteinuria g/24h	1,16 (1,1-1,22)	<0,001	1,04 (0,93-1,16)	0,53
HTA que requiere tratamiento	4,50 (2,10-9,63)	<0,001	2,59 (0,94-7,14)	0,07
Creatinina sérica, micromol/L	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,00 (0,996-1,01)	0,49
Clearance de creatinina ml/min	0,94 (0,95-0,98)	<0,001	0,98 (0,96-1,01)	0,22
Albumina sérica g/L	0,90 (0,86-0,94)	<0,001	0,95 (0,85-1,06)	0,37
Síndrome nefrótico	4,88 (2,16-11,0)	<0,001	1,58 (0,23-10,7)	0,64
Fallo de la RC con CFM	6,67 (3,00-14,8)	<0,001	4,45 (1,25-15,9)	0,02
Dosis acumulada de CFM (por 100mg/Kg)	0,73 (0,55-0,98)	0,03	1,13 (0,80-1,60)	0,5
Mantenimiento de la inmunodepresión < 3 años	3,49 (1,74-7,00)	<0,001	4,62 (1,35-15,8)	0,02

La ausencia de tratamiento inmunodepresor de mantenimiento, y no conseguir la remisión completa (RC) con el tratamiento con CFM, fueron los 2 factores de riesgo independientes de mal pronóstico.

Son numerosos los estudios que utilizan variables pronósticas mixtas, es decir, variables que incluyen la mortalidad, doblar la cifra de creatinina, y la evolución a IRC e IRCT, como una única variable. Por dicho motivo es difícil establecer comparaciones entre variables de estudios diferentes, variables que no permiten ser disociadas para analizar por separado IRC, IRCT o mortalidad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

I) PRESENTACIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

1. Aproximadamente uno de cada tres pacientes con LES presenta afección renal glomerular atribuible al LES (NL) demostrada histopatológicamente.
2. Dos de cada 3 pacientes con NL presentan una glomerulonefritis proliferativa (tipos III y IV).
3. La NL se diagnostica a una edad media de 31 años. En el 90% de los casos, el diagnóstico se realiza en el transcurso de los primeros 5 años tras el diagnóstico de LES.
4. En un 20% de los casos el paciente con NL presenta insuficiencia renal (creatinina mayor o igual a 1,5mg/dL).
5. Los pacientes con LES y NL presentan una mayor frecuencia de anemia hemolítica autoinmune, hipocomplementemia y A-antiDNA>20 respecto a los pacientes lúpicos sin NL.

II) TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

1. El tratamiento de inducción consiguió la remisión completa de la NL en dos tercios de los pacientes de la cohorte. La tasa de remisión difiere ampliamente según el tipo histológico (83% en las formas mesangiales, 32% en la forma membranosa).
2. En los pacientes en remisión se observó un rebrote renal en un 39% de los casos, situándose la incidencia anual de rebrote renal entorno al 5%.
3. La pauta terapéutica más utilizada para inducir la remisión de la NL proliferativa difusa fue la CFM-NIH. Es también la que ha demostrado un mejor resultado en

- el porcentaje de inducción de la remisión, en el mantenimiento de la remisión a largo plazo, en el rebrote, y en unas menores cifras de evolución a IRC e IRCT.
4. Los efectos adversos asociados al tratamiento de la NL, ya sea por toxicidad o por infecciones, se producen en el 57% de los casos. Las alteraciones hematológicas (citopenias), la osteoporosis y las infecciones del tracto urinario fueron las complicaciones más frecuentes.
 5. Los principales factores predictores de fracaso terapéutico en el tratamiento de inducción fueron la presencia de A-antiDNA a títulos >20UI y la presencia de una NL proliferativa.
 6. Los principales factores predictores de rebrote o recaída renal fueron una edad temprana en el momento del diagnóstico de la NL, la elevación al diagnóstico de las cifras de creatinina, la hipocomplementemia y la presencia de niveles elevados de A-antiDNA.

III) EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA.

1. El 37% de los pacientes con NL fueron rebiopsiados, bien para evaluar la respuesta al tratamiento de inducción, bien por presentar un nuevo rebrote renal. De los pacientes rebiopsiados por recaída, el 46% evolucionaron a un subtipo histológico de peor pronóstico (generalmente del subtipo II al IV) mientras un 41% presentaban el mismo tipo histológico pero con un mayor índice de cronicidad.
2. El 80% de los pacientes que son seguidos durante 10 años mantienen una función renal normal, aunque dicho porcentaje desciende al 55% en aquellos pacientes seguidos durante más de 20 años.

3. Uno de cada 3 pacientes con NL desarrolló una IRC tras un periodo medio de seguimiento de 15 años. Los pacientes que desarrollaron IRC presentan una menor proporción de hipocomplementemia, una menor proporción de remisión y una mayor proporción de recaídas renales.
4. Un 9% de los pacientes desarrollaron una IRCT y un 5% recibió trasplante renal. Los principales factores pronóstico asociados al desarrollo de IRCT fueron el sexo masculino, un mayor periodo de seguimiento, y un diagnóstico a edades más tempranas de la NL.

IV) MORBILIDAD Y MORTALIDAD.

1. Un 52% de los pacientes desarrolló algún FRCV, siendo la HTA la más frecuente (45% de todos los casos). En cambio, tan solo un 5% desarrolló diabetes mellitus.
2. Un 9% de los pacientes con NL desarrolló un AVC y un 6% cardiopatía isquémica. El principal factor pronóstico asociado a la aparición de enfermedad cardiovascular fue el diagnóstico de la NL a edades más tardías.
3. Un 24% de los pacientes con NL desarrollaron algún proceso infeccioso durante la evolución, siendo los focos más frecuentes el urinario, el digestivo y el respiratorio.
4. El tratamiento con antipalúdicos previo al diagnóstico de NL se asoció con una disminución en el desarrollo de HTA y una menor evolución a IRCT. También se asoció a una menor proporción de infecciones, eventos trombóticos, y una menor tasa de mortalidad.
5. La supervivencia general de la cohorte a los 10 años de seguimiento fue del 92%, del 80% a los 20 años y del 72% en los pacientes seguidos durante más de

30 años. La causa más frecuente de muerte fue la propia enfermedad renal, siendo las formas histológicas de tipo proliferativo las que concentran la mayor tasa de mortalidad.

6. El aumento de la creatinina en el momento del diagnóstico de la NL debe considerarse el principal factor predictivo de morbimortalidad en el paciente con NL, al asociarse a una mayor probabilidad de desarrollar IRC, IRCT, HTA, y a una disminución significativa de la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries J et al- The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-2.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and Mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
4. Wallace DJ, Lyon I. Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:305-313.
5. Hargraves M, Richmond H, Morton R. Presentations of two bone marrow components, the tart cell nad the LE cell. *Mayo Clinic Proc.* 1948; 27: 25-28.
6. Holamn HR, Kunkel HG. Affinity between the LE factor and cell nuclei acid nucleoprotein. *Science* 1957; 126: 162-163.
7. Huong D, Papo T, Beaufiles H, Wechrslar B, Bletry O, Baumelou A et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 148-66.
8. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Leung W et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheum* 2004 (50): 2559-2568.
9. Churg J, Sobin LH. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease. Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
10. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases, 2nd Ed. New York, Igaky-Shoin, 1995.
11. Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
12. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 551-558.
13. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black womwn. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1035.
14. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-680.

15. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus* 2007; 16(1):28-34.
16. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I et al. GLADEL investigators. The GLADEL Multinational latin american prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine* 2004; 83(1): 1-17.
17. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, Nahar N, de la Cuesta C et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 1846-1851.
18. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilà LM, Reveille JD, Grupo LUMINA. A Multiethnic, multicenter cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007 (57); 4: 576-584.
19. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112:726-9.
20. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV. Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring. *J Rheumatol* 2005; 32: 1053-7.
21. Mecklenbrauker I, Saijo K, Zheng NY, Leitges M, Tarakhovsky A. Protein kinase CA controls self-antigen-induced B-cell tolerance. *Nature* 2002 (416): 860-865.
22. Stuart L, Hughes J. Apoptosis and autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2002 (17): 697-700.
23. Berden JH. Lupus Nephritis. *Kidney Int* 1997 (52): 538-558.
24. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998 (199): 265-285.
25. Lea J. Lupus nephritis in African Americans. *Am J Med Sci* 2002 (323): 85-89.
26. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998 (279): 1052-1054.
27. Pillsbury DM. Lupus erythematosus (erythematoses) and ovarian function: observations on possible relationship with report of 6 cases. *Ann Intern Med* 1944; 21: 1022-28.
28. Van Griensven M, Bergijk EC, Baelde JJ, De Heer E, Bruijn JA. Differential effects of sex hormones on autoantibody production and proteinuria in chronic graft-versus-host disease-induced experimental lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:254-60.
29. Wen C, Li LS. Blood levels of sex hormone in lupus nephritis and their relationship to lupus activity. *Chin Med (Engl)*. 1993; 106:49-52
30. McMurray RW. Prolactin in murine systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10:742-747.

31. Miranda JM, Prieto RE; Paniagua R. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998; 7: 387-391
32. Mongey AB, Hess EV. Drug an environmental effects on the induction of autoimmunity. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 652-7.
33. US Renal Data System. USRDS 2003 annual report: atlas of end-renal disease in the United States. Bethesda, MD, NIH NIDDK; 2003.
34. Freedman BI, Wilson CH, Spray BJ, Tuttle AB, Olorenshaw IM, Kammer GM: Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 729-32.
35. Oates JC, Gilkeson GS. Mediators of injury in lupus nephritis. *Curr Op Rheumatol* 2002; 14:498-503
36. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002 (13): 42-52.
37. Marshall S, Dressler R, D'Agati V. Membranous lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated segmental necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997 (29): 119-124.
38. Cervera R, Viñas O, Ramos M, Font J, García M, Sisó A et al. Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Annals Rheum Dis* 2003; 62: 431-434.
39. Arrizabalaga P. Moléculas de adhesión y glomerulonefritis. Orientación hacia nuevas estrategias terapéuticas. *Med Clin* 2002; 199 (4): 145-8.
40. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Int* 1997: 1469-75
41. Bullard DC, King PD, Hicks MJ, Dupon B, Beaudet AL, Elkon KB. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency protects MRL/MpJ-FAS mice from early lethality. *J Immunol* 1997;159:2058-67
42. Peutz-Kootstra CJ, de Heer E, Hoedemaeker PJ, Abrass CK, Brujin JA. Lupus nephritis: lessons from experimental animal models. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 244-60.
43. Tesar V, Masek Z, Rychlik I, Merta M, Bartunkova J, Stejskalova A. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1662-7.
44. Kewalramani R, Singh AK. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis: recent insights. *Curr Op Nephrol Hypertension* 2002; 11: 273-277.
45. Foster MH. T cells and B cells in lupus nephritis. *Seminars in Nephrology* 2007; 27(1): 47-58.
46. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JPA. The FcγRIIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int* 2003; 63:1475-82.

47. Parsa A, Lowett DH, Peden EA, Zhu Lx, Seldin MF, Criswell LA. Renin-angiotensin system gene polymorphism predict the progression to renal insufficiency among Asians with lupus nephritis. *Genes Immun.* 2005; 6:217-24.
48. Rovin BH, Lu L, Zhang XL. A novel interleukin-8 polymorphism is associated with severe systemic lupus erythematosus nephritis. *Kidney Int* 2002; 62: 261-5.
49. Wang AYM, Poon P, Lai FM, Yu L, Choi PCL, Lui SF et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients. *Kidney Int* 2001; 59:1520-8.
50. Lee YH, Kim HJ, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with development of lupus nephritis. *Lupus* 2004; 13: 188-91.
51. Sesin C, Yin X, Buyon JP, Clancy R. In vivo and in vitro evidence that shedding of endothelial protein C receptors (EPCR) contributes to the pathogenesis of SLE. *Arthritis Rheum* 2004; 50: S647.
52. Miyake K, Nakashima H, Akahoshi M, Inoue Y, Nagano S, Tanaka Y, et al. Genetically determined interferon γ production influences the histological phenotype of lupus nephritis. *Rheumatology* 2002; 41: 518-24.
53. Cho ML, Chen PJP, SeoYI, Hwang SY, Kim WU, Min DJ et al. Association of homozygous deletion of the Humhv3005 and the VH3-30.3 genes with renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 400-5.
54. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11: 152-60.
55. Villarreal J, Crosdale D, Ollier W, Hajeer A, Thomson W, Ordi J, et al. Mannose binding lectin and Fc γ RIIa (CD32) polymorphism in Spanish systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* 2001; 40:1009-12
56. Forton AC, Petri MA, Goldman D, Sullivan KE. An osteopontin (SPP1) polymorphism associated with systemic lupus erythematosus. *Hum Mutat.* 2002; 19: 459-63.
57. Aguilar F, Núñez-Roldán A, Torres B, Wichmann I, Sánchez-Román J, González-Escribano MF. Chemokine receptor CCR2/CCR5 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1770-4.
58. Verma J, Arora V, Marwaha V, Kumar A, Das N. Association of leukocyte CR1 gene transcription with the disease severity and renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:273-9.
59. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988 (34): 333-345.
60. Schwartz MM. The pathology of Lupus Nephritis. *Seminars in Nephrology* 2007; 27 (1): 22-34.
61. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.

62. Pollack VE, Pirani C, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964 (63): 537-550.
63. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NJ, Gallo GR, Mc Cluskey RT. The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970 (73): 929-942.
64. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977 (62): 12-30.
65. Mc Cluskey RT. Lupus Nephritis. In: *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*, edited by Sommers SC, East Norwalk CT, Appleton-Century-Crofts, 1975, pp435-450.
66. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978 (75): 371-410.
67. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984 (25): 689-695.
68. Pirani CL, Pollack VE, Schwartz FD. The reproducibility of semiquantitative analysis of renal histology. *Nephron* 1964 (1): 230-237.
69. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, Godin M, Verroust P, Kourilsky O, et al. The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976 (6): 79-118.
70. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Mandet C, Bariety J. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001;59:304-316.
71. Kashgarian M. Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int.* 1994; 45: 928-938.
72. Bruign JA. The glomerular basement membrane in lupus nephritis. *Microscopy Res Tech* 1994; 28: 178-192.
73. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;59:2156-63.
74. Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM. Severe lupus nephritis: importance of re-evaluating the histologic classification and the approach to patient care. *J Nephrol.* 2001; 14:223-227.
75. Herrera GA. The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol.* 1999; 23:63-77.
76. Johnson RJ. The glomerular response to injury: progression or resolution? *Kidney Int.* 1994; 45: 1769-1782.
77. Suzuki N, Harada T, Mizushima Y, Sakane T. Possible pathogenic role of cationic anti DNA autoantibodies in the development of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1993; 151: 1128-1136.

78. Asherson RA, Kant KS. Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol* 1993; 20: 1268-1272.
79. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García M, Torras A, Sisó A et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM* 2001; 94: 19-26
80. Rankin ECC, Nield GH, Isenberg DA. Deterioration of renal function in patients with lupus. *Ann Rheum Dis* 1994;53:67-71.
81. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 330: 1871-1878.
82. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 940-950.
83. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *QJM* 1989; 72: 779-833.
84. Bajaj S, Albert L, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett DC, Ritchie S. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000 Dec;27(12):2822-6.
85. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 135-141.
86. Esdaile JM. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 1994; 16: 337-355.
87. Nossent HC, Henzen-Longmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: *Arthritis Rheum* 1990; 33: 970-977.
88. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Guías clínicas 2006. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: MRA ediciones, 3ª ed. 2006. ISBN: 84-933481-7-1.
89. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub2.
90. Gourley MF. Systemic lupus erythematosus. Disease management. *Springer Semin Immunopathol* 1994; 16: 281-294.
91. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-242.
92. Bertoni M, Brugnolo F, Bertoni E, Salvadori M, Romagnani S, Emmi L. Long-term efficacy of high dose intravenous methylprednisolone pulses in active lupus nephritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 82-86.
93. Innes PM, Schutting J, Sauslone WR, Stark SP, Klippel JH. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1000-1006.

94. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29:193-199.
95. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978; 299: 1151-1155.
96. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950
97. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Ie Riche G, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
98. Austin HA, Boumpas DT. Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 527-535.
99. Steinberg AD, Gourley MF. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1812-1815.
100. Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ, Austin III HA. Management of lupus nephritis. *Kidney Int.* 1996; 49 (suppl 53): S88-92.
101. Lehman TJ. Modern treatment of childhood SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19:487-9.
102. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppression agents in lupus nephritis: *J Rheumatol* 1994; 21: 2046-2051.
103. D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, Tungekar MF, Taub N, Lloyd M, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 275-82.
104. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-31.
105. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12):3934-40.
106. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9:401-405.
107. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1156-62.
108. Wallman L, Stewart G, Chapman J, O'Connell P, Fulcher D. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust N Z J Med.* 2000; 30:712-5.

109. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-80.
110. Ginzler E, Dooley MA, Aranow C. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
111. Chng HH. Management of systemic lupus erythematosus in the coming decade: potentials and challenges. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9: 419-424.
112. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FM, Wang A, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM*. 1998; 91:573-80.
113. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lau SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-1379.
114. The Canadian hydroxychloroquine study group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324: 150-154.
115. Genovese MC, Uhrin Z, Bloch DA, Oehlert J, Sibley RK, Myers B et al. Long-term followup of patients treated with total lymphoid irradiation for lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1014-8.
116. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 942-945.
117. Boumpas DT, Furie R, Manzi S. A short course of BG9588 (Anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48: 719-727.
118. Appel G, Looney RJ, Eisenberg RA. Protocol for the Lupus Nephritis Assesment with Rituximab (LUNAR). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 573A.
119. Wiesendager M, Stanevsky A, Kovsky S, Diamond B. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 227-235.
120. Cervera R, Font J. Perspectivas terapéuticas en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin* 2004; 123 (14): 540-2.
121. Markowitz GS, D’Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71 (6): 491-5.
122. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials”. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(2): 421-432.
123. Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, Perez-Vazquez ME, Alarcon-Segovia D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75:88-98.
124. Font J, Torras A, Cervera R. Silent renal disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1987; 27: 283-288.

125. Leehey DJ, Katy AI, Azaran A et al. Silent diffuse lupus nephritis long-term follow-up. *Am J Kid Dis* 1982; 2 (suppl): 188-196.
126. Coplon NS, Diskin CJ, Petresen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 186-190.
127. Nossent HC. Factors associated with active SLE after endstage renal disease. *J Rheumatol*. 1999; 26:1210-1.
128. Correia P, Cameron JS, Ogg CS, Williams DG, Bewick M, Hicks JA. End-stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 293-302.
129. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1438-45.
130. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*. 2000 ; 57:2136-43.
131. Font J, Ramos-Casals M. Nefropatía lúpica: implicaciones de una larga evolución. *Rev Clin Esp* 2001; 201:522-4.
132. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2142-5.
133. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JC. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994; 45: 544-550.
134. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 511-517.
135. Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB, Grayzel AI, Barland P, Bank. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 1989; 87: 132-138.
136. Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe JW, Schreiber M. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986; 29: 1066-1071.
137. McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole e. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1268-1273.
138. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Difference related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 55-60.
139. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, Moutsopoulos HM. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000; 57:258-64.

140. Levey AS, Lan S-P, Corwin BL et al. Progression and remission of renal disease in the lupus nephritis collaborative study: results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992; 116: 114-123.
141. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1405-9.
142. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJMed* 1999; 92:211-8.
143. Ward MM. Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis, 1982-1995. *Arch Intern Med.* 2000;160:3136-40.
144. Coplon N, Siegel R, Fries J. Hemodialysis in end-stage lupus nephritis: *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 302-304.
145. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, Legendre C, Antoine C, Hiesse C, Bitker MO, Sraer JD, Lang P. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. Groupe Cooperatif de Transplantation d'ile de France. *Transplantation.* 1998; 66:1000-1003.
146. Magee JC, Leichtman AB, Merion RM. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus: excellent long-term results with both living and cadaveric donors. *Transplant Proc.* 1998; 30:1798-1799.
147. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J, Gheigh JS. "end-stage" lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis: experience with 39 patients. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 277-287.
148. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Strauss J, Zilleruelo G, Miller J. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: One center's experience. *Am J Nephrol* 1987; 7: 367-374.
149. Pahl NMV, Vaziri ND. Maintenance hemodialysis in end-stage lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 243-244.
150. Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol.* 1999; 26:1490-4.
151. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998; 7: 622-629
152. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1438-45.
153. Cats S, Terasaki P, Perdue S, Mickey M. Increased vulnerability of the donor organ in related kidney transplants for certain diseases. *Trasplantation* 1984; 37: 575-579.
154. Lochhead KM, Pirsch JD, Alessandro AM et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.* 1996; 49: 512-517.

155. Leaker BR, Becker GJ, Dowling JP, Kincaid-Smith PS. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1986; 25: 236-244.
156. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation* 2001;72:973-8.
157. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, Shanahan T, Gitomer J, Gugliuzza K, Fish JC. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000; 69:1348-1352.
158. Font J, Campistol JM. Lupus eitematoso sistémico e insuficiencia renal crónica terminal. Perspectivas terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 573-576.
159. Siegel JN. Development of an FDA guidance document for clinical trials in SLE. *Lupus* 1999; 8: 581-585.
160. Li C, Gordon C, Skan J, Isenberg DA. An analysis of end stage renal failure in SLE patients in the UK: experience of a combined cohort in London and Birmingham. *Rheumatology* 2002; 41 (Supple 2): 107.
161. Burling F, Ng J, Thein H, Ly J, Marshall MR, Gow P. Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus* 2007; 16: 830-837.
162. McGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002; 41: 981-987
163. Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 1995; 25(1):47-55.
164. Petri M. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *J Am Med Womens Assoc* 1998; 53 (1): 9-12
165. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group VII: Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum* 2001; 45:191-202.
166. Alamanos Y, Voulgari PV, Papassava M, Tsamandouraki K, Drosos AA. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21-year incidence cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (9): 1122-3
167. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33: 1563-9.
168. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:94-101.

169. Alba P, Bento L, Karin MY, Cuadrado MJ, Abbs IC, Tungekar MF, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Immunological and demographic factors associated with lupus nephritis. *Rheumatology* 2002; 41 (Suppl. 2): 105-6.
170. McLaughlin JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, Urowitz MB. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37 (4): 559-567.
171. Liang L, Yang X, Xu H, Zhan Z, Ye Y, Yu X et al. Clinical predictors of recovery and complications in the management of recent-onset renal failure in lupus nephritis: a chinese experience. *J Rheumatol* 2004; 31: 701-6.
172. Williams W, Shah D, Sargeant LA. The clinical and epidemiologic features in 140 patients with lupus nephritis in a predominantly black population from one center in Kingston, Jamaica. *Am J Med Sci* 2004; 327 (6):324-329
173. Béji S, Kaaroud H, Moussa FB, Abderrahim E, Goucha R, Hamida FB, et al. Néphropathie lupique: à propos de 211 cas. *La Revue de Médecine interne* 2005 (26): 8-12
174. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):995-1002.
175. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5):525-9.
176. Mok CC, Yee K, Leung Ng W, Wing Lee K, Hung To C, Sing Lau C, et al Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006 (119): 355.e25-e33
177. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70(4):732-42.
178. Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G Jr, Vilá LM, Fessler BJ, Reveille JD and the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (4): 683-9.
179. Petri M. Hydroxychloroquine prevents later damage in SLE. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S280.
180. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1473-80.
181. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:3284-90.

182. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366-70.
183. Wallace DJ. Antimalarials: the 'real' advance in lupus. *Lupus*. 2001;10:385-87
184. Andrade RM, Alarcon GS. Antimalarials in systemic lupus erythematosus: benefits beyond disease activity. *Future Rheumatol*. 2006; 1:225-33.
185. Sachet JC, Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhao RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; 16:273-8.
186. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002; 11:356-61.
187. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2399-406.
188. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 15: 577-83.
189. Calvo-Alen J, McGwin G, Toloza S, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:785-90.
190. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide MV, et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 815-7.
191. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al; for the LUMINA Study Group. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168-72.
192. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V Puccini R, Tavoni A, Bombardieri S. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002 (61): 1502-1509.
193. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De la Cuesta C, Iqbal K, Lenz O, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14 (11): 890-5
194. Courtney PA, Fogarty DG. Lupus nephritis in northern Ireland: implications for nephritis screening. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (Suppl 2): 106
195. Oates JC, Varghese S, Bland AM, Taylor TP, Self SE, Stanislaus R, et al. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int* 2005 (68): 2588-2592.

196. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(7):549-57.
197. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14(4):265-72.
198. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc* 1976; 51(8):484-94.
199. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992; 340(8822):741-5.
200. Decker JL, Klippel JH, Plotz PH, Steinberg AD. Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis. A controlled trial: results at 28 months. *Ann Intern Med* 1975;83(5):606-15.
201. Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1982; 96(6 Pt 1):728-36.
202. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med*. 1971; 75(2):165-71).
203. Carette S, Klippel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. *Ann Intern Med*. 1983; 99(1):1-8).
204. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):904-14.
205. Ginzler E, Diamond H, Guttadauria M, Kaplan D. Prednisone and azathioprine compared to prednisone plus low-dose azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of diffuse lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19(4):693-9).
206. Barnett EV, Dornfeld L, Lee DB, Liebling MR. Longterm survival of lupus nephritis patients treated with azathioprine and prednisone. *J Rheumatol* 1978; 5(3):275-87.).
207. Calguneri M, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Apras S, Ertenli AI, Kiraz S. Intensified, intermittent, low-dose intravenous cyclophosphamide together with oral alternate-day steroid therapy in lupus nephritis (long-term outcome). *Clin Rheumatol* 2006; 25 (6): 782-8.
208. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(5):504-10.

209. Zhu B, Chen N, Li Y, Ren H, Zwang W, Wang W et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(7):1933-42).
210. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R182 (doi:10.1186/ar2093).
211. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D et al. Mycophenolate mofetil 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.
212. Wilson ECF, Jayne DRW, Dellow E, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology* 2007 Abr. doi:10.1093/rheumatology/kem054: 1-6.
213. Bertsias GK, Ioannidis J P A, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007. doi: 10.1136/ard.2007.070367.
214. Committee for medical products for human use. January 2008 plenary meeting. EMEA / 37124 / 2008. <http://www.emea.europa.eu>
215. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 2003; 12(10):783-7.
216. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Koppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003;12 (10):779-82.
217. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6):913-20.
218. Jacobson SH, van Vollenhoven R, Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6):1742-3.
219. van Vollenhoven R, Gunnarsson I. In lupus nephritis, the benefit of rituximab monotherapy, as opposed to rituximab plus cyclophosphamide combination therapy, remains uncertain. *Arthritis Rheum* 2005; 52(12):4050-1.
220. van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E, et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(6):423-7.
221. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R83.

222. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10):2673-7.
223. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(12):1542-5.
224. Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005;14(1):49-52.
225. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 925-32.
226. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(3):924-37.
227. Sesso R, Monteiro M, Sato E, et al. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994; 3: 107-112.
228. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996, 50: 2047-2053.
229. Hu W, Liu Z, Shen S et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (England)* 2003; 116: 1827-1830.
230. Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 681-686.
231. Mok CC, Ying KY, Lau CS et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 269-276.
232. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999; 8: 545-551.
233. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 2411-2415.
234. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(8):624-6.
235. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 2001; 10(11):809-14.
236. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density

- studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus* 2004; 13(6):436-41.
237. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000;59(2):110-5.
 238. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24(12):2318-22.
 239. Asherson RA, Liote F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20(2):284-8.
 240. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis* 2000; 59(6):462-7.
 241. Gladman DD, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibanez D, Bogoch E, Urowitz MB. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28(10):2226-9.
 242. Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1994; 3(1):37-41.
 243. Rascu A, Manger K, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? *Lupus* 1996; 5(4):323-7.
 244. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10):953-8.
 245. Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V, Hallet DC, Cook RJ. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28(4):761-5.
 246. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ogenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9):2761-7.
 247. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71 (6): 491-5
 248. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):904-14.
 249. Balow JE, Austin HA, 3rd, Muenz LR, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311(8):491-5.
 250. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003;12 (4):287-96.

251. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003; 12(9):692-6.
252. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 2002; 61(6):2176-86.
253. Yoo CW, Kim MK, Lee HS. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative lupus nephropathy: data from repeat renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10):1604-8.
254. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5):903-11.
255. Collier JD, Sale J, Friend PJ, Jamieson NV, Calne RY, Alexander GJ. Graft loss and the antiphospholipid syndrome following liver transplantation. *J Hepatol* 1998; 29(6):999-1003.
256. Fabrizi F, Sangiorgio R, Pontoriero G, et al. Antiphospholipid (aPL) antibodies in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12(2):89-94.
257. Vaidya S, Wang CC, Gugliuzza C, Fish JC. Relative risk of post-transplant renal thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Transplant* 1998; 12(5):439-44.
258. Hellerstedt WL, Johnson WJ, Ascher N, et al. Survival rates of 2,728 patients with end-stage renal disease. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(11):776-83.
259. Jarrett MP, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983; 143(7):1353-6.
260. Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W, et al. Single-center 1-15-year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 1988; 46(5):703-9.
261. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transpl Int* 2003; 16(6):411-8.
262. Haubitz M, Kliem V, Koch KM, et al. Renal transplantation for patients with autoimmune diseases: single-center experience with 42 patients. *Transplantation* 1997; 63(9):1251-7.
263. Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003; 12(11):827-32.
264. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(12):2212-9.

265. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-30.
266. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):872-9.
267. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6): 756-61.
268. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2407-15.
269. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3159-67.
270. Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus--evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(6):758-62.
271. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004;31(4):713-9.
272. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93(2):198-200.
273. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(5):408-15.
274. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2):338-46.
275. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(7):924-9.
276. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10):2331-7.
277. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic Vascular Events in a Single Large Lupus Cohort: Prevalence and Risk Factors. *J Rheumatol* 2007;34:70-5
278. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001; 10(6):394-400.
279. Nived O, Bengtsson A, Jonsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001; 10(7):500-4.

280. Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(4):437-9
281. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5):1481-90.
282. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10):1507-9.
283. Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(2):66-71.
284. Mellekjær L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(4):761-8.
285. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 1998; 46(5):217-22.
286. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(10):1147-52.
287. Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(9):1178-81.
288. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Boivin JF, et al. Do traditional Gail model risk factors account for increased breast cancer in women with lupus? *J Rheumatol* 2003; 30(7):1505-7.
289. Ragnarsson O, Grondal G, Steinsson K. Risk of malignancy in an unselected cohort of Icelandic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12(9):687-91.
290. Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144:337-43.
291. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 85-95.
292. Cameron JS, Turner DR, Ogg C, Williams DG, Lessof MH, Chantler C, Leibowitz S. Systemic lupus erythematosus with nephritis: a long-term study. *Q J Med* 1979; 48: 1-24.
293. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JRm Forouzesh S, Dubois EL. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-20.
294. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-85.

295. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32: 274-79.
296. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. Predicto variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22: 1265-70.
297. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29:1398-400.

ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE DE LA BIOPSIA RENAL EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA.

La biopsia renal consiste en la punción del riñón a través de la pared de la zona lumbar. Esta punción permite obtener una muestra de tejido para su análisis y posterior diagnóstico del trastorno que puede estar afectando al riñón.

No se debe comer ni beber nada desde 8 horas antes de la exploración, excepto agua.

El día de la biopsia deberá estar echado/echada boca abajo sobre una superficie dura y con un cojín o una toalla enrollada bajo el abdomen. Normalmente, el médico examina la espalda, se desinfecta la zona con una solución antiséptica, se marca el lugar de la punción y se aplica un anestésico local. Una vez la anestesia ha hecho efecto, se hace una incisión pequeña. Seguidamente, le pedirán que coja aire y aguante la respiración sin moverse durante unos segundos, para que se pueda introducir la aguja localizadora del punto exacto del riñón a puncionar. Para la comprobación de la ubicación de la aguja localizadora le pediremos que haga algunas respiraciones profundas, antes de su extracción. Posteriormente, se inserta la aguja de biopsia siguiendo la trayectoria de la aguja anterior y, una vez verificada nuevamente la posición, se hace la toma de la muestra y se retira la aguja de biopsia. Finalmente, se hace presión en el punto de punción para evitar una hemorragia y se coloca un apósito.

Después de la prueba deberá permanecer en la cama acostado sobre su espalda entre 12 y 24 horas después de la biopsia. Pasadas 2 horas de la exploración podrá tomar líquidos y, si los tolera, podrá comer alimentos sólidos. Pasadas 24 horas, podrá retirarse el apósito y podrá ducharse con normalidad. El tiempo total de ingreso, si no hay ninguna complicación, oscila entre 24 y 48 horas.

Posibles complicaciones.

Cuando se inyecta el anestésico local, se siente un pequeño pinchazo y un leve escozor, y mientras se hace la biopsia puede tener una sensación dolorosa.

Después de la biopsia, se pueden presentar molestias en la región lumbar o sangrado por la orina durante la 24 horas que, en un 1% de casos, puede obligar a hacer una transfusión de sangre. A veces, pueden expulsarse algunos coágulos al orinar.

Si las molestias o el sangrado por la orina se prolongase más de lo previsto, le recomendamos que se ponga en contacto con el servicio. Durante las dos primeras semanas después de la biopsia, debería evitar actividades extenuantes y levantar objetos pesados.

En alguna ocasión una vez conocidos los resultados, puede ser necesario repetir la biopsia.

ANEXO 2: PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.

Nombre		Fecha nacimiento		NHC		Fecha dx LES		
Fecha dx nefropatia		Tratamientos previos al dx de nefropatia						
Motivo								
BIOPSIAS RENALES								
Fecha	Indicación	Creatinina	Proteinuria 24h	Sedimento	HTA	Resultado	Complic. Bx	Corticoides
BOLUS CICLOFOSFAMIDA				AZATIOPRINA		MICOFENOLATO		
<i>1r CICLO</i>		<i>2º CICLO</i>		Fecha inicio		Fecha inicio		
Fecha inicio		Fecha inicio		Dosis		Dosis		
Dosis		Dosis		Efectos 2os		Efectos 2os		
Nº bolus mens		Nº bolus mens						
Nº bolus trim		Nº bolus trim		Modificación dosis inicial		Modificación dosis inicial		
Efectos 2os		Efectos 2os						
Modificación pauta		Modificación pauta		Fecha final		Fecha final		
				INMUNOGLOBULINAS		Otros trat		
Fecha final		Fecha final		Fecha inicio		Fecha inicio		
Fecha final		Fecha final		Dosis		Dosis		
CORTICOIDES				Efectos 2os		Efectos 2os		
Efectos secundarios								
				Modificación dosis inicial		Modificación dosis inicial		
				Fecha final		Fecha final		
EVOLUCIÓN								
Procesos infecciosos		Ingresos hospitalarios		Diálisis		Trasplante renal		
Fecha	Infección	Fecha	Motivo	Inicio		Fecha		
				Final				
				Complicaciones		Complicaciones		
Muerte		Ultimo control						
Fecha		Fecha	Tratamiento	Creatinina	Proteinuria 24h	Sedimento		
Causa								

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis

J. FONT, M. RAMOS-CASALS, R. CERVERA, M. GARCÍA-CARRASCO², A. TORRAS¹, A. SISÓ, A. DARNELL¹ and M. INGELMO

From the Systemic Autoimmune Diseases Unit and ¹Department of Nephrology, Department of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, and ²Rheumatology Department, Benemérita University School of Medicine, Puebla, México

Received 14 June 2000 and in revised form 20 October 2000

Summary

We evaluated cardiovascular risk factors, morbidity and mortality in patients with lupus nephritis (LN). We prospectively studied 70 consecutive patients with LN, and 70 age- and sex-matched controls with systemic lupus erythematosus (SLE) but no evidence of nephropathy, from 1988 to 1998. Patients were evaluated at entry for hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, smoking, menopause and antiphospholipid syndrome. The LN patients (64 women, 6 men) had a mean age of 35 years (SE 1.7, range 11–67). During the 10 years, 15 (21%) LN patients and 18 (25%) of the controls were lost to follow-up. Compared with controls, LN patients had a higher prevalence of hyperlipidaemia (44% vs. 2%, $p < 0.001$), hypertension (44% vs. 9%, $p < 0.001$) and antiphospholipid

antibodies (45% vs. 22%, $p = 0.01$) at study onset. At the last visit, 37 (67%) LN patients had normal plasma creatinine, 13 (24%) had renal failure and only five (9%) end-stage renal failure. Hyperlipidaemia (78% vs. 27%, $p < 0.001$) and hypertension (67% vs. 32%, $p = 0.01$) at study onset were associated with development of renal failure. Nine LN patients and one control died (16% vs. 2%, $p = 0.02$). These patients showed more antiphospholipid syndrome (56% vs. 17%, $p = 0.03$) and hyperlipidaemia (78% vs. 37%, $p = 0.03$) at study onset. The main causes of death in LN patients were vascular complications (cardiovascular or cerebrovascular events) in five patients (four of whom had antiphospholipid antibodies) and sepsis in three.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the most clinically and serologically diverse of the autoimmune connective tissue diseases; it may affect any organ of the body and displays a broad spectrum of clinical and immunological manifestations. The diversity of its clinical manifestations, with very distinct forms of presentation, include articular and mucocutaneous involvement, renal disease, haematological abnormalities and central nervous system disease.¹

Renal disease is a frequent complication of SLE that can greatly influence the prognosis. Many factors affect the prognosis of this highly pleomorphic disorder, and the diversity of predictors identified in various clinical studies has led to some controversy. Clearly, the mortality rate is higher for SLE patients with nephritis than in those without renal involvement,^{2,3} and some 10%–60% of SLE patients with nephritis eventually develop end-stage renal failure that requires dialysis or

Address correspondence to Dr J. Font, Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Hospital Clínic, CVillarreal 170, 08036-Barcelona, Spain. e-mail: font@medicina.ub.es

transplantation.^{4–8} Some series have reported a 10-year kidney survival rate of around 80%, even in patients with diffuse lupus nephritis (LN).^{9,10} Several factors may have contributed to these encouraging results, but more appropriate use of corticosteroids and immunosuppressive agents has certainly played a major role. Unfortunately, the continuous use of these drugs, as well as the persistent disease activity, may expose patients with SLE to several late complications,^{11–16} and in addition significant morbidity and mortality persist. In this study, we prospectively analysed the outcome and clinical features of 70 patients with LN followed in a single reference centre for over 10 years, focusing especially on the role of cardiovascular risk factors in the renal outcome and mortality of this subset of SLE patients.

Methods

Patients

Our total cohort included 431 consecutive patients with SLE (381 female and 50 male, mean age 32 years, SE 0.7, range 11–80) who had been registered in our Unit from 1970 to 1988. All patients fulfilled the 1982 revised criteria of the American College of Rheumatology for the classification of SLE.¹⁷ The study began in 1988 with a consecutive and prospective design, and included 70 patients with LN and 70 age-sex-matched SLE patients without evidence of nephropathy. The groups had a similar prevalence of the major non-renal SLE features. At inclusion, information was obtained on age, race, smoking habit, menopausal status, diabetes and hypertension. Hypertension was defined as blood pressure >140/90 mmHg, respectively, in two consecutive determinations. We treated the hypertension of our LN patients with calcium-channel blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists (with careful supervision for development of hyperkalaemia and azotaemia) adding, if necessary, diuretics or β -blockers. Fasting total cholesterol and triglyceride levels were measured in blood samples using standardized laboratory tests. Normal renal function was defined as a plasma creatinine <124 μ mol/l. Proteinuria was considered to be nephrotic when urinary protein excretion exceeded 3 g/day and non-nephrotic when 0.2–3 g/day. Altered urine sediment was considered when >3 red blood cells or 5 white blood cells or any casts (either red cell, hemoglobin, granular, tubular or mixed) were observed per high power field. Renal biopsies were reviewed by two pathologists and categorized

according to the modified classification proposed by the WHO:¹⁸ I, normal or minimal disease; II, mesangial nephritis; III, focal proliferative nephritis; IV, diffuse proliferative nephritis; and V, membranous nephritis. Patients with normal renal function, proteinuria <0.2 g/day and inactive urine sediment were considered to be patients without nephropathy. The outcomes studied were renal failure (creatinine >125 μ mol/l), end-stage renal failure and death.

Laboratory studies

The immunological tests included determination of antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence using mouse liver as substrate, antibodies to double-stranded DNA by Farr's technique, precipitating antibodies to the extractable nuclear antigens (U1-RNP, Sm, Ro/SS-A and La/SS-B) by counterimmunoelectrophoresis and rheumatoid factor (RF) by latex fixation and Waaler-Rose tests. Complement factors (C3 and C4) were estimated by the nephelometry (Behring BNA nephelometer) and CH50 by Lachmann's haemolytic technique.

IgG and IgM anticardiolipin antibodies (aCL) were estimated by an ELISA technique as described by Gharavi *et al.*¹⁹ with minor modifications.²⁰ The lupus anticoagulant (LA) was measured by coagulation assays (prothrombin time, activated partial TP time, kaolin clotting time, diluted Russell's viper venom time and tissue TP inhibition time) following the recommendations of the subcommittee on LA of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.²¹

Statistical analysis

We used conventional χ^2 and Fisher's exact test to analyse qualitative differences, Student's test for the comparison of means in large samples of similar variance, and the non-parametric Mann-Whitney U test for small samples. A value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a logistic regression test was performed for multivariate analysis in order to rule out possible related variables. The odds ratio (OR) was calculated for assessing the risk of appearance of each variable, with 95%CI. Results of the analysis of continuous variables are indicated as mean and standard error (SE) of the mean. This statistical analysis used the SPSS program.

Results

Characteristics of LN patients

Seventy patients (64 female, 6 male) with LN entered this prospective study. Their mean age at entry was 35 years (SE 1.7, range 11–67). The first manifestation of renal involvement was altered urine sediment in 28 (40%) patients, nephrotic syndrome in 24 (34%), renal failure in eight (12%), nephrotic syndrome in three (4%) and other features in the remaining 7 (10%) patients. Tissue for optic microscopy study was obtained from 63 (90%) patients. Renal biopsies showed diffuse proliferative nephritis (class IV) in 20 (32%) patients, focal proliferative nephritis (class III) in 16 (25%), mesangial nephritis (class II) in 15 (24%), membranous nephritis (class V) in eight (13%) and minimal disease (class I) in four (5%) patients.

After presentation with LN, 27 patients with the most severe disease received immunosuppressive agents plus corticosteroids: cyclophosphamide (1.5 mg/kg/day) was administered in 17 patients (intravenously in 14 patients and orally in 3) and azathioprine (2 mg/kg/day) in 12 (two patients received both agents). Intravenous cyclophosphamide was administered monthly during 6 months and every 3 months during the following 1.5 years, and azathioprine was prescribed for 2 years. Immunosuppressive drugs were recommended particularly for patients with marked subendothelial deposits. Furthermore, 32 patients received oral prednisone (>0.5 mg/kg/day) alone.

Comparison between patients with and without LN

Fifteen (21%) patients from the LN group and 18 (25%) from the control group were lost to follow-up. Additionally, seven patients from the control group developed nephropathy in the course of follow-up, and were also eliminated from the analysis. Thus, we compared 55 LN patients and 45 patients without LN. We analysed their clinical and immunological features, therapy, and cardiovascular risk factors at the onset of follow-up (Table 1). LN patients showed a higher prevalence of positive anti-dsDNA antibodies (84% vs. 49%, $p < 0.001$, RR 2.41, CI 1.35–4.29) and a lower prevalence of RF (4% vs. 15%, $p = 0.04$, RR 0.38, CI 0.11–1.31) in the univariate analysis at the onset of follow-up, although only positive anti-dsDNA antibodies ($p = 0.03$) was an independent variable in the multivariate analysis.

LN patients showed a higher prevalence of previous treatment with corticosteroids higher than 0.5 mg/kg/day (58% vs. 4%, $p < 0.001$, RR 2.70,

CI 1.92–3.80), azathioprine (22% vs. 4%, $p = 0.01$, RR 1.71, CI 1.27–2.32) and cyclophosphamide (31% vs. 0%, $p < 0.001$, RR 2.18, CI 1.73–2.76) in the univariate analysis, although only treatment with corticosteroids ($p = 0.001$) was an independent variable in the multivariate analysis.

LN patients had a higher prevalence of hypertension (44% vs. 9%, $p < 0.001$, RR 2.00, CI 1.47–2.70), hyperlipidaemia (44% vs. 2%, $p < 0.001$, RR 2.32, CI 1.75–3.08) and antiphospholipid antibodies (45% vs. 22%, $p = 0.01$, RR 1.55, CI 1.11–2.17) in the univariate analysis, although only hyperlipidaemia ($p = 0.04$) was an independent variable in the multivariate analysis.

Finally, patients with LN had more infections (47% vs. 18%, $p = 0.001$, RR 1.74, CI 1.25–2.42) and higher mortality (16% vs. 2%, $p = 0.02$, RR 1.76, CI 1.32–2.35) during follow-up than those without LN.

Renal outcome

At the last visit, 37 LN patients (67%) had normal plasma creatinine, 13 (24%) had renal failure and five (9%) had entered end-stage renal failure (of these patients, four received a renal transplant, but one had acute rejection of the graft and currently requires dialysis).

We analysed the presence of several features at the onset of follow-up to see if they might predict progression to renal failure (Table 2). Patients with normal renal function showed a higher prevalence of altered urine sediment as a first manifestation of their LN (51% vs. 17%, $p = 0.01$, RR 1.58, CI 1.11–2.25) and WHO class II at renal biopsy (35% vs. 6%, $p = 0.02$, RR 1.59, CI 1.18–2.13), while those who developed renal failure showed a higher prevalence of WHO class IV at renal biopsy (50% vs. 19%, $p = 0.02$, RR 2.44, 1.19–5.00). Only altered urine sediment ($p = 0.03$) was an independent variable in the multivariate analysis. Patients treated with azathioprine were more likely to develop renal failure (50% vs. 8%, $p < 0.001$, RR 3.58, CI 1.84–6.98).

We analysed the presence of some cardiovascular risk factors at the onset of follow-up to see if they might predict progression to renal failure, and found that hyperlipidaemia (78% vs. 27%, $p < 0.001$, RR 4.52, CI 1.71–11.99) and hypertension (67% vs. 32%, $p < 0.01$, RR 2.58, CI 1.14–5.88) were associated with development of renal failure in the univariate analysis, although only hyperlipidaemia ($p = 0.04$) was an independent variable in the multivariate analysis.

Finally, patients who developed renal failure presented more infections (72% vs. 35%, $p = 0.009$, RR 2.90, CI 1.20–7.03) and mortality (33% vs. 8%,

Table 1 Differences in the clinical and immunological features, therapy received and cardiovascular risk factors in patients with lupus nephritis, compared with controls

	No nephritis (n = 45)	Nephritis (n = 55)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Sex (female)	43 (96%)	47 (92%)	–	–
Age (years)	35.9 ± 2.0	35.1 ± 2.1	–	–
Previous SLE evolution (months)	89.2 ± 13.7	67.6 ± 10.0	–	–
Anti-dsDNA antibodies (> 10 UI/l)	22 (49%)	46 (84%)	<0.001	0.028
Rheumatoid factor	7 (15%)	2 (4%)	0.04	–
Anti-Ro/SS-A antibodies	7 (16%)	15 (27%)	–	–
Anti-La/SS-B antibodies	3 (7%)	4 (7%)	–	–
Anti-nRNP antibodies	8 (18%)	5 (9%)	–	–
Anti-Sm antibodies	4 (9%)	4 (7%)	–	–
Low C ₃	17 (38%)	30 (55%)	–	–
Low C ₄	22 (49%)	30 (54%)	–	–
Corticosteroids > 0.5 mg/kg/day	2 (4%)	32 (58%)	<0.001	0.001
Azathioprine	2 (4%)	12 (22%)	0.01	–
Cyclophosphamide	0 (0%)	17 (31%)	<0.001	–
Hypertension	4 (9%)	24 (44%)	<0.001	–
Diabetes mellitus	0 (0%)	2 (4%)	–	–
Hyperlipidaemia	1 (2%)	24 (44%)	<0.001	0.045
Menopause	7 (16%)	8 (15%)	–	–
Smoking	1 (2%)	3 (6%)	–	–
Antiphospholipid antibodies	10 (22%)	25 (45%)	0.01	–
Antiphospholipid syndrome	5 (11%)	13 (24%)	–	–

Table 2 Clinical and histological features, therapy and cardiovascular risk factors of patients with lupus nephritis who finally developed renal failure, compared with those with normal renal function at the last visit

	Normal renal function (n = 37)	Renal failure (n = 18)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Sex (female)	32 (87%)	18 (100%)	–	–
Age (years)	35.5 ± 2.2	33.1 ± 3.8	–	–
Previous SLE duration (months)	75.3 ± 12.4	58.8 ± 15.2	–	–
Nephropathy duration (years)	14.1 ± 0.9	15.4 ± 1.8	–	–
Initial renal failure	3 (8%)	5 (28%)	–	–
Nephrotic syndrome	11 (30%)	10 (56%)	–	–
Altered urine sediment	19 (51%)	3 (17%)	0.010	0.031
WHO Class I	0 (0%)	1 (6%)*	–	–
WHO Class II	13 (35%)	1 (6%)*	0.016	–
WHO Class III	8 (22%)	4 (22%)	–	–
WHO Class IV	7 (19%)	9 (50%)	0.017	–
WHO Class V	4 (11%)	3 (17%)	–	–
Corticosteroids > 0.5 mg/kg/day	19 (51%)	13 (72%)	–	–
Cyclophosphamide	9 (24%)	8 (44%)	–	–
Azathioprine	3 (8%)	9 (50%)	<0.000	0.019
Hypertension	12 (32%)	12 (67%)	0.01	–
Diabetes mellitus	1 (3%)	1 (6%)	–	–
Hyperlipidaemia	10 (27%)	14 (78%)	<0.000	0.039
Menopause	5 (14%)	3 (17%)	–	–
Smoking	1 (3%)	2 (11%)	–	–
Antiphospholipid antibodies	16 (43%)	9 (50%)	–	–
Antiphospholipid syndrome	6 (16%)	7 (39%)	–	–

*Later progressing to class IV.

$p=0.02$, RR 2.56, CI 1.31–5.00) during the follow-up in the univariate analysis, although only infection ($p=0.02$) remained as an independent variable on multivariate analysis.

Mortality

Nine (16%) of the 55 LN patients died during the follow-up, compared with only one (2%) patient without LN ($p=0.02$, RR 1.76, CI 1.32–2.35). Actuarial analysis of survival in both groups is shown in Figure 1. The causes of mortality in the nine patients with LN were vascular complications (cardiovascular or cerebrovascular events) in five patients (four of whom had antiphospholipid antibodies), sepsis in three patients and lung cancer in the remaining patient. The patient from the control group died of a cardiovascular event. In LN patients, mortality correlated with renal function measured at the last visit: three (8%) of the 37 patients with normal renal function died, compared with six (33%) of the 18 who developed chronic renal failure ($p=0.03$, RR 4.11, CI 1.16–14.59). We analysed several features at the onset of the study to see if they might predict mortality in these patients (Table 3). We found that patients treated with azathioprine showed a higher mortality (56% vs. 15%, $p=0.02$, RR 4.48, CI 1.42–14.13).

We also analysed the presence of our cardiovascular risk factors at the onset of follow-up to see if they might predict mortality; hyperlipidaemia (78% vs. 37%, $p=0.03$, RR 4.52, CI 1.03–19.83) and antiphospholipid syndrome (56% vs. 17%, $p=0.03$, RR 4.04, CI 1.27–12.86) were associated with mortality. Finally, patients who died had progressed to renal failure more frequently than

survival patients (67% vs. 26%, $p=0.03$, RR 4.11, CI 1.16–14.59).

Discussion

The course of LN is difficult to predict for a number of reasons, including the extreme heterogeneity of clinical characteristics, different criteria for selection, the incidence of histological changes, and the different therapeutic schedules used. No single factor seems to be more important in estimating prognosis, and this indicates the use of a range of demographic, clinical, laboratory and histopathological parameters in estimating the course and prognosis of the disease and in deciding upon therapy.²²

We analysed the outcome of 70 patients with LN followed prospectively for a period of ten years in a single centre. Eighteen (33%) of our 55 surviving patients progressed to renal failure, and only five (9%) of these progressed to end-stage renal failure. Similar results were obtained by Moroni *et al.*²³ and, more recently, by Bono *et al.*²⁴ These data show that in patients who retain kidney function after more than 10 years of LN, renal status may remain satisfactory. In fact, most of our patients (67%) had normal renal function at the last visit. Whether this reduced clinical activity reflects a spontaneous remission of the disease over time, or was induced by the therapy, is difficult to assess.

We also evaluated the prognostic role of some clinical, immunological and histological characteristics of the LN patients. Demographic factors such as age, sex or race have emerged as important prognostic indicators in some^{25–27} but

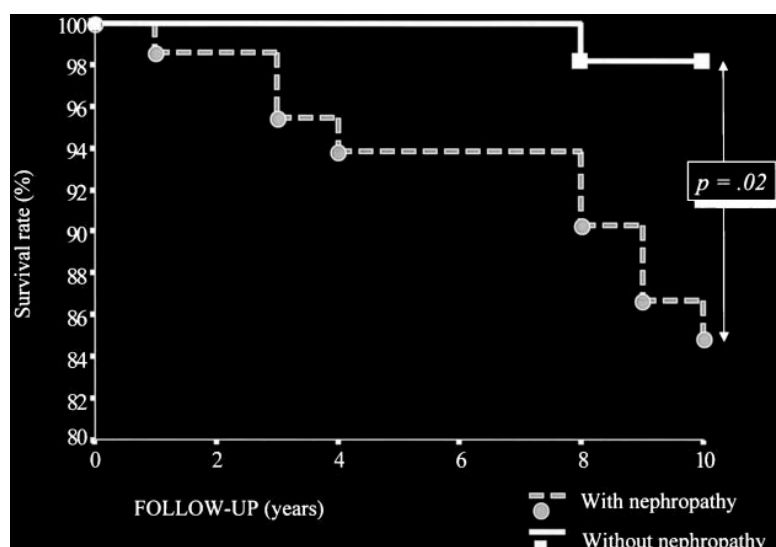


Figure 1. Survival curves for patients with and without nephropathy at the beginning of the prospective study.

Table 3. Clinical and histological features, therapy and cardiovascular risk factors of patients with lupus nephritis who died, compared with living patients

	No death (n = 46)	Death (n = 9)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Sex (female)	43 (94%)	7 (78%)	–	–
Age (years)	35.0 ± 2.0	33.4 ± 5.8	–	–
Previous SLE duration (months)	69.3 ± 10.1	73.1 ± 30.7	–	–
Nephropathy duration (years)	17.3 ± 1.1	13.8 ± 2.9	–	–
Initial renal failure	8 (17%)	0 (0%)	–	–
Nephrotic syndrome	17 (37%)	4 (44%)	–	–
Altered urine sediment	18 (39%)	4 (44%)	–	–
WHO Class I	1 (2%)	0 (0%)	–	–
WHO Class II	10 (22%)	4 (44%)	–	–
WHO Class III	10 (22%)	2 (22%)	–	–
WHO Class IV	15 (33%)	1 (11%)	–	–
WHO Class V	5 (11%)	2 (22%)	–	–
Corticosteroids >0.5 mg/kg/day	26 (56%)	6 (67%)	–	–
Cyclophosphamide	15 (33%)	2 (22%)	–	–
Azathioprine	7 (15%)	5 (56%)	0.02	0.03
Hypertension	19 (41%)	5 (55%)	–	–
Diabetes mellitus	2 (4%)	0 (0%)	–	–
Hyperlipidaemia	17 (37%)	7 (78%)	0.029	–
Menopause	6 (13%)	2 (22%)	–	–
Smoking	2 (4%)	1 (11%)	–	–
Antiphospholipid antibodies	19 (41%)	6 (67%)	–	–
Antiphospholipid syndrome	8 (17%)	5 (56%)	0.026	–

not all^{28–34} previous studies. We did not find that these factors were predictors of renal function outcome in our study. On the other hand, almost a third of our patients with proliferative or membranous nephritis (class III, IV and V) finally developed renal failure, compared with only two (by posterior transformation into class IV) patients with class I or II. The present study confirms and extends previous observations regarding the prognostic importance of renal histological evaluation in patients with LN.³⁵ Some studies have suggested a protective effect of RF and anti-La/SS-B antibodies in the development of LN.^{1,2,36–38} We confirmed that LN patients showed a lower prevalence of RF, but failed to demonstrate a protective effect of anti-La/SS-B.

We have shown that potentially modifiable risk factors (hypertension and hyperlipidaemia) and SLE-specific factors (antiphospholipid antibodies, corticosteroid therapy) are associated with renal outcome and mortality in patients with a long-term outcome of LN. Firstly, patients with LN showed a higher prevalence of hypertension, hyperlipidaemia, antiphospholipid antibodies and corticosteroid therapy (>0.5 mg/kg/day) at the onset of follow-up, compared with an age- and sex-matched group of SLE patients who did not develop LN. Secondly, LN patients who developed renal failure had a higher presence of hypertension and

hyperlipidaemia at the onset of follow-up. Lastly, LN patients who died had a higher prevalence of hyperlipidaemia and antiphospholipid syndrome at the onset of follow-up. However, hypertension and hyperlipidaemia may be the consequence of those types of LN that are most likely to progress to chronic renal failure, particularly type IV with nephrotic syndrome.

The true prevalence of vascular disease in women with SLE is unknown, but could certainly be higher than that defined by cardiovascular events alone.³⁹ With improved corticosteroid and immunosuppressive SLE therapy, there is a growing pool of women at increased risk of developing cardiovascular disease, which is now one of the leading causes of death. Hypertension and hyperlipidaemia have been identified as risk factors associated with atherosclerosis and coronary artery events in previous SLE studies.^{11,40} While corticosteroids have been identified as a risk factor for cardiovascular disease by some investigators,^{40–42} several other studies^{11,43} have failed to detect an association. On the other hand, cardiovascular complications seem to be more likely in patients with a long duration of SLE. In a large series, Gladman and Urowitz¹¹ reported a 9% incidence of angina pectoris and/or myocardial infarction that occurred on average 89 months after the onset of SLE. Jonsson *et al.*¹⁶ reported that patients with SLE

who developed myocardial infarction had significantly longer duration of the disease (19.5 years) than those who had no such complication (6.5 years). Recently, Bono *et al.*²⁴ found that 25% of LN patients with long-term disease died of cardiovascular events. We have confirmed that cardiovascular disease is one of the main causes of morbidity and mortality in young adults with long-term LN. Nevertheless, it is difficult to attribute the cause of death to a single factor or group of factors, as demonstrated by the lack of significance in the multivariate analysis.

In view of the high incidence of late cardiovascular complications, appropriate dietetic measures, the prohibition of smoking, and intensive antihypertensive and antihyperlipidaemic treatment should be strongly recommended in patients with SLE.²³ We recommend that SLE patients should be started on antihypertensive agents earlier in order to keep arterial pressure levels at a recommended level of $\leq 125/75$ mm Hg. The marked increased mortality in LN from accelerated atherosclerosis mandates a higher state of vigilance in our SLE patients, and they must be monitored closely for symptoms and signs of cardiovascular disease. Primary prevention, by checking and treating hyperlipidaemia, hyperglycaemia and hypertension, counselling patients to stop smoking and exercise, and helping them lose weight, is of paramount importance. Additionally, we should use the lowest dose of corticosteroids, adding other drugs such as antimalarial agents. The maintenance of corticosteroid therapy at low doses in the quiescent phases might also help in reducing the risk of atherosclerotic lesions in the long term. Finally, our study shows that a new comorbid factor, the antiphospholipid syndrome, has been identified as an important prognostic marker of mortality in this subset of SLE patients with long-term evolution of LN. Frampton *et al.*⁴⁴ have reported that 44% of LN patients had antiphospholipid antibodies. The presence of an associated antiphospholipid syndrome in SLE patients may contribute to the development of nephropathy, and represent a new factor related to mortality in LN patients.

In conclusion, our study shows that although patients with long-term LN can maintain stable renal status, and there may be good kidney survival rates after more than 10 years of nephropathy, hypertension, hyperlipidaemia and antiphospholipid syndrome constitute risk factors associated with a higher mortality and the development of renal failure in this subset of SLE patients. Therefore, a more aggressive control of the cardiovascular risk factors (especially, hypertension and hyperlipidaemia) may be beneficial in the late prognosis of patients with long-term LN.

Acknowledgements

This study was supported by Grants FIS 97/0669 and FIS 99/0280 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias. M. Ramos-Casals is a Research Fellow supported by Grants from Hospital Clinic ('Premis Fi de Residència 1999') and from Generalitat of Catalonia (2000FI 00332).

References

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; **72**:113–24.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**:167–75.
3. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982; **25**:612–17.
4. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**:230–49.
5. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; **34**:945–50.
6. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Nefrite Lupica (GISNEL). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992; **19**:473–9.
7. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, *et al.* Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; **34**:511–17.
8. Derksen RHW, Hené RJ, Kater L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus* 1992; **1**:97–103.
9. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; **314**:614–19.
10. McLaughlin JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, Urowitz MB. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. III Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1994; **37**:559–67.
11. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14**(Suppl):223–6.
12. Ginzler EM, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; **14**:67–78.
13. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, García del Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic type and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; **319**:817–23.
14. Bernardine HB, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the change induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med* 1975; **58**:243–284.

15. Ginzler E, Berg A. Mortality in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14**:218–22.
16. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989; **68**:141–50.
17. Tan EM, Cohen AS, Fries J, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; **25**:1271–2.
18. Churg J, Sobin LH. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*. New York, Igaku-Shoin, 1982; 127–49.
19. Gharavi AE, Harris E, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**:1–6.
20. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective study of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; **49**:109–13.
21. Brandt JT, Triplett AA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemostas* 1995; **74**:1185–90.
22. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis: Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; **20**:213–41.
23. Moroni G, Banfi G, Ponticelli C. Clinical status of patients after 10 years of lupus nephritis. *Q J Med* 1992; **84**:681–9.
24. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; **92**:211–18.
25. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzesh S, Dubois EL. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; **245**:934–8.
26. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:970–7.
27. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; **75**:382–91.
28. McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; **34**:1268–73.
29. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982; **25**:55–60.
30. Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Segal MR, Fries JF. A 'state model' of renal function in systemic lupus erythematosus: its value in the prediction of outcome in 292 patients. *J Rheumatol* 1989; **16**:29–33.
31. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989; **72**:779–86.
32. Esdaile JM, Abrahamowicz M, MacKenzie T, Hayslett JP, Kashgarian M. The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994; **37**:359.
33. Levey AS, Lan SP, Corwin BL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG, et al. Progression and remission of renal disease in the lupus nephritis collaborative study: results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992; **116**:114–24.
34. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; **45**:544–50.
35. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**:299–305.
36. Howard TW, Iannini MJ, Burge JJ, Davis JS. Rheumatoid factor, cryoglobulinemia, anti-DNA, and renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; **18**:826–30.
37. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 1978; **64**:61–79.
38. Wasicek CA, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies in Ro versus patients without antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* 1982; **69**:835–43.
39. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; **42**:51–60.
40. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; **93**:513–19.
41. Badui E, García-Rubi D, Robles E, Jiménez J, Juan L, Deleze M, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985; **36**:431–41.
42. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; **58**:243–64.
43. Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, Haines JE, Specht HD, Bennett RM, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; **77**:286–92.
44. Frampton G, Hicks J, Cameron J. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991; **39**:1225–31.

Lupus

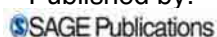
<http://lup.sagepub.com>

Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival

A Sisó, M Ramos-Casals, A Bové, P Brito-Zerón, N Soria, S Muñoz, A Testi, J Plaza, J Sentís and A Coca
Lupus 2008; 17; 281
DOI: 10.1177/0961203307086503

The online version of this article can be found at:
<http://lup.sagepub.com/cgi/content/abstract/17/4/281>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Lupus* can be found at:

Email Alerts: <http://lup.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://lup.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations (this article cites 34 articles hosted on the SAGE Journals Online and HighWire Press platforms):
<http://lup.sagepub.com/cgi/content/refs/17/4/281>

PAPER**Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival**

A Sisó^{1,2}, M Ramos-Casals¹, A Bové¹, P Brito-Zerón¹, N Soria¹, S Muñoz¹, A Testi¹, J Plaza¹, J Sentís³ and A Coca⁴
¹Department of Autoimmune Diseases, Laboratory of Autoimmune Diseases “Josep Font”, Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Statistical Unit, Barcelona, Spain; ²Centre d’Assistència Primària ABS Les Corts, GESCLINIC, Barcelona, Spain; ³Department of Public Health, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; and ⁴Hypertension Unit, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

The aim of this study was to analyze the effect of exposure to antimalarial drugs at diagnosis of lupus nephritis on the outcome of the disease, especially renal failure, comorbid processes, and survival. We analyzed a cohort of 206 consecutive patients with biopsy-proven lupus nephritis. Renal biopsies were categorized according to the classification proposed by the ISN/RPS in 2003. Exposure to antimalarial drugs (chloroquine and hydroxychloroquine) was defined as the use of these drugs before the diagnosis of lupus nephritis independent of dose and duration. Fifty-six (27%) patients had received antimalarials before the diagnosis of lupus nephritis. During the follow-up, these patients had a lower frequency of creatinine values >4 mg/dL (2% vs 11%, $P = 0.029$) and end-stage renal failure (2% vs 11%, $P = 0.044$) in comparison with those never treated with antimalarials. Patients exposed to antimalarials also had a lower frequency of hypertension (32% vs 50%, $P = 0.027$), infections (11% vs 29%, $P = 0.006$), and thrombotic events (5% vs 17%, $P = 0.039$). Twenty patients (10%) died during the study period. Patients exposed to antimalarials had a lower mortality rate at the end of the follow-up (2% vs 13% for those not exposed to antimalarials, $P = 0.029$). Multivariate analysis identified thrombosis and infections as statistically significant independent variables. Kaplan–Meier plots showed a lower rate of end-stage renal failure (log rank = 0.04) in patients exposed to antimalarials. In conclusion, exposure to antimalarials before the diagnosis of lupus nephritis was negatively associated with the development of renal failure, hypertension, thrombosis and infection, and with a better survival rate at the end of the follow-up. This, together with other published data, suggests that antimalarials should be considered a mandatory therapeutic option in all patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2008) 17, 281–288.

Key words: antimalarials; cardiovascular disease; hydroxychloroquine; lupus nephropathy; mortality; systemic lupus erythematosus; thrombosis

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is considered the most clinically and serologically diverse systemic autoimmune disease because it may affect any organ with a broad spectrum of manifestations. The disease mainly involves the skin, joints, kidneys, blood cells, and nervous system,¹ and the diversity of clinical and analytical features lead to very different forms of presentation. Renal disease plays a key role in the prognosis of SLE and contributes significantly to the mor-

bidity and mortality of the overwhelmingly young female population with SLE. Patients with glomerulonephritis have a higher mortality rate in comparison with those without renal involvement, and nearly 10% of patients with lupus nephritis (LN) develop end-stage renal failure that requires dialysis or transplantation.^{2,3}

After decades of empirical use, antimalarial drugs (chloroquine and hydroxychloroquine) are currently considered as a key therapy in SLE. The use of antimalarials has been associated with a decreased risk of developing lupus flares and thrombotic events,^{4–6} less-accrued chronic damage, and a better survival rate in comparison with patients not treated with these drugs, even after adjusting for patient characteristics. However, the possible beneficial effects of antimalarial

Correspondence to: Dr Manuel Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clinic, C/Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain.
 E-mail: mramos@clinic.ub.es

Received 27 August 2007; accepted 25 October 2007

© 2008 SAGE Publications Los Angeles, London, New Delhi and Singapore

10.1177/0961203307086503

drugs in patients diagnosed with LN have not yet been studied.

We analyze the influence of exposure to antimalarials at LN diagnosis in the outcome of 206 patients followed in a single reference center, especially renal failure, comorbid processes [cardiovascular disease (CVD), infections, and neoplasia] and survival.

Patients and methods

Population and study design

Patients with SLE consecutively followed in our department from 1970 until 2006 were evaluated. All patients fulfilled the 1997 revised criteria for the classification of SLE.⁷ Of this cohort, patients with biopsy-proven LN were selected as the study population. Renal biopsies were reviewed by two pathologists and categorized according to the recent classification proposed by the ISN/RPS in 2004⁸: class I (minimal mesangial LN), class II (mesangial proliferative LN), class III (focal LN), class IV (diffuse LN), class V (membranous LN), and class VI (advanced sclerosing LN). The time of LN diagnosis, defined as the point when the first (diagnostic) renal biopsy was performed, was the starting point for the follow-up in all patients. All patients were prospectively followed with regular visits at 6 to 12-month intervals. The individual follow-up for each patient was measured from the time of LN diagnosis until the last hospital visit, transfer out or death. Clinical and laboratory data were collected and computerized according to our standard department protocol.⁹ The design of the study conformed to the ethical standards currently applied in Spain. Because of the anonymous nature of the study, informed patient consent was not required.

Exposure to antimalarial drugs (chloroquine and hydroxychloroquine) was defined as the use of these drugs before the diagnosis of LN independent of dose and duration, according to the definition used by Alarcón *et al.*¹⁰; exposure was recorded as present if documented at the time of the diagnosis of LN or when antimalarials had been administered at least 50% of the period between the diagnosis of SLE and the diagnosis of LN. None of our patients had received more than 400 mg of hydroxychloroquine or 500 mg of chloroquine per day.

Definition of outcomes

The following outcomes were recorded during the follow-up:

- Chronic renal failure, defined as raised creatinine levels (>2 mg/dL in two consecutive analytical determinations, separated by at least 3 months). We also recorded creatinine levels higher than 4 mg/dL. End-stage renal failure was defined as the need for dialysis or renal transplantation.
- Cardiovascular risk factors, including hypertension (defined as systolic blood pressure >140 mmHg and/or diastolic blood pressure >90 mmHg in two or more consecutive visits), dyslipidemia (hypercholesterolemia – total cholesterol higher than 250 mg/dL – and/or hypertriglyceridemia – triglycerides higher than 150 mg/dL), and/or diabetes mellitus (fasting glycemia higher than 126 mg/dL in at least two determinations).
- Cardiovascular events, including cerebrovascular accident (confirmed by computed tomography and/or magnetic resonance imaging scans) or ischemic heart disease (confirmed clinically by elevated cardiac enzyme levels and/or electrocardiogram).
- Thrombotic events, including deep vein thrombosis (confirmed by Doppler studies and/or phlebography), pulmonary embolism (diagnosed by ventilation/perfusion pulmonary scintigraphy), and/or peripheral arterial thrombosis (diagnosed by arteriography).
- Infections, defined according to a previous report.¹¹
- Complications related to the use of corticosteroids, including osteopenia, osteoporosis, Cushing disease, and/or hyperglycemia.
- Neoplasia.
- Death.

Statistical analysis

Categorical data were compared using the chi-squared and Fisher's exact tests. Continuous variables were analyzed with the Student's *t*-test in large samples of similar variance and with the nonparametric Mann-Whitney *U*-test for small samples, with results indicated as mean \pm standard error of the mean (SEM). A two-tailed value of $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a multiple logistic regression analysis was performed, taking the dichotomized variable exposure to antimalarial drugs (yes/no) as the dependent variable and those variables that were statistically significant in the univariate analysis as independent variables. The multivariate analysis was adjusted by age at diagnosis of LN, gender, length of follow-up, and the variables that were statistically significant when the baseline characteristics of patients treated with antimalarials or not were compared. A multivariate Cox regression analysis using a backward step-

wise method allowing adjustment for age, gender, length of follow-up and development of cardiovascular events, and end stage renal failure was used to evaluate the effect of antimalarial exposure at LN diagnosis on survival. The hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) obtained in the adjusted regression analysis were calculated. The results of the analysis of continuous variables are indicated as mean \pm SEM. Kaplan–Meier survival curves for the development of chronic renal failure and death were compared using the log-rank and Breslow tests. The statistical analysis was performed using the SPSS program.

Results

Characteristics of patients with LN

A total of 206 patients (185 women and 21 men, 95% Caucasian) with LN were included. The mean age at SLE diagnosis was 30.0 years (SEM 0.88, range 8–67) and 31.3 years (SEM 0.32, range 8–67) at diagnosis of LN, with a mean time of evolution of SLE until LN

diagnosis of 27.73 ± 3.79 months. Renal biopsies showed class IV in 81 (39%) patients, class III in 49 (24%), class II in 34 (16%), class V in 31 (15%), class I in eight (4%), and class VI in three (2%) patients. Induction therapy included oral prednisone at a dose of 1 mg/kg/day in 174 (84%) patients and intravenous cyclophosphamide in 58 (28%).

Comparison according to antimalarial exposure

We classified patients with LN into two groups: patients who never received antimalarial therapy ($n = 150$) and those who had received antimalarials ($n = 56$) before the diagnosis of LN. We compared the main baseline epidemiological, clinical, and immunological features at LN diagnosis (Table 1). Patients never treated with antimalarials had a shorter mean time of SLE evolution (28.98 vs 31.29 months, $P = 0.001$), a higher prevalence of previous corticosteroid treatment (58% vs 32%, $P < 0.001$), and a higher frequency of raised levels of creatinine at LN diagnosis (23% vs 11%, $P = 0.05$) in comparison with patients treated with antimalarials, although only previous treatment with corticosteroids was an

Table 1 Baseline characteristics at diagnosis of lupus nephritis of patients treated or not with antimalarials

	Antimalarial exposure before the diagnosis of LN		Univariate analysis
	No ($n = 150$)	Yes ($n = 56$)	
Epidemiologic features			
Sex (female)	133 (89%)	52 (93%)	0.45
Age at SLE diagnosis (years)	29.03 ± 1.05	30.71 ± 1.05	0.932
Age at LN diagnosis (years)	28.86 ± 1.61	32.84 ± 1.65	0.289
Length of SLE evolution (months)	28.98 ± 0.88	31.29 ± 0.89	0.001
Previous treatment with corticosteroids	87 (58%)	18 (32%)	0.001*
Previous treatment with immunosuppressant	8 (5%)	1 (2%)	0.449
Renal features			
Raised creatinine	35 (23%)	6 (11%)	0.050
Mesangial glomerulonephritis	31 (21%)	12 (21%)	
Proliferative glomerulonephritis	95 (65%)	34 (61%)	0.803
Membranous glomerulonephritis	21 (14%)	10 (18%)	
Immunological features			
Antinuclear antibodies	136 (91%)	52/53 (98%)	0.120
Anti-dsDNA antibodies (>20 UI/L)	98/149 (66%)	41/53 (77%)	0.125
Anti-Sm antibodies	17/144 (12%)	6/52 (11%)	1.000
Anti-Ro/SS-A antibodies	38/144 (26%)	20/52 (38%)	0.113
Anti-La/SS-B antibodies	16/144 (11%)	7/52 (13%)	0.623
Rheumatoid factor	13/98 (13%)	6/38 (16%)	0.784
Low C3 levels	68/147 (46%)	30/53 (57%)	0.205
Low C4 levels	49/147 (33%)	25/53 (47%)	0.097
Lupus anticoagulant	26/144 (18%)	4/54 (7%)	0.076
IgG-aCL	33/144 (23%)	14/54 (26%)	0.709
IgM-aCL	16/144 (11%)	3/54 (6%)	0.290
LN induction therapy			
Oral prednisone 1 mg/kg	128 (85%)	46 (82%)	0.666
Intravenous cyclophosphamide	39 (26%)	19 (34%)	0.297

Abbreviations: LN: lupus nephritis; SLE: systemic lupus erythematosus; dsDNA: double stranded DNA.

*Statistically significant in multivariate analysis.

independent variable in the multivariate analysis. No significant differences were found in the comparison of the main epidemiological features, LN classes, immunological markers at LN diagnosis or induction therapy.

Antimalarial exposure and outcomes

At the end of follow-up (mean follow-up 148 months), patients treated with antimalarials had a lower frequency of creatinine values >4 mg/dL (2% vs 11%, $P = 0.044$) and end-stage renal failure (end-stage renal disease, ESRD) (2% vs 11%, $P = 0.029$) in comparison with those never treated with antimalarials (Table 2). With respect to CVD, patients exposed to antimalarials had a lower frequency in the development of cardiovascular risk factors, especially arterial hypertension (32% vs 50%, $P = 0.027$), and a lower frequency of cardiovascular events in comparison with those never treated with antimalarials, although the difference was not statistically significant (9% vs 15%, $P = 0.264$). Patients exposed to antimalarials before LN diagnosis also had a lower frequency of comorbid complications, especially infections (11% vs 29%, $P = 0.006$) and thrombotic events (5% vs 17%, $P = 0.04$).

Twenty patients (10%) died during the study period. Mean age at the time of death was 46.5 ± 4.13 years, with a mean follow-up to death of 154.60 ± 23.66 months. Nineteen of the 20 deaths (95%) occurred in patients who had never received antimalarials, compared with only one (5%) patient

treated with antimalarials. Thus, patients exposed to antimalarials had a lower mortality rate at the end of the follow-up (2% vs 13% for those not exposed to antimalarials, $P = 0.029$). The causes of death are shown in Table 3. Overall, infections were the most frequent causes of death in patients not exposed to antimalarials, followed by renal failure, CVD, and neoplasia. In the patient treated with antimalarials who died, death was due to primary pulmonary hypertension.

Multivariate analysis adjusted by age, gender, length of follow-up, and the significant variables from Table 1 identified thrombosis ($P = 0.014$) and infections ($P = 0.03$) as statistically significant independent variables associated with antimalarial expo-

Table 3 Cardiovascular events and causes of death in patients treated or not with antimalarials before the diagnosis of LN

	<i>Antimalarial exposure before the diagnosis of LN</i>	
	<i>No (n = 150)</i>	<i>Yes (n = 56)</i>
Cardiovascular disease		
Ischemic heart disease	10 (7%)	2 (4%)
Stroke	15 (10%)	4 (7%)
Causes of death		
Infections	6	0
Renal failure	5	0
Cardiovascular disease	2	0
APS-related	2	0
Neoplasia	2	0
Other causes	2	1

Abbreviation: LN: lupus nephropathy; APS: antiphospholipid syndrome.

Table 2 Outcomes of patients with lupus nephropathy treated or not with antimalarials before the diagnosis of LN

<i>Outcomes</i>	<i>Antimalarial exposure before the diagnosis of LN</i>		<i>Univariate analysis</i>
	<i>No (n = 150)</i>	<i>Yes (n = 56)</i>	
Renal outcomes			
Creatinine >2 mg/dL ^a	24/136 (18%)	8/54 (15%)	0.830
Creatinine >4 mg/dL ^b	15/139 (11%)	1/55 (2%)	0.044
End-stage renal failure	17 (11%)	1 (2%)	0.029
Cardiovascular outcomes			
Cardiovascular risk factors	83 (55%)	24 (43%)	0.120
Hypertension	75 (50%)	18 (32%)	0.027
Diabetes	8 (5%)	2 (4%)	0.732
Dyslipidemia	24 (16%)	8 (14%)	0.832
Cardiovascular events	23 (15%)	5 (9%)	0.264
Comorbid processes			
Thrombotic events	26 (17%)	3 (5%)	0.040*
Infections	43 (29%)	6 (11%)	0.001*
Corticosteroid-related complications	34 (23%)	7 (12%)	0.119
Neoplasia	5 (3%)	0 (0%)	0.326
Survival			
Death	19 (13%)	1 (2%)	0.017

Abbreviation: LN: lupus nephritis.

^aPatients with creatinine >2 mg/dL at diagnosis of LN were not included.

^bPatients with creatinine >4 mg/dL at diagnosis of LN were not included.

*Significant independent variables in the adjusted multivariate analysis.

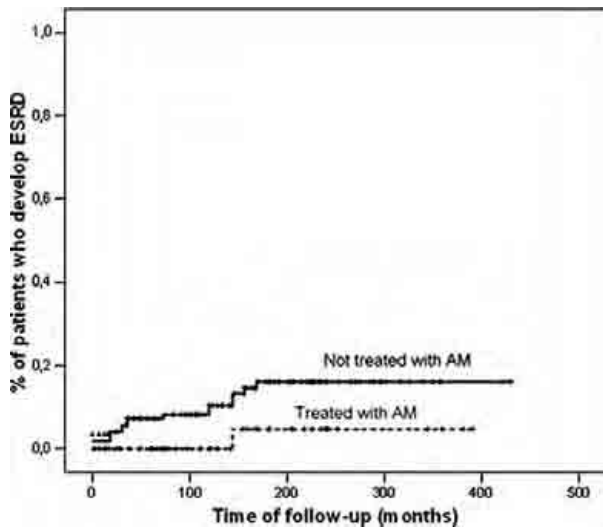


Figure 1 Kaplan–Meier plots showing end-stage renal failure in patients with lupus nephritis (LN) treated (dotted line) or not (continuous line) with antimalarials before the diagnosis of LN (log rank = 0.04).

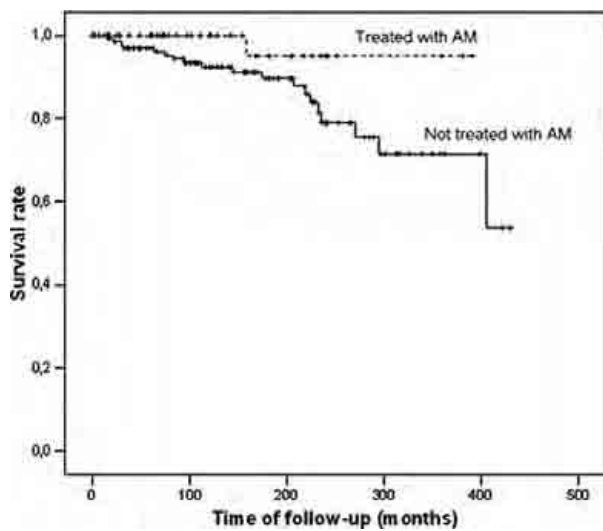


Figure 2 Kaplan–Meier plots showing survival rates of patients with lupus nephritis (LN) treated (dotted line) or not (continuous line) with antimalarials before the diagnosis of LN (log rank = 0.07).

sure. Figures 1 and 2 show Kaplan–Meier plots for end-stage renal failure (log rank = 0.04) and the survival rate (log rank = 0.07) of patients treated or not with antimalarials at the time of the diagnosis of LN, respectively. Multivariate Cox regression analysis identified antimalarial exposure as statistically significant independent variable ($P = 0.05$, HR 0.294, CI 95% 0.026–1.009) for the development of ESRD and

antimalarial exposure ($P = 0.042$, HR 0.233, CI 95% 0.051–0.981) and gender ($P = 0.016$, HR 0.225, CI 95% 0.072–0.706) for survival.

Discussion

The course of LN is difficult to predict for various reasons, including the heterogeneity of its clinical presentation, the different classification criteria, the incidence of histological transformation, and the different therapeutic schedules used.¹² No single factor seems to be determinant in estimating the prognosis of LN, and a range of demographic, clinical, laboratory, and histopathological parameters are usually used to analyze the prognosis and response to therapy.¹³

Antimalarials are a long-standing safe, inexpensive therapy for SLE. Reports have shown that antimalarials are effective in controlling mild/moderate SLE.^{13,14} Recent studies from the Hopkins Lupus¹⁵ and LUMINA cohorts⁵ suggest that hydroxychloroquine may have a long-term protective effect on SLE-related organ damage. In addition, Costedoat-Chalumeau *et al.*¹⁶ have recently reported that low whole-blood hydroxychloroquine concentrations are a strong predictor of SLE exacerbation, whereas the randomized discontinuation trial by the Canadian Hydroxychloroquine Study Group¹⁷ found that the relative risk of severe SLE exacerbation in patients who discontinued hydroxychloroquine was six times greater than that observed in those who continued hydroxychloroquine. A possible etiopathogenic explanation could be based in the capacity of antimalarials to inhibit the activation of intracellular toll-like receptors.¹⁸

Few studies have supported a role for antimalarial therapy in severe SLE involvement such as vasculitis, central nervous system involvement, or nephritis. Our results show that patients treated with antimalarials before the diagnosis of LN had a fivefold lower prevalence of end-stage renal failure at the end of the follow-up in comparison with patients never treated with antimalarials. This suggests that the use of antimalarials before the diagnosis of LN may be a protective factor for the development of further renal failure. Some recent studies have suggested beneficial effects for antimalarials in patients with LN. Kasitanon *et al.*¹⁹ found that the concurrent use of hydroxychloroquine has a statistically significant positive effect on renal remission in patients with membranous LN treated with mycophenolate. In a follow-up study by the Canadian Hydroxychloroquine Study Group,²⁰ the rate of nephritis flares was reduced by 74% in patients who continued on hydroxychloroquine, although the difference was not statistically significant in comparison with those who discontinued the drug. Barber

*et al.*²¹ found that patients with LN with sustained remission were more likely to have been treated with hydroxychloroquine than those who did not attain remission.

Antimalarials not only have anti-inflammatory and immunomodulatory properties but also anti-thrombotic, antihyperlipidemic, and anti-hyperglycemic effects.^{4,22,23} We found a lower frequency of CVD in patients exposed to antimalarials, including both risk factors and events. Similar results were found by Bessant *et al.*,²⁴ who reported that SLE patients with CVD were less likely to have received treatment with hydroxychloroquine than those without CVD. Our results showed a modest effect of antimalarials in reducing diabetes or dyslipidemia in our LN patients compared with the effect found in patients with rheumatoid arthritis²⁵ or other SLE populations.^{26,27} This may be due to the lower prevalence of diabetes and dyslipidemia found in our patients. In contrast, we found a significant reduction in the development of hypertension during the follow-up of our patients with LN, suggesting that the pre-diagnostic use of antimalarials in patients with LN may play a protective role against the development of one of the main cardiovascular complications related to glomerulonephritis.

Ruiz-Irastorza *et al.*⁶ have recently suggested that antimalarials may have a protective effect against thrombosis in patients with SLE, results which we confirmed. During the follow-up, our patients with LN exposed to antimalarials had three-times less thrombotic events than those never exposed to antimalarials. These results suggest the possible use of antimalarials as a safe, effective option in both primary and secondary prophylaxis of thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome, either primary or associated with SLE.

We also found that patients exposed to antimalarials had nearly two-third less infections during the follow-up than those not exposed, a difference that was statistically significant in the adjusted multivariate analysis. In addition, exposure to antimalarials was associated with a lower frequency of complications related to the corticosteroid use, although the difference was not statistically significant. Thus, the pre-diagnostic use of antimalarials in patients with LN might prevent the side effects associated with the prolonged use of corticosteroids, such as metabolic alterations or osteonecrosis (as recently suggested by Calvo-Alén *et al.*²⁸) and the high susceptibility to infections found in these patients.

Recent data point to a potential influence for antimalarials in the development of malignancies. In a randomized clinical trial, Sotelo *et al.*²⁹ showed that

the addition of chloroquine to conventional treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy improved survival in patients with glioblastoma multiforme. A recent data has also suggested a possible protective effect for antimalarials in the development of neoplasia in patients with SLE. Ruiz-Irastorza *et al.*³⁰ found a prevalence of neoplasia of 13% in patients never treated with antimalarials in comparison with 1.3% in those who had received antimalarials, with an adjusted hazard ratio for cancer of 0.15. Interestingly, none of our patients with LN exposed to antimalarials developed neoplasia during the follow-up, in comparison with five (3%) of those not exposed.

After a mean follow-up of more than 12 years, only one of our 56 patients with LN exposed to antimalarials died, in comparison with 19 of the 150 patients not exposed, a sevenfold difference. A recent study by Alarcón *et al.*¹⁰ showed that hydroxychloroquine exerts a clear protective effect in terms of survival regardless of whether clinical and socio-demographic characteristics are taken into consideration. Ruiz-Irastorza *et al.*³⁰ also found that the majority of deaths in their SLE cohort occurred in patients who were never treated with antimalarials. This protective role of antimalarials in the survival of patients with SLE is probably due to their effect in preventing flares and limiting accrued chronic damage, both factors closely related to mortality.^{5,15,31,32} We also found that our patients exposed to antimalarials had a lower frequency of the main adverse outcomes associated with LN (renal failure, CVD, infections, and neoplasia). Logically, this is reflected by the increased survival in these patients, none of whom died of causes related to renal or CVD, infections, or neoplasia.

This uncontrolled, retrospective study has some limitations. As it was an observational cohort study, treatment allocation was based only on the clinical judgement of the treating physician. As a result, the observed effects attributed to antimalarials may be biased by confounding variables that could influence the treatments administered. In addition, the possible influence of exposure to antimalarials subsequent to the diagnosis of LN was not analyzed, although more than 95% of patients were taking antimalarials at the last study visit. A statistical approach using a time-dependent analysis would have been more convincing and the results more solid. In spite of these limitations, the importance of performing observational studies analyzing large cohorts of 'real-world' patients with SLE has recently been emphasized.^{6,33}

In conclusion, this study shows that exposure to antimalarials before the diagnosis of LN is negatively associated with the development of the main adverse outcomes during the follow-up of patients with SLE.

Table 4 Protective effects of antimalarials in patients with SLE: studies published in the last 5 years

Authors	Year	Number of patients	Effects of antimalarials
Molad <i>et al.</i> ³⁴	2002	151	Lower risk of accrued damage
Roman <i>et al.</i> ³⁵	2003	197	Low prevalence of carotid plaque
Fessler <i>et al.</i> ⁵	2005	518	Lower risk of accrued damage
Ruiz-Irastorza <i>et al.</i> ⁶	2006	232	Protection against thrombosis Increased survival
Barber <i>et al.</i> ²¹	2006	35 (LN)	High rate of sustained remission of LN
Calvo-Alén <i>et al.</i> ²⁸	2006	571	Protection against osteonecrosis
Tam <i>et al.</i> ²⁶	2000	123	Positive effect on the lipid profile
Sachet <i>et al.</i> ²⁷	2007	30	Increased clearance of low-density lipoprotein
Kasitanon <i>et al.</i> ¹⁹	2006	29 (MLN)	Higher rate of complete renal remission
Ruiz-Irastorza <i>et al.</i> ³⁰	2007	235	Protection against neoplasia
Alarcón <i>et al.</i> ¹⁰	2007	608	Increased survival
Present study	2007	206 (LN)	Protection against end-stage renal failure Lower risk of developing HTA Protection against thrombosis Protection against infections Increased survival

Abbreviations: SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephropathy; MLN: membranous LN; HTA: hypertension.

The protective effect was especially significant for end-stage renal failure, hypertension, thrombosis, and infection and was associated with a better survival rate at the end of the follow-up. This, together with other published data (Table 4), suggests that antimalarials should be considered a mandatory therapeutic option in all patients diagnosed with SLE.

Acknowledgements

This work is dedicated to the memory of Dr Josep Font (1953–2006), who was principally responsible for the creation and follow-up of one of the largest European cohorts of patients with SLE for more than 30 years. We thank David Buss for his editorial assistance.

References

- D'Cruz, DP, Khamashta, MA, Hughes, GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; **369**: 587–596.
- Mok, CC, Ying, KY, Ng, WL, *et al.* Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006; **119**: 355.e25–e33.
- Huong, DL, Papo, T, Beaufils, H, *et al.* Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**: 148–166.
- Petri, M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; **1**: S16–S22.
- Fessler, BJ, Alarcon, GS, McGwin, G, *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1473–1480.
- Ruiz-Irastorza, G, Egurbide, MV, Pijoan, JI, *et al.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; **15**: 577–583.
- Tan, EM, Cohen, AS, Fries, J, *et al.* The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271–1272.
- Weening, JJ, D'Agati, VD, Schwartz, MM, *et al.* International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis, Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; **65**: 521–530.
- Font, J, Cervera, R, Ramos-Casals, M, *et al.* Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; **33**: 217–230.
- Alarcon, GS, McGwin, G, Bertoli, AM, *et al.* for the LUMINA Study Group. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1168–1172.
- Bosch, X, Guilabert, A, Pallares, L, *et al.* Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006; **15**: 584–589.
- Font, J, Ramos-Casals, M, Cervera, R, *et al.* Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM* 2001; **94**: 19–26.
- Golbus, J, McCune, WJ. Lupus nephritis: classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; **20**: 213–241.
- Rudnicki, RD, Gresham, GE, Rothfield, NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1975; **2**: 323–30.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; **324**: 150–154.
- Petri, M. Hydroxychloroquine prevents later damage in SLE. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: S280.
- Costedoat-Chalumeau, N, Amoura, Z, Hulot, JS, *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3284–90.
- Lafyatis, R, York, M, Marshak-Rothstein, A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3068–3070.
- Kasitanon, N, Fine, DM, Haas, M, Magder, LS, Petri, M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; **15**: 366–370.
- Tsakonas, E, Joseph, L, Esdaile, JM, *et al.* The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; **7**: 80–85.

- 21 Barber, CE, Geldenhuis, L, Hanly, JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006; **15**: 94–101.
- 22 Wallace, DJ. Antimalarials: the 'real' advance in lupus. *Lupus* 2001; **10**: 385–387.
- 23 Andrade, RM, Alarcon, GS. Antimalarials in systemic lupus erythematosus: benefits beyond disease activity. *Future Rheumatol* 2006; **1**: 225–233.
- 24 Bessant, R, Duncan, R, Ambler, G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum* 2006; **55**: 892–899.
- 25 Wasko, MC, Hubert, HB, Lingala, VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; **298**: 187–193.
- 26 Tam, LS, Gladman, DD, Hallett, DC, Rahman, P, Urowitz, MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; **27**: 2142–2145.
- 27 Sachet, JC, Borba, EF, Bonfa, E, Vinagre, CG, Silva, VM, Maranhao, RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; **16**: 273–278.
- 28 Calvo-Alen, J, McGwin, G, Toloza, S, et al. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 785–790.
- 29 Sotelo, J, Briceno, E, Lopez-Gonzalez, MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 337–343.
- 30 Ruiz-Irastorza, G, Ugarte, A, Egurbide, MV, et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 815–817.
- 31 Nived, O, Jonsen, A, Bengtsson, AA, Bengtsson, C, Sturfelt, G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; **29**: 1398–1400.
- 32 Alarcón, GS, McGwin, G, Bastian, HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group VII: Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum* 2001; **45**: 191–202.
- 33 Urowitz, MB, Gladman, DD. Contribution of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the University of Toronto Lupus Clinic experience. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; **31**: 211–221.
- 34 Molad, Y, Gorshtein, A, Wysenbeek, AJ, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002; **11**: 356–361.
- 35 Roman, MJ, Shanker, BA, Davis, A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2399–2406.

EXTENDED REPORT

Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy

R Cervera, O Viñas, M Ramos-Casals, J Font, M García-Carrasco, A Sisó, F Ramírez, Y Machuca, J Vives, M Ingelmo, R W Burlingame

Ann Rheum Dis 2003;62:431–434

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr R Cervera, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Catalonia, Spain;
rcervera@clinic.ub.es

Accepted 25 September 2002

Background: Anti-chromatin antibodies have recently been described in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and it has been suggested that their presence is associated with lupus nephritis.**Objective:** To assess the prevalence and clinical associations of these antibodies in SLE.**Methods:** The presence of anti-chromatin antibodies in 100 patients with SLE was investigated by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). To determine the specificity of these antibodies, 100 patients with primary Sjögren's syndrome, 30 with primary antiphospholipid syndrome (APS), 10 with systemic sclerosis, and 100 normal controls were also tested.**Results:** Positive levels were detected in 69/100 (69%) patients with SLE. In contrast, they were found in only 8/100 (8%) of those with primary Sjögren's syndrome, in 1/10 (10%) with systemic sclerosis, in 2/30 (7%) with primary APS, and in none of the 100 healthy controls. Patients with anti-chromatin antibodies had a twofold higher prevalence of lupus nephropathy than those without these antibodies (58% v 29%, $p < 0.01$). A significant correlation was found between the levels of anti-chromatin antibodies and disease activity score as measured by the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM; $p = 0.011$).**Conclusions:** The measurement of anti-chromatin antibodies appears to be a useful addition to the laboratory tests that can help in the diagnosis and treatment of SLE. These antibodies are both sensitive and specific for SLE, and are a useful marker for an increased risk of lupus nephritis.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototypic autoimmune connective tissue disease. It may affect any organ of the body and display a broad spectrum of clinical and immunological manifestations. However, it is now thought that patients with SLE can be divided into more homogeneous subsets of pathogenic, therapeutic, and prognostic significance.¹

The presence of certain autoantibodies is one of the factors associated with some symptoms of the disease and aids in the classification of patients with SLE into specific subsets. This is the case for antiphospholipid antibodies, which are clearly associated with the development of thrombotic events and obstetric morbidity,² anti-ribonuclear protein (RNP) antibodies that are markers of myositis and Raynaud's phenomenon,³ and anti-SSA/Ro that are associated with congenital heart abnormalities in newborn infants.⁴ One of the most severe events in the course of SLE is the development of glomerulonephritis,⁵ and much effort has been spent to find a useful and early marker of this complication. Anti-dsDNA antibodies are often associated with lupus nephritis,⁶ and the presence of anti-dsDNA is a hallmark of SLE.^{7,8}

However, evidence has accumulated in recent years that anti-chromatin autoantibodies are correlated even better with lupus nephritis than anti-dsDNA.^{9–12} Chromatin is the native histone-DNA complex found in the nucleus of eukaryotic cells, and it is organised into a repeating series of nucleosomes. Anti-chromatin-chromatin immune complexes can bind to the glomerular basement membrane *in vivo*.¹³ Chromatin (or nucleosomes) is an antigen for T and B cells from patients with SLE.^{12,14} Additionally, anti-chromatin antibodies are a ubiquitous feature of murine lupus,¹⁵ and are necessary but not sufficient for the development of glomerulonephritis in one strain of mouse.¹⁶ It was found that anti-chromatin always preceded the appearance of anti-dsDNA antibodies in two strains of mice, and the suggestion

was made that anti-dsDNA antibodies were a subset of anti-chromatin antibodies.¹⁵

In this study we investigated the prevalence of both anti-dsDNA and anti-chromatin antibodies in a large series of patients with SLE in order to assess their clinical significance and, particularly, their value as a marker of lupus nephropathy. To determine the specificity of these antibodies for SLE, a large number of patients with other connective tissue diseases were tested for anti-chromatin antibodies. It was also possible to follow the antibodies over time from serial bleeds of some patients with SLE.

PATIENTS AND METHODS

Patients and controls

Clinical and laboratory features of 100 consecutive and unselected patients (93 female, seven male; mean (SD) age 37 (14) years, range 11–70 years) with SLE were prospectively studied. All fulfilled four or more of the 1982 American College of Rheumatology (ACR) revised criteria for the classification of SLE.⁸

The disease control groups consisted of 100 patients with primary Sjögren's syndrome (classified according to the European criteria),¹⁷ 30 with primary antiphospholipid syndrome (APS) (categorised according to the preliminary criteria for the classification of APS),¹⁸ and 10 with systemic sclerosis (classified according to the ACR preliminary criteria).¹⁹ The normal control group consisted of 100 healthy blood donors from the blood bank of our hospital.

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; APS, antiphospholipid syndrome; CI, confidence interval; ECLAM, European Consensus Lupus Activity Measurement; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus

Definition of clinical features and disease activity

The patients had been attending our institute either as in- or outpatients between 1999 and 2000. All had documented medical histories and underwent a medical interview as well as a routine general physical examination by a qualified internist. A serum sample from each patient was collected for the immunological tests. Clinical and serological characteristics of all these patients were collected in a protocol form. Salient features included in this protocol were: (a) gender, (b) age, (c) laboratory features, and (d) clinical manifestations at the time blood was drawn. Information collected in the protocol forms was transferred to a computerised database program. The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki.

The clinical manifestations evaluated in this protocol were defined according to the recommendations of the ACR glossary committee.²⁰ Specifically, nephropathy was considered when patients presented (a) persistent proteinuria >0.5 g/day or greater than 3+ if measurement was not performed; or (b) cellular casts (may be red cell, haemoglobin, granular, tubular, or mixed); or (c) otherwise unexplained rise in serum creatinine >75 µmol/l. Renal biopsies were reviewed by two pathologists and categorised according to the modified classification proposed by the World Health Organisation²¹: type I—normal kidney; type II—mesangial glomerulonephritis (presence of mesangial deposits with mesangial hypercellularity); type III—focal proliferative glomerulonephritis (inflammatory changes affecting some glomeruli but leaving other unaffected); type IV—diffuse proliferative glomerulonephritis (virtually all glomeruli show inflammation); type V—membranous nephropathy (diffuse generalised thickening of the capillary wall and predominant intramembranous and/or subepithelial electron-dense deposits, without inflammatory changes).

Disease activity was assessed by the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM).²²

Detection of autoantibodies

Anti-chromatin antibodies of the IgG isotype were measured by a commercial semiquantitative enzyme linked immunosorbent assay (ELISA; INOVA Diagnostics Inc, San Diego, CA) according to the manufacturer's instructions. Antinuclear antibodies were determined by indirect immunofluorescence using triple tissue cryostat sections (liver-stomach-kidney) and Hep-2 cells as substrate (Euroimmun). Anti-dsDNA antibodies were determined by Farr's ammonium sulphate precipitation technique (Amerlex, Trinity Biotech, Ireland).²³ Antibodies to extractable nuclear antigens of the IgG isotype, including Ro(SSA), La(SSB), U1-snRNP, and Sm were detected by ELISA (Captia, Trinity Biotech, Ireland). Rheumatoid factor was detected by nephelometry (Behring). Anticardiolipin antibodies of the IgG and IgM isotypes were measured by an ELISA, as previously described.²³ The lupus anticoagulant activity was detected by coagulation assays, following the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid Dependent Antibodies).²⁴

Statistical analysis

Conventional χ^2 and Fisher's exact tests were used for analysing qualitative differences, and Student's *t* test was used for comparison of means, assuming similar variance in independent samples. A value of $p < 0.05$ was taken to indicate significance. When several independent variables appeared to have statistical significance in the univariate analysis, a logistic regression test was performed for multivariate analysis to rule out possible confounding variables. Only those variables showing statistical significance in the multivariate analysis were considered significant in this study. The odds ratio (OR) was calculated for assessing the risk of appearance of each

Table 1 Prevalence of anti-chromatin antibodies in systemic autoimmune diseases and controls

Group	Anti-chromatin antibodies No (%)	p
Systemic lupus erythematosus (n=100)	69 (69)	<0.05
Primary Sjögren's syndrome (n=100)	8 (8)	–
Systemic sclerosis (n=10)	1 (10)	–
Primary antiphospholipid syndrome (n=30)	2 (7)	–
Healthy blood donors (n=100)	0 (0)	–

variable. A lower limit of the 95% confidence interval (CI) that exceeded 1.0 was taken to indicate statistical significance in the case of positive association and an upper limit lower than 1.0 in the case of negative association. Results of the analysis of continuous variables are indicated as mean (SD). Linear regression analysis was performed for comparison of continuous variables. This statistical analysis was performed by the SPSS and STATCALC programs using the information stored in the database program.

RESULTS

Prevalence of anti-chromatin antibodies

Positive levels of anti-chromatin antibodies (>20 U) were detected in 69/100 (69%) patients with SLE. In contrast, they were found in only 8/100 (8%) patients with primary Sjögren's syndrome, in 1/10 (10%) patients with systemic sclerosis, in 2/30 (7%) patients with primary APS, and in 0/100 (0%) healthy blood donors (table 1).

Relationship between anti-chromatin antibodies and clinical features

Fifty two (52%) patients with SLE had clinical evidence of lupus nephropathy at the time of the protocol study. Renal biopsies performed at the time of clinical diagnosis of renal involvement had disclosed type IV lesions in 19 patients, type III in 15, type II in 11, and type V in 7. Forty two of the patients with nephropathy were positive for anti-chromatin antibodies, yielding a sensitivity of these antibodies for lupus nephropathy of 81% and a specificity of 39%. Patients with anti-chromatin antibodies had a twofold higher prevalence of lupus nephropathy than those without these antibodies (58% v 29%, $p < 0.01$; OR=3.4, 95% CI 1.3 to 9.3). The mean level of anti-chromatin antibodies in patients with lupus nephropathy was 68 U and in patients without nephropathy 42 U ($p < 0.01$).

No differences in the prevalence of the other clinical manifestations were found among patients with and without anti-chromatin antibodies (table 2).

Table 2 Prevalence of active SLE clinical manifestations in patients with and without anti-chromatin antibodies. Results are shown as No (%)

Manifestations	Anti-chromatin antibodies		p
	Positive (n=69)	Negative (n=31)	
Cutaneous	30 (43)	14 (45)	NS
Arthritis	22 (32)	10 (32)	NS
Serositis	2 (3)	0 (0)	NS
Haematological	4 (6)	2 (6)	NS
Nephropathy	40 (58)	9 (29)	<0.01
Central nervous system	1 (1)	0 (0)	NS
Thrombosis	1 (1)	0 (0)	NS

NS, not significant.

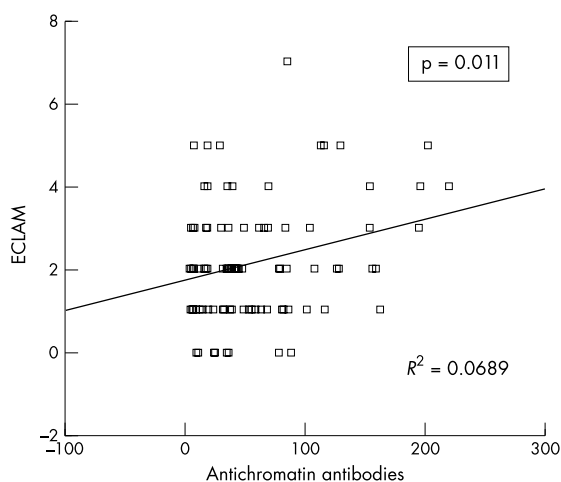


Figure 1 Correlation between the levels of anti-chromatin antibodies and SLE disease activity score as measured by ECLAM.

A significant correlation was found between the levels of anti-chromatin antibodies and disease activity score as measured by ECLAM ($p=0.011$, $R^2=0.0689$) (fig 1).

Relationship between anti-dsDNA antibodies and clinical features

Positive levels of anti-dsDNA antibodies (>15 U) were found in 55 (55%) patients with SLE but in none of the other groups of patients. Thirty nine of the 52 patients with nephropathy were positive for anti-dsDNA, yielding a sensitivity of these antibodies for lupus nephropathy of 75% and a specificity of 63%. Patients with anti-dsDNA antibodies were also found to have a higher prevalence of lupus nephropathy than those without these antibodies (71% *v* 32%, $p<0.001$; OR=5.4; 95% CI 2 to 14.8). No differences in the prevalence of the other clinical manifestations were found among patients with and without anti-dsDNA antibodies.

Relationship between anti-chromatin antibodies and anti-dsDNA and other serum autoantibodies

Forty nine patients had positive levels of both anti-dsDNA and anti-chromatin antibodies (30/49 (61%) had lupus nephropathy), but 20 patients had anti-chromatin without anti-dsDNA

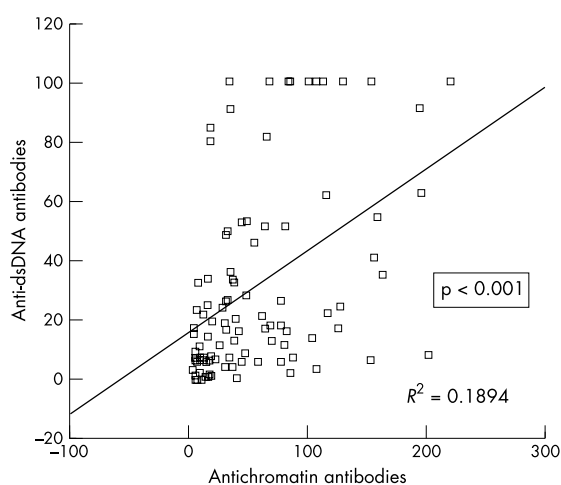


Figure 2 Correlation between the levels of anti-chromatin antibodies and those of anti-dsDNA antibodies.

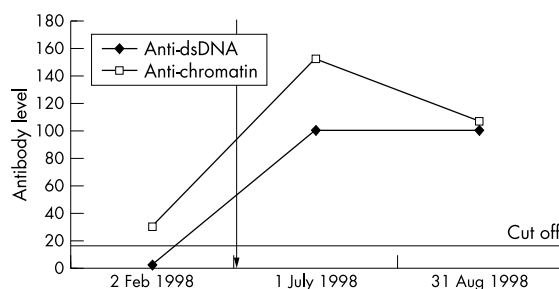


Figure 3 Serial determinations of both anti-chromatin and anti-dsDNA antibodies in a patient who developed lupus nephropathy during the study period, showing that anti-chromatin antibodies appeared before anti-dsDNA antibodies.

antibodies (8/20 (40%) had lupus nephropathy), while only six had anti-dsDNA without anti-chromatin antibodies (3/6 (50%) had lupus nephropathy). Additionally, a significant correlation was found between the levels of anti-chromatin antibodies and those of anti-dsDNA antibodies ($p<0.0001$, $R^2=0.189$) (fig 2).

Serial determinations of both anti-chromatin and anti-dsDNA antibodies in three patients who developed lupus nephropathy during the study disclosed that anti-chromatin antibodies appeared before anti-dsDNA antibodies in one of them (fig 3).

No correlation was found between anti-chromatin antibodies and the presence of antinuclear antibodies, antiphospholipid antibodies, antibodies to extractable nuclear antigens, or rheumatoid factor.

DISCUSSION

Lupus nephropathy is a common complication of SLE that can greatly influence the prognosis. Clearly, the mortality rate is higher for patients with SLE with nephritis than in those without renal disease,^{5, 22-25} and some 10–60% of patients with SLE with nephritis (depending on genetic, socioeconomic, and treatment differences) eventually develop end stage renal failure that requires dialysis or transplantation.²⁶ Therefore, much effort has been spent in finding a useful and early marker of this complication. In this study we found that anti-chromatin antibodies were clearly associated with the presence of lupus nephritis with a sensitivity of 81%, which was slightly higher than the 75% sensitivity of anti-dsDNA antibodies. Additionally, a significant correlation was found between the levels of anti-chromatin antibodies and disease activity.

Most studies have found that anti-chromatin/nucleosome antibodies are quite sensitive and specific for SLE,^{9-12, 27} but a few have found a high prevalence in other diseases.^{11, 28, 29} In the current study anti-chromatin showed a sensitivity of 69% in the patients with SLE. There was a specificity of 100% in the normal group, and 92% in the disease control group. These results agree with the group of studies showing both high sensitivity and specificity. Also in agreement with these studies, anti-chromatin showed a higher prevalence than anti-dsDNA in patients with SLE. There are three reasons that some studies showed high anti-chromatin reactivity in patients with systemic sclerosis. In one case whole nucleosomes were used that contained small amounts of the Scl-70 antigen. The patients with systemic sclerosis who were anti-Scl-70 positive were low positive on this preparation.²⁹ In another case, the antigen was denatured H2A plus denatured H2B added to DNA (personal communication).²⁸ In this case the sera from patients with systemic sclerosis were reacting with epitopes on the denatured histones that did not reconstitute into their native conformations. In a third study¹¹ a cut off between positive and negative for anti-chromatin was chosen

that was two standard deviations above the average of a non-disease group. Because a non-disease group does not display a Gaussian distribution of binding, this was not the appropriate statistical method to choose a cut off (it was too low). When H1-stripped chromatin or nucleosome core particles are used as the antigen, and an appropriate cut off between positive and negative is used, virtually no patients with systemic sclerosis are positive for anti-chromatin antibodies.^{27,29}

In two studies using ELISA to measure anti-dsDNA and anti-chromatin antibodies in both human and murine lupus, no samples were positive for anti-dsDNA and negative for anti-chromatin antibodies,^{9,15} suggesting that anti-dsDNA were a subset of anti-chromatin. In this study, using the Farr assay to measure anti-dsDNA antibodies, six samples were anti-dsDNA positive but anti-chromatin antibody negative. The most likely explanation is that some antibodies recognise structures of DNA that can occur in protein-free DNA in solution but do not occur in the DNA wrapped around the histones in chromatin that is bound to the solid phase of the ELISA plate. None the less, in this study at least one patient did develop anti-chromatin antibodies before developing anti-dsDNA. Additionally, 49 of the 55 anti-dsDNA positive samples were also anti-chromatin positive. Both these findings are consistent with the concept that most of the anti-dsDNA antibodies in patients with SLE are a subset of anti-chromatin antibodies.

The measurement of anti-chromatin antibodies appears to be a useful addition to the laboratory tests that can help in the diagnosis and treatment of SLE. These antibodies are both sensitive and specific for SLE, and are a useful marker for an increased risk of lupus nephritis. Because a positive LE cell test was often correlated with more severe symptoms in lupus, and anti-chromatin (previously called antideoxyribonucleoprotein) antibodies are the main antibody causing LE cell formation²⁹—together with anti-histone H1 antibodies³⁰—it is not surprising to find correlations between disease and anti-chromatin. Additionally, the finding that immune complexes comprising chromatin and anti-chromatin can deposit in the glomerular basement membrane of the kidney,¹³ and that anti-chromatin antibodies are a necessary component for the development of glomerulonephritis in one strain of mouse,¹⁶ provides theoretical evidence that anti-chromatin antibodies can have pathological properties in some patients with SLE.

Authors' affiliations

R Cervera, M Ramos-Casals, J Font, M García-Carrasco, A Sisó, F Ramírez, M Ingelmo, Department of Autoimmune Diseases, Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia (ICII), Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

O Viñas, Y Machuca, J Vives, Laboratory of Immunology, Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia (ICII), Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

R W Burlingame, Department of Research and Development, INOVA Diagnostics Inc, San Diego, CA, USA

REFERENCES

- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113–24.
- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987;46:1–6.
- Van Venrooij WJ, Sillekens PTG. Small nuclear RNA associated proteins: autoantigens in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:635–45.
- Askana AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002;11:145–51.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167–75.
- Tan EM, Schur PH, Carr RI, Kunkel HG. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1966;45:1732–40.
- Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989;44:93–151.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994;94:184–92.
- Amoura Z, Piette J-C, Bach J-F, Koutouzov S. The key role of nucleosomes in lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:833–43.
- Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:76–84.
- Bruns A, Bläss S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2307–15.
- Kramers C, Hylkema MN, van Bruggen MC, van de Lagemaat R, Dijkman HB, Asmann KJ, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:568–77.
- Mohan C, Adams S, Stanik V, Datta SK. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus. *J Exp Med* 1993;177:1367–81.
- Burlingame RW, Rubin RL, Balderas RS, Theofilopoulos AN. Genesis and evolution of antichromatin autoantibodies in murine lupus implicates T-dependent immunization with self antigen. *J Clin Invest* 1993;91:1687–96.
- Morel L, Blenman KR, Croker BP, Wakeland EK. The major murine systemic lupus erythematosus susceptibility locus, SLE1, is a cluster of functionally related genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1787–92.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340–7.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
- American Rheumatism Association glossary committee. Signs and symptoms. *Dictionary of the Rheumatic Disease* 1982;1:1–80.
- Grishman E, Gerber MA, Churg J. Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: light and immunofluorescence microscopic observations. *Am J Kid Dis* 1982;2(suppl 1):135–41.
- Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:527–39.
- Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:109–13.
- Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC subcommittee for the standardization of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991;65:320–2.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982;25:612–17.
- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945–50.
- Hmida Y, Schmit P, Gilson G, Humbel RL. Failure to detect antinucleosome antibodies in scleroderma: comment on the article by Amoura et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:280–2.
- Wallace DJ, Lin HC, Shen GQ, Peter JB. Antibodies to histone (H2A-H2B)-DNA complexes in the absence of antibodies to double-stranded DNA or to (H2A-H2B) complexes are more sensitive and specific for scleroderma-related disorders than for lupus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1795–7.
- Schlumberger W, Daehnrich C, Suer W, Frahm S, Stoecker W. Autoantibodies against nucleosomes are pathognomonic for SLE - a 2nd generation ELISA shows no reactivity with sera from scleroderma patients. In: Conrad K, Fritzler M, Meurer M, Sack U, Shoenfeld Y, eds. *Proteomics to molecular epidemiology: relevance of autoantibodies*. Dresden: Pabst Science Publishers, 2002:639–40.
- Schett G, Rubin RL, Steiner G, Hiesberger H, Müller S, Smolen J. The lupus erythematosus cell phenomenon. Comparative analysis of antichromatin antibody specificity in lupus erythematosus cell-positive and -negative sera. *Arthritis Rheum* 2000;43:420–8.

JULY 2007 VOL 66 SUPPLEMENT II

Annals of the Rheumatic Diseases



Annual European Congress of
RHEUMATOLOGY

EULAR 2007

Barcelona, 13 – 16 June 2007

Abstracts

eular

www.annrheumdis.com

The EULAR Journal

BMJ|Journals

measurements, presence of restrictive and/or obstructive lung diseases, smoking and Raynaud's phenomenon.

None of the screening tests showed significant difference between patients with and without PAH. 31 patients were on warfarin including 5 with PAH (not all LA positive).

Conclusion: The point prevalence of PAH was 4.2% in our cohort of patients with SLE. It was difficult to predict patients with PAH but the significant association of LA and the presence of APS in patients with PAH strengthen the role of thrombosis in PAH with SLE. Screening tests were of no value in identifying the mild cases of PAH seen in our cohort. Echocardiography should be considered in women with SLE planning pregnancy but is not indicated routinely otherwise.

SAT0162 PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES DETERMINED BY TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A. Prabu¹, K. Patel², J.N. Townsend³, D. Thickett³, P. Nightingale⁴, V. Toescu¹, C. Yee¹, R.D. Situnayake⁵, C. Gordon¹, ¹ Rheumatology, ² Division of Immunity and Infection, ³ Cardiology, ⁴ Respiratory medicine, ⁵ Statistics, University of Birmingham, ⁶ Rheumatology, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

Background: The cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) may involve the pericardium, myocardium and endocardium. These include pericarditis, valvular diseases, ischaemic heart disease, impaired cardiac function and conduction defects.

Objectives: To determine the prevalence of cardiac morphological and functional abnormalities as assessed by electrocardiogram (ECG) and transthoracic echocardiography (TTE) in patients with SLE.

Methods: All 392 patients with SLE attending our clinics between January 2004 and December 2005 were invited to take part in this prospective cross-sectional study. 283 patients gave informed consent and were recruited. They underwent a 12-lead ECG and TTE to assess cardiac morphology and function.

Results: The median age was 41 years (range 18-62) and disease duration was 8.7 years (range 0-32). 94% were female and 98.2% fulfilled 4 of the 1982 ACR classification criteria for SLE. The racial distribution of our SLE cohort was 18.7% Afro-Caribbean, 19.8% Asian, 56.2% white Caucasian, 0.7% Oriental and 4.6% others. 14/283 (4.9%) were known to have SLICC/ACR damage index cardiovascular score of 1 (3.8%) or 2 (1.1%), including 8 patients with valvular heart disease, 6 with ischaemic heart disease, 1 with cardiomyopathy and 1 with pericarditis.

Mitral valve thickening, valvular regurgitation, left ventricular systolic dysfunction (LVSD) and concentric left ventricular hypertrophy (LVH) were the commonest abnormalities detected on TTE (Table 1). 41/283 (14%) had mitral valve thickening, commonly involving the anterior leaflet. Other abnormalities included left ventricular and left atrial dilatation, and segmental wall motion abnormality. We were able to calculate ejection fraction (EF) in 256/283 patients and 10 patients had an EF <50%. No patients had a pericardial effusion or thickening at the time of assessment.

12 lead ECG was performed in 278/283 patients. 46 patients had a resting heart rate <60/min and 7 had a resting rate >100 beats/min. 14 (4.9%) patients had right axis deviation and 8 (2.8%) had left axis deviation. 3 (1.1%) had left bundle branch block and 12 (4.3%) had right bundle branch block. No other conduction defects were detected.

Frequency of cardiovascular abnormalities in SLE patients:

	Mild, n (%)	Moderate, n (%)	Severe, n (%)
Tricuspid regurgitation	122 (43.1)	4 (1.4)	2 (0.7)
Mitral regurgitation	83 (29.6)	11 (3.9)	1 (0.4)
Aortic regurgitation	24 (8.6)	2 (0.7)	0 (0)
LV systolic dysfunction	15 (5.4)	6 (2.1)	0 (0)
LV hypertrophy	35 (12.3)	2 (0.7)	1 (0.4)

Conclusion: Thickening of the anterior mitral valve was the most common cardiac morphological abnormality in our SLE cohort. The majority of valvular abnormalities are mild without compromise in cardiac function. The presence of left ventricular hypertrophy and LVSD are likely to reflect the increased prevalence of systemic hypertension and ischaemic heart disease in patients with SLE. In contrast to previous studies, pericardial disease was absent in our cohort at the time of assessment.

SAT0163 CAUSES OF ADMISSION AND OUTCOME OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS THAT REQUIRES ATTENTION IN THE MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT

F. Ramirez¹, M. Diaz², J. Roa², M. Chalem¹, F. Guevara¹, ¹ Rheumatology, ² Intensive care unit, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune systemic disorder that affects multiple organ systems and causes significant morbidity and mortality. Some of SLE patients require intensive

care due to severe illnesses such as sepsis, cardiopulmonary, central nervous systems and renal involvement. The outcome factors in these patients are not well established.

Objectives: To describe the causes of admission, course, and outcome of 15 patients admitted to a intensive care unit (ICU) in a referral university medical center and to correlate survival data with severity or activity scores including APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score and SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) score.

Methods: A retrospective case series review was performed for all medical ICU admissions with diagnosis of SLE according to the American College of Rheumatology criteria at Fundación Santa Fe de Bogotá university medical center, from July 2003 to November 2006. We describe 15 patients (11 female/4 males) that required 19 emergency admissions to the ICU. Data were shown in means \pm standard deviation (SD) and percentages. The statistical analysis between means and proportions was established using Fisher's exact test and the Student's t-test. $P < 0.05$ was chosen as indicative of statistical significance.

Results: Fifteen patients required nineteen ICU admissions. The mean age of all patients was 49.1 years \pm 16, 80, and the mean stay in ICU was 6 days \pm 13, 60. The main causes of ICU admissions were: infection in 10/19 (52.63%) and disease flare-up in 3/19 (15.79%). There were seven cases (36, 84%) that required mechanical ventilation and five cases (26, 32%) dialysis. Thirteen cases (68,42%) were treated with steroids, two with Cyclophosphamide (10,52%), four with Azathioprine (21,05%), one with Rituximab (5,26%) one with Cyclosporine (5, 26%) and one with Micolfenolate (5,26%). Mortality rate during ICU stay was 36,84% (7 cases). The no survival group had higher severity illness score (APACHE II) than the survival group (16,28 \pm 6,32 vs. 10,91 \pm 3,80) ($p < 0,03$). No statistical difference was found between no survivors-survivors with the SLEDAI score (15,88 \pm 14,8 vs 13,08 \pm 8,22) ($P < 0,60$).

Conclusion: The main causes of the admissions were infection followed by rheumatic disease flare-up. In this study the APACHE II score was a predictor of mortality for patients with SLE admitted to ICU. These conclusions should be confirmed in following investigations.

SAT0164 CLINICAL UTILITY AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS OF SERIAL RENAL BIOPSIES IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHROPATHY: ANALYSIS OF 318 BIOPSIES FROM A SINGLE CENTER

A. Sisó¹, A. Bove², P. Brito-Zeron³, N. Soria², N. Nardi², G. Espinosa², M. Ingelmo², R. Cervera², M. Sole³, A. Darnell⁴, M. Ramos-Casals², ¹ CAP Les Corts, ² Department of Autoimmune Diseases, ³ Department of Pathology, ⁴ Department of Nephrology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Objectives: To analyze the clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and biopsy-proven nephropathy, focusing on the indications for repeat biopsies, their clinical utility and the possible resulting therapeutic changes.

Methods: Between 1992 and 2006, 318 renal biopsies were performed in 213 consecutive SLE patients with lupus nephropathy (LN). All patients fulfilled the 1997 revised criteria of the American College of Rheumatology. The reasons for performing the repeat kidney biopsies and the therapeutic consequences were evaluated.

Results: Of the 213 patients with LN, 194 (91%) were women and 19 (9%) men, with a mean age at diagnosis of LN of 31 years. According to the WHO classification, the first renal biopsy showed class I in 7 (3%) patients, class II in 42 (20%), class III in 42 (20%), class IV in 85 (40%), class V in 32 (15%) and mixed classes in 5 (2%). A second renal biopsy was performed in 77 (36%) patients, a third biopsy in 23 (11%) and a fourth biopsy in 5 (2%) patients. The reasons for obtaining serial kidney biopsies were worsening of renal function in 78 (74%) patients and reassessment of therapy in 27 (26%). Of the 78 patients biopsied due to worsening of renal function, 29 (37%) showed progression to more proliferative classes, 26 (33%) showed no change in the class but had an increased chronicity index, 7 (9%) showed a change between proliferative/membranous classes, 4 (5%) paradoxically showed a less proliferative class and the remaining 11 (14%) had other findings. Of the 27 biopsies performed due to reassessment of therapy, 19 (70%) showed a change to a less proliferative class, 6 (22%) had the same class, 1 (4%) showed a change between proliferative/membranous classes and 1 (4%) paradoxically showed a more proliferative class. Of the 318 biopsies performed, 4 (1.2%) developed renal hematoma and 2 (0.6%) self-limiting fever.

Conclusion: The main reason for performing a repeat kidney biopsy is worsening of renal function, especially an increase in proteinuria. The results of serial biopsies demonstrated a wide variety of histopathological scenarios (increased activity, change in proliferative/membranous class, paradoxical results or increased chronicity) and lead to modification of therapy in more than 80% of re-biopsied patients. Repeat renal biopsies in SLE patients are safe and useful, both clinically and therapeutically.

SAT0165 CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FACTORS AT DIAGNOSIS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N. Soria¹, S. Muñoz¹, P. Brito-Zeron¹, J. Plaza¹, A. Siso², A. Bove¹, M. Ramos-Casals¹. ¹ Department of Autoimmune Diseases, ² CAP Les Corts, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Objectives: To analyze the clinical and immunological factors at diagnosis associated with the development of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: One hundred and seventy four consecutive patients diagnosed with SLE were included and followed up prospectively. All patients fulfilled the 1997 revised SLE criteria of the American College of Rheumatology. The main outcome variable was the development of cardiovascular events (including arterial and/or venous thrombotic events). Univariate and multivariate Cox regression analysis was used to evaluate the effect of variables at diagnosis on the outcome.

Results: Of the 174 patients with SLE, 163 (94%) were women and 11 (6%) men, with a mean age at diagnosis of 30 years. After a mean follow-up of 2006 patient-years, 24 (14%) patients developed a total of 29 cardiovascular events, with an incidence rate of 0.8 events per 1000 patients/year. There were 19 (79%) females and 5 (21%) males, with a mean age at presentation of cardiovascular events of 39.3 years (range 22-71). Cardiovascular events included 17 arterial thrombotic events and 12 venous thrombotic events, and appeared after a mean time of 109.8 months. Most episodes (75%) occurred in patients aged between 30 and 45 years, and 42% occurred in patients with a disease duration larger than 10 years. In the univariate Cox regression analysis, male gender (HR 3.72, $p=0.023$) and lupus anticoagulant -LA- (HR 3.34, $p=0.048$) were identified as predictive variables for cardiovascular events, with LA being an independent significant variable in the multivariate analysis. Kaplan-Meier plots showed that only 78% of patients with LA at diagnosis were free of cardiovascular events in comparison with 92% of those without LA ($p=0.036$) at the end of the follow-up.

Conclusion: We found an incidence of cardiovascular events of one per 1000 patients/year in our cohort of patients with SLE. Cardiovascular disease appeared mainly in patients aged between 30 and 45 years and with a long-term disease evolution. Cox regression analysis identified male gender and presence of lupus anticoagulant at diagnosis as the main factors associated with the occurrence of cardiovascular events.

SAT0166 INFLUENCE OF THE EPIDEMIOLOGIC PROFILE IN THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EXPRESSION OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. ANALYSIS OF 1000 PATIENTS (THE GEMESS COHORT)

M. Ramos-Casals¹, R. Solans², J. Rosas³, M.T. Camps⁴, A. Gil⁵, J. Del Pino⁶, J. Calvo-Alen⁷, C. Hidalgo⁸, M.L. Mico⁹, J. Beltran¹⁰, R. Belenguier¹¹, L. Pallares¹², and the GEMESS Study Group¹. ¹ Department of Autoimmune Diseases, IIBAPS, Hospital Clinic, ² Department of Internal Medicine, Hospital Vail d'Hebron, Barcelona, ³ Department of Rheumatology, Hospital de Vilajoyosa, Alicante, ⁴ Department of Internal Medicine, Hospital Carlos Haya, Malaga, ⁵ Department of Internal Medicine, Hospital La Paz, Madrid, ⁶ Department of Autoimmune Diseases & Rheumatology, Hospital Universitario, Salamanca, ⁷ Department of Rheumatology, Hospital de Sierrallana, Santander, ⁸ Department of Internal Medicine, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, ⁹ Department of Internal Medicine, Hospital La Fe, Valencia, ¹⁰ Department of Rheumatology, Hospital General, Castellon, ¹¹ Department of Rheumatology, Hospital 9 de Octubre, Valencia, ¹² Department of Internal Medicine, Hospital Son Durela, Palma de Mallorca, Spain

Objectives: To determine the influence of epidemiologic characteristics in the clinical and immunologic expression of primary Sjögren syndrome (SS) in a large cohort of patients.

Methods: The GEMESS Study group was constituted in 2005 and included twelve Spanish reference centers with substantial experience in the management of patients with primary SS. By December 2006, the database included 1000 consecutive patients. The following epidemiologic subsets were studied: age < or > 35 years, age < or > 70 years, males vs females and incident vs prevalent cases.

Results: The cohort consisted of 926 females and 74 males (ratio, 12:1). The mean age was 53 years (range, 15-87) at diagnosis and 59 (range, 16-94) at protocol inclusion. There were 201 incident cases and 799 prevalent cases. Multivariate analysis identified the following significant independent variables. Males had a lower frequency of positive ocular tests (84% vs 94%, $p=0.001$), Raynaud phenomenon (7% vs 19%, $p=0.027$) and autoimmune thyroiditis (5% vs 15%, $p=0.032$) in comparison with females. Patients with aged < 35 years presented a lower prevalence of xerostomia (86% vs 98%, $p<0.001$) and a higher frequency of anti-Ro/SS-A antibodies (73% vs 49%, $p<0.001$), low C3 (27% vs 8%, $p<0.001$) and low C4 levels (26% vs 8%, $p<0.001$) in comparison with patients aged > 35. Patients aged > 70 presented a lower prevalence of ANA (78% vs 86%, $p=0.041$), arthralgias (43% vs 53%, $p=0.018$) and leukopenia (12% vs 18%, $p=0.039$), and a higher frequency

of pulmonary involvement (19% vs 8%, $p<0.001$), neuropathy (16% vs 9%, $p=0.001$) and anemia (24% vs 16%, $p=0.01$) in comparison with patients aged > 35. The clinical and immunological expression of prevalent cases was significantly different from that of incident cases, with a higher prevalence of parotidomegaly (30% vs 19%, $p<0.001$) and positive anti-Ro/SS-A antibodies (54% vs 36%, $p<0.001$).

Conclusion: Epidemiologic characteristics have a significant impact on the results of diagnostic tests, the prevalence and diversity of extraglandular involvement and the frequency of the main immunologic markers in patients with primary SS. Primary SS is a systemic disease that can express in many guises depending on the epidemiologic profile.

SAT0167 NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. A FREQUENT HAEMATOLOGICAL MARKER ASSOCIATED WITH SEVERE INFECTIONS

N. Soria¹, P. Brito-Zeron¹, S. Muñoz¹, A. Bove¹, M. Akastli¹, R. Belenguier², A. Siso³, M. Ramos-Casals¹. ¹ Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, ² Rheumatology Unit, Hospital 9 d'Octubre, Valencia, ³ CAP Les Corts, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Objectives: To analyze the prevalence of neutropenia in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome (SS) and its association with clinical and immunological disease expression and adverse outcomes.

Methods: The study cohort included 300 patients diagnosed with primary SS in our Department between 1984 and 2002. The outcomes measured after the first analytical evidence of neutropenia ($<2.5 \times 10^9/L$) were first hospital admission caused by infection, development of systemic manifestations or neoplasia and death.

Results: Ninety nine (33%) patients presented neutropenia during the follow-up, which was related to neoplasia or drugs in 9 (3%) patients and was considered idiopathic in the remaining 90 (27%). Patients with neutropenia had a lower mean age at diagnosis of SS (59.4 vs 51.9 yrs, $p<0.001$) and a higher prevalence of anti-Ro/La antibodies (53% vs 22%, $p<0.001$), RF (49% vs 32%, $p=0.009$) and low C4 levels (19% vs 8%, $p=0.017$) than those without neutropenia. Patients with neutropenia had a higher frequency of other cytopenias (81% vs 45%, $p<0.001$), including leukopenia (59% vs 3%, $p<0.001$), lymphopenia (38% vs 16%, $p<0.001$), thrombocytopenia (28% vs 8%, $p<0.001$) and anemia (54% vs 38%, $p=0.011$), in comparison with patients without neutropenia. Patients with neutropenia had a higher incidence of hospital admission caused by infection in comparison with those without (log rank = 0.0143). Agranulocytosis was found in 7 (2%) patients, predominantly related to neoplasia (5 cases). One (1%) of the 90 patients with SS-related neutropenia developed a large granular lymphocyte T-cell leukemia.

Conclusion: Neutropenia should be considered as a relevant hematologic finding of primary SS, due both to its elevated prevalence (>30%) and its clinical significance (close association with anti-Ro/La antibodies, coexistence with other cytopenias and development of severe infections).

SAT0168 RITUXIMAB AS A THERAPEUTIC OPTION IN SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

D. Roccatello, D. Rossi, A. Mirella, F. Napoli, C. Naretto, S. Baldovino, O. Giachino, V. Modena, L.M. Sena. Centro di Universitario di Ficariche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - CMID, Ospedale S.G. Bosco and Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Università di Torino, Torino, Italy

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease characterized by the production of numerous autoantibodies against a variety of self antigens. B cells play a central role in SLE. Targeting the B cell compartment is therefore an attractive alternative to current available therapies. Rituximab is a human/mouse chimeric monoclonal antibody that specifically reacts with the CD20 antigen, which is restricted to only B-cell lineage and is expressed on pre-B cells, immature, mature naive and mature B cells, but not plasma cells.

Objectives: Rituximab is expected to induce apoptosis of all the CD20-positive B cells, including those with abnormal tolerance inducing a SLE remission.

Methods: Five patients, mean age 35.4 years (range 23-51 years), with severe multorgan involvement including kidney (4 cases, comprising 1 patient with class IV(G) and 1 with class V ISN/RPS glomerulonephritis), skin lesions (4 cases, with necrotizing ulcers in 3), polyneuropathy (2 cases), severe polyarthralgias (all 5 cases) polyserositis (2 cases) were considered eligible for Rituximab therapy as a front line treatment in two cases and for intolerance to conventional therapy in 3 other cases.

Rituximab was administered intravenously at a dose of 375 mg/m² on days 1, 8, 15 and 22. Two more doses were administered 1 and 2 months later. This treatment was combined with two pulses of 600 mg cyclophosphamide and three pulses of 250 mg methylprednisolone followed by oral prednisone, 30 mg gradually tapered until 5 mg in ten weeks. Response was evaluated by assessing the changes in clinical signs and symptoms (SLEDAI score) and laboratory parameters for 12 months.

Results: Levels of erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and anti-dsDNA antibodies significantly decreased whereas C3 and C4 values

dia al cumplimiento de criterios de LES resultaron ser progresivamente mayores en paralelo con el número de alelos mutados presentes:

	A/A			
Edad al comienzo	24,0	31,5	33,7	0,021
Edad 4 criterios	25,7	33,0	39,4	0,038

*A = alelo normal, 0 = alelo mutado

En cuanto a la prevalencia de autoanticuerpos, U1RNP fue menos frecuente en pacientes portadores de alelos 0 (24,5% vs. 42,5% para alelos A, $p = 0,037$). Asimismo, ninguno de los pacientes con genotipos bajo o no-productores de MBL ($n = 11$) resultaron ser Sm positivos, vs. el 29% de los pacientes con genotipos normo-productores ($p = 0,059$).

Conclusiones: Los polimorfismos de MBL no aumentan la susceptibilidad a padecer LES, al menos en nuestra población femenina. Sin embargo, parecen influenciar su expresión clínica, en el sentido de un debut más tardío, retraso en el desarrollo completo del cuadro clínico y, posiblemente, una menor producción de ciertos autoanticuerpos, todo lo cual podría implicar una menor severidad.

90

UTILIDAD PRÁCTICA DE LA BIOPSIA RENAL SERIADA EN LA NEFROPATÍA LÚPICA: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

J. Font, M. Ramos-Casals, A. Sisó, M. García-Carrasco, E. Esteban, L. Corral, A. Lladó, S. Amaro, R. Cervera, A. Darnell y M. Ingelmo

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona.

Objetivo: Analizar la utilidad clínica de la realización de la biopsia renal seriada en la evaluación de la afectación renal del lupus eritematoso sistémico (LES) y las modificaciones que origina en el manejo terapéutico del paciente.

Pacientes: Hemos estudiado un total de 105 pacientes con nefropatía lúpica (95 mujeres y 10 hombres, edad media de 29 años) en los que se habían realizado 142 biopsias renales. Evaluamos los motivos para la realización de una biopsia renal seriada y la modificación terapéutica que motivó su resultado. Todos los pacientes cumplían los criterios revisados de 1982 del American College of Rheumatology para el diagnóstico de LES.

Resultados: Hemos identificado un total de 39 pacientes a los que se realizaron biopsias renales seriadas, en 32 una segunda biopsia y en 7 una tercera. Las principales causas de rebiopsia fueron un empeoramiento en la función renal en 26 (67%) pacientes y la evaluación programada de la respuesta al tratamiento recibido en 13 (33%). Se observó una progresión en el análisis histológico según la clasificación de la WHO en 22 (85%) de los 26 pacientes que habían empeorado de su función renal: 20 pacientes evolucionaron a un tipo de nefropatía más proliferativo (19 progresaron de tipos I, II o III a un tipo IV, y un paciente de tipo II a III), y los otros 2 presentaron un cambio de tipo histológico (de II a V y de V a IV). En los restantes 4 pacientes no se observó cambio en su tipo histológico de nefropatía (tipo IV) aunque se observó un aumento en el índice de lesión crónica. Finalmente, de los 13 pacientes en los que se reevaluó el efecto terapéutico (todos tipo IV) se observó un cambio a un tipo histológico menos proliferativo en 5, mientras que los restantes 8 presentaban el mismo tipo histológico aunque con un aumento en el índice de cronicidad.

Conclusión: La principal causa de rebiopsia renal en nuestros pacientes ha sido el empeoramiento en su función renal. De los pacientes rebiopsiados, el resultado de la segunda biopsia originó un cambio en el manejo terapéutico en un 85% de los casos. En los pacientes sin cambio de su tipo histológico pero con un elevado grado de cronicidad y esclerosis, se optimizó el tratamiento inmunosupresor (especialmente corticoideo). La realización de biopsias renales repetidas en pacientes con nefropatía lúpica muestra indudablemente una gran utilidad práctica en el manejo óptimo de su afectación renal.

91

EXISTENCIA DE NIVELES persistentemente ELEVADOS DE ANTICUERPOS ANTI-DNA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SIN AFECTACIÓN RENAL

J. Font, M. Ramos-Casals, M.P. Brito, M. García-Carrasco, S. Jiménez, A. Sisó, A. Bové, R. Cervera y M. Ingelmo
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, BUAP, Puebla, México.

Objetivo: Analizar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presenten de forma persistente y prolongada niveles elevados de anticuerpos antiDNA sin evidencia de enfermedad renal subyacente.

Pacientes: Hemos analizado un total de 353 pacientes con LES visitados de forma consecutiva en nuestro Servicio. Todos los pacientes cumplían los criterios revisados de 1982 propuestos por el Colegio Americano de Reumatología. Para el estudio seleccionamos aquellos pacientes con niveles persistentemente elevados de antiDNA (> 50 UI/L por técnica de Farr) a lo largo de un mínimo de 2 años consecutivos sin presentar evidencia de nefropatía.

Resultados: Hemos identificado 16 (4,5%) pacientes con niveles persistentemente elevados de antiDNA, 15 mujeres y un hombre con una edad media de 26 años (rango 24-77). Todos estos pacientes presentaban valores de antiDNA superiores a 50 UI/L de forma persistente a lo largo de una media de seis años (rango 2-10 años). Las principales manifestaciones clínicas que se observaron en este período fueron la afectación articular (88%), manifestaciones de tipo vascular como livedo reticularis, fenómeno de Raynaud o isquemia digital (38%), eritema malar (38%), derrame pericárdico (25%) y vasculitis (19%). Las cifras de creatinina y los valores de proteinuria fueron normales en todos los pacientes. Los principales hallazgos inmunológicos fueron ANA e hipocomplementemia en un 100% de casos, anticuerpos antifosfolípidos (69%) y anti Ro/SS-A (31%). El 94% de los pacientes presentaban VSG elevada y un 69% hemocitopenias. Finalmente, 5 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante e inmunosupresores por sus complicaciones vasculares, mientras que los restantes 11 fueron tratados con dosis bajas de corticoides por manifestaciones clínicas menores (cutáneas o articulares).

Conclusiones: A pesar de la estrecha relación entre la existencia de nefropatía lúpica y niveles persistentemente elevados de antiDNA e hipocomplementemia, hemos encontrado este perfil inmunológico en un pequeño subgrupo de pacientes con LES sin evidencia de nefropatía. Aunque algunos de estos pacientes presentan manifestaciones clínicas graves

de tipo vascular, la mayoría presentan un lupus de "bajo voltaje". Por tanto, la existencia de niveles persistentemente elevados de antiDNA e hipocomplementemia no deben ser considerados siempre como marcadores inequívocos de nefropatía en pacientes con LES.

92

MEDIDA DEL DAÑO ACUMULADO EN 120 PACIENTES CON LES

Y. Grandal Delgado, J. Pérez Venegas, J. Salaberrí Maestrojúan, M. Páez Camino, R. de Lara Muñoz, M.C. Márquez Tejero y J. Gutiérrez Rodríguez
Sección de Reumatología. Hospital de Jerez. Cádiz.

Propósito del estudio: Determinar el daño acumulado en LES al primer año de la enfermedad y en el tiempo máximo de evolución.

Métodos utilizados: En 120 pacientes diagnosticados de LES (ARA 1982), aplicamos SLICC/ACR (índice validado para determinar el daño acumulado) en el primer año (SLICC1) y en el tiempo máximo de evolución (SLICC2). Estadística-SPSS.

Resultados obtenidos: 113 mujeres (94,3%) y 7 hombres (5,8%). Edad media: 39,15 años (DS 15,79). Tiempo medio de evolución 7,06 años (DS 4,06). 8(6,6%) presentaron un LES juvenil. SLICC1, 24,1% de pacientes afectados, con una media 0,40 (DS 0,85, rango 0-4) y SLICC2, 39,1%, con una media 0,94 (DS 1,64, rango de 0-8) (t de Student $p < 0,001$). Los sistemas más dañados son: muscular, neurológico; cardiovascular y renal. SLICC2 se correlaciona con el tiempo de evolución (Spearman 0,40 $p < 0,001$). SLICC2 se correlaciona con afectación musculoesquelética, neurológica, renal y cardiovascular ($p < 0,001$) con piel y pulmonar ($p < 0,005$); y no se correlaciona con la afectación ocular, gonadal, gastrointestinal, diabetes y neoplasia. No existen diferencias estadísticamente significativa del SLICC por sexos (Mann-Whitney $p > 0,005$) ni por edad.

Conclusiones:

- SLICC 2 es mayor que el SLICC 1 ($p < 0,001$)
- Los sistemas más dañados: musculoesquelético, neurológico, cardiovascular y renal
- SLICC2 se correlaciona con el tiempo de evolución ($p < 0,001$)
- No existen diferencias estadísticas entre el SLICC por sexos ni por edad.

93

SOBREVIDA DE UNA COHORTE DE ENFERMOS CON LES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

G. López-Antequera, B. Hernández-Cruz, R. Ariza-Ariza, J. Toyos y F. Navarro
HUVM. Sevilla.

Objetivo: Conocer las características sociodemográficas y de supervivencia de los enfermos con LES.

Diseño: Cohorte ambispectiva.

Pacientes y métodos: Se revisaron los expedientes de los enfermos con diagnóstico de LES (ACR 1982), atendidos en el Servicio de Reumatología desde octubre de 1977 hasta noviembre del 2001. También se analizaron los listados de defunciones y los registros de patología.

De la historia clínica, complementada con entrevista con el médico tratante y/o el enfermo, se recogieron variables sociodemográficas, de la enfermedad y de supervivencia.

Análisis estadístico: Descriptivo y gráficas de supervivencia de Kaplan-Mayer.

Resultados: Se registraron datos de 142 enfermos con LE, se excluyeron 7 con lupus discoide, 15 con conectivopatía indiferenciada y 24 por información incompleta de la enfermedad. De los el 96 casos restantes 89% fueron mujeres, con edad promedio al inicio del LES de $29,1 \pm 13,8$ años y una evolución de la enfermedad de $15,6 \pm 9,9$ años. Las características clínicas principales y la curva de supervivencia se presentan en las gráficas. La supervivencia a 10, 20 y 30 años fue de 98%, 95% y 63%, respectivamente.

Conclusión: Los enfermos de la cohorte cursan con manifestaciones clínicas y supervivencia similares a las publicadas.

94

POLIMORFISMOS DEL GEN DE FCGRIIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

I. Rúa-Figueroa, I. García-Laorden**, C. Erausquin, S. Ojeda, P. Pérez-Aciego*, M.J. Citores* y C. Rodríguez-Gallego**
**Fundación LAIR, Madrid. **S. Reumatología e Inmunología. Hospital Dr. Negrin. Las Palmas de Gran Canaria.*

Los polimorfismos del gen del FcγRIIa han sido implicados en la patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La presencia del alelo de baja afinidad (R131) está asociada a la disminución del aclaramiento de inmunocomplejos por parte del sistema mononuclear fagocítico. En varios, pero no todos los estudios, R131 ha resultado factor de riesgo genético de LES y/o modificador de su presentación clínica.

Objetivos: Determinar si los polimorfismos del gen del FcγRIIa influyen en la susceptibilidad a padecer LES o en su presentación clínica.

Métodos: El genotipo de 93 pacientes con LES (criterios ACR 1982) y 305 controles fue determinado mediante PCR-RFLP. Los datos clínicos fueron recogidos retrospectivamente

Resultados: La prevalencia del genotipo RR fue mayor en pacientes vs. controles (31,2% vs 24,6%) si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Analizando las características clínicas, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con o sin hipocomplementemia, anemia, otras citopenias, antiDNA, antiSm, trombosis o incidencia de infecciones. Analizando los genotipos de pacientes con nefritis ($n = 40$), existía una tendencia, no estadísticamente significativa, a una menor prevalencia de alelo R131 (48,7% vs. 58%) así como de genotipo RR (22,5% vs 37,7%) comparando con pacientes sin nefritis

Conclusión: en nuestra población, los polimorfismos del gen del FcγRIIa no parecen constituir un factor de riesgo genético de LES. Tampoco parecen influir en las manifestaciones clínicas, si bien el escaso número de pacientes analizados no nos permite extraer conclusiones firmes sobre el particular. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios realizados en población europea, donde, a diferencia de lo que sucede en otros grupos étnicos, no se ha podido demostrar que los polimorfismos del gen del FcγRIIa estén implicados en la patogenia del LES.