

ARTÍCULO CLÁSICO

Factores pronósticos y sobrevida en la evolución de la nefritis lúpica. Estudio de 17 años

Dr. José Francisco Martínez Delgado¹
Dra. Marta Pérez de Alejo Rodríguez²
Dr. Eddy Silverio Martínez³

RESUMEN

Las manifestaciones renales y del sistema nervioso central confieren al lupus eritematoso sistémico una mayor gravedad en la enfermedad y definen el pronóstico. El compromiso renal varía desde formas larvadas o asintomáticas hasta rápidamente progresivas, con insuficiencia renal y muerte. Este trabajo pretende describir el comportamiento de la evolución, pronóstico y sobrevida de un grupo de pacientes con nefritis lúpica, atendidos en el Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Villa Clara, en el periodo de febrero de 1991–abril de 2008. Se realizó un estudio descriptivo longitudinal con una muestra constituida por 58 pacientes aquejados de la enfermedad, con diagnóstico clínico, de laboratorio e histológico de nefritis lúpica; se utilizó la clasificación de la OMS. De ellos pertenecen 53 al sexo femenino y cinco al masculino, para un 91.37% y 8.63%, respectivamente. Del total de pacientes, nueve fallecieron (15.5%) y la sobrevida (53.44%) está por debajo de los seis años de evolución; los grados III y IV de nefritis ocuparon el 53.44% de todos los casos. Las opciones terapéuticas empleadas incluyeron la prednisona, el imurán y la ciclofosfamida, de forma aislada o en combinación. La toma renal en esta enfermedad constituye un factor pronóstico importante para los pacientes que la padecen.

DeCS:

NEFRITIS LUPICA/terapia
PRONOSTICO
SOBREVIDA

SUMMARY

Renal and central nervous system manifestations give the systemic lupus erythematosus increased severity and define the prognosis. Renal involvement varies from latent or asymptomatic forms to rapidly progressive ones with renal failure and death. This work is aimed at describing the behavior of the evolution, prognosis and survival in a group of patients with lupus nephritis treated at the Arnaldo Milián Castro Provincial University Hospital in Villa Clara, during the period from February 1991 to April 2008. A longitudinal descriptive study was carried out with a sample of 58 patients suffering from the illness. These patients had clinical, laboratory and histological diagnoses of lupus nephritis. The WHO classification was used. Fifty three patients were female (91.37%) and 5 male (8.63%). Nine patients died (15.5%) and the survival (53.44%) is below 6 years of evolution. Grade III and IV nephritis represented 53.44% of all cases. The treatment options used included prednisone, imuran and cyclophosphamide, isolated or in combination. Renal involvement in this illness is an important prognostic factor for patients who suffer from it.

MeSH:

LUPUS NEPHRITIS/therapy
PROGNOSIS
SURVIVORSHIP

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, en la que está alterada la función de los linfocitos T y B, aunque sus mecanismos patogénicos permanecen aún desconocidos.

La afectación renal se produce en el 60% de los casos, y es uno de los factores pronósticos de la enfermedad. Entre los diferentes tipos de nefritis lúpica, la denominada clase IV, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es considerada la de mayor gravedad.¹

La patogénesis de la nefritis lúpica se encuentra mediada por complejos inmunes, que tienen expresiones clínicas, histológicas y pronósticas diferentes; no obstante, aun existe una superposición de las lesiones histológicas y hay una transformación de una forma a otra entre el 15-50%. No todos los anticuerpos anti-DNA circulantes en el LES son necesariamente nefritogénicos.²

El compromiso renal es una complicación frecuente y grave del LES y contribuye directamente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes, e indirectamente a través de efectos colaterales del tratamiento dirigido a las lesiones renales.³ La evolución de la enfermedad renal en el LES es particularmente peor en algunos grupos étnicos como, por ejemplo, los afro norteamericanos.⁴

La nefritis lúpica parece responder mejor a la terapia inmunosupresora cuando el tratamiento es impuesto tempranamente en el curso de la enfermedad. Las opciones de tratamiento para el lupus grave continúa incrementándose con la introducción de la terapia biológica, sola o en combinación con drogas inmunosupresoras (ejemplo, el micofenolato mofetil), lo que conlleva a prolongar los períodos de remisión y duración de la enfermedad; sin embargo, existen factores que pueden predecir un pronóstico fatal en estos pacientes.⁵

El propósito de este estudio es describir diferentes variables demográficas, clínicas, de laboratorio, y el tratamiento para la nefritis lúpica, de acuerdo con su evolución y establecer los factores pronósticos en la evolución de los pacientes diagnosticados con LES, que presentaron una nefritis lúpica en el curso de su enfermedad en el Hospital Universitario "Arnaldo Milán Castro" de Villa Clara, Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo en un universo de estudio de 146 pacientes, diagnosticados LES, según los criterios revisados y actualizados del American Collage of Rheumatology (ACR).⁶ Estos pacientes estaban incluidos en la base de datos de la consulta multidisciplinaria, la cual se inició en enero de 2008 y que obedece a un proyecto ramal para la atención a pacientes con enfermedades colágeno-vasculares y síndrome antifosfolípido, en el Hospital Universitario "Arnaldo Milán Castro" de Villa Clara. Se incluyen todos aquellos pacientes que anteriormente eran atendidos en la Consulta de Inmunología Clínica de este propio centro, y que han mantenido su seguimiento desde antes de 1991 hasta la fecha.

La muestra quedó constituida por los pacientes que reunían los criterios clínicos, de laboratorio e histológicos de nefritis lúpica. El daño renal fue definido mediante biopsia renal, con estudio histopatológico o proteinuria mayor que 0.5g en 24 horas, hematuria, cilindruria o creatininas incrementado (o ambas). Los diferentes grados de nefritis existentes fueron clasificados, según la OMS,⁷ como I Normal, II mesangio proliferativa, III focal segmentaria, IV difusa proliferativa, V membranosa y VI esclerosante. Los casos no clasificados fueron aquellos a los que no se les pudo realizar la biopsia renal por diferentes causas, como es el caso de los pacientes anticoagulados, los que hicieron cuadros vasovagales o de hipotensión arterial durante el procedimiento, por falta de disponibilidad de trócar y otros materiales en ese momento, o por la negativa de algunos pacientes. Algunas muestras de biopsia tampoco fueron útiles, por lo que aumenta el número de los no clasificados en los grados mencionados.

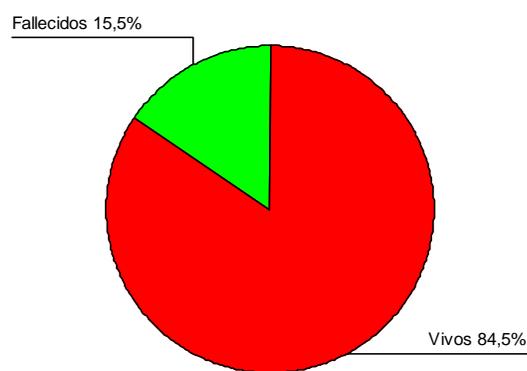
Se evaluaron algunas variables demográficas, clínicas, de laboratorio e histológicas, que permitieron describir la muestra y evaluar la evolución en años de sobre vida en este tipo específico de pacientes.

El análisis estadístico se evalúa y desarrolla en forma descriptiva, por medio de frecuencias relativas, tales como porcentajes y medidas de tendencia central, el promedio o la media.

RESULTADOS

Del total de 146 pacientes con LES, en un período de 20 años, 58 de ellos (39.7%) presentaron una nefritis lúpica en algún momento en el curso de la enfermedad. Las edades fluctuaron entre los 19 y los 70 años, con una media de 41.7 y una desviación típica de 13.16. Evolucionaron a insuficiencia renal crónica (IRC) cuatro casos, los cuales se dializaron y aún están vivos; recibieron transplante renal dos pacientes; uno de ellos hizo rechazo al injerto, posteriormente usó prednisona y citostáticos a altas dosis, recuperando la función renal. El resto de los pacientes no han necesitado diálisis ni transplante renal por no haber evolucionado a IRC, lo que apoya el beneficio del tratamiento utilizado. El gráfico 1 muestra que, de un total de 58 pacientes con toma renal, están vivos el 84.5%, con 15.5% de mortalidad.

Gráfico 1. Evolución de los pacientes con nefritis lúpica



En la tabla 1 se observa que del total de 58 casos, 53 fueron del sexo femenino y cinco del masculino. Hasta la fecha estaban vivos 49 y nueve fallecieron, lo que corresponde con un 84.5% y un 15.5 respectivamente. Cuarenta y siete eran blancos, ocho mestizos y tres negros. De los 53 pacientes femeninos ocho fallecieron, lo que se corresponde con un 15%, y de los cinco pacientes masculinos, uno falleció, lo que hace un 20% de la población masculina.

Tabla 1. Sobrevida en los casos de nefritis lúpica, según los diferentes grados

Sobrevida	Grados de nefritis			
	No registrado	Grado II	Grado III	Grado IV
<=2 años	8		3	7
3-6 años	8	1	1	3
7-10 años	2		1	3
11-14 años	1	2	3	3
15-18 años	1	1	1	2
19-22 años	2	1	1	1
23-26 años			1	1

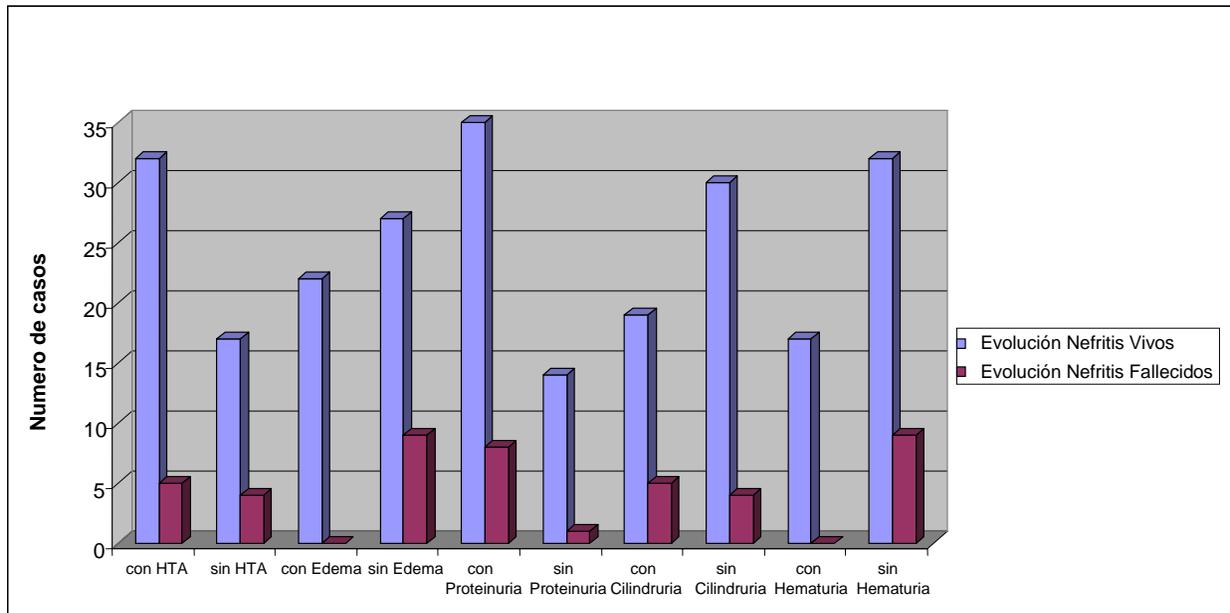
Fuente: Historias clínicas

Como se aprecia en la tabla 1, existen 22 casos no clasificados. Del resto, cinco casos corresponden a grado II, 11 al grado III y 20 al grado IV, todos con diversos años de evolución. En la clasificación de sobrevida de 23-26 años hubo un caso con grado III y uno con grado IV. En los diagnosticados menor o igual a dos años se corresponden tres casos con grado III y siete casos con grado IV, lo que coincide con la máxima frecuencia de los casos diagnosticados por biopsia. Los fallecidos, en dependencia del tiempo de evolución del LES, corresponden a tres casos en el período de 3-6 años, de los cuales dos son de grado III y uno es de grado IV. El mejor pronóstico de vida se encuentra en los pacientes con evolución entre 11-14 años con 11 casos.

El menor tiempo de evolución de la nefritis disminuye la sobrevivencia de los pacientes afectados, cuatro casos se corresponden a menos de dos años de evolución, en comparación con sólo un caso en los tres periodos intermedios comprendido de siete a 18 años.

En el gráfico 2 encontramos en los pacientes con buena evolución una alta relación entre proteinurias elevadas y HTA; en los fallecidos predominaron las proteinurias altas. El eritema malar fue el criterio de lupus de mayor frecuencia en vivos y fallecidos, con mayor prevalencia en el grado IV, seguido de la fotosensibilidad en todos los grados de nefritis.

Gráfico 2. Variables clínicas de nefritis v/s evolución en vivos y fallecidos



Fuente: Historias clínicas

En la tabla 2 se muestran las variables de laboratorio que están relacionadas con el pronóstico fatal de la enfermedad, lo que constata que el ANA fue positivo en ocho de los nueve casos, que se corresponde con un 89% del total de fallecidos. Cinco de los nueve casos (55%) tuvieron anti-DNA positivo, por lo que las variables de laboratorio ANA y el anti-DNA positivo fueron las más relacionadas con el peor pronóstico de la nefritis lúpica.

Tabla 2. Variables de laboratorio v/s evolución de nefritis lúpica

Variables de laboratorio		Evolución de nefritis	
		Vivos	Fallecidos
ANA	Positivo	21	8
	Negativo	28	1
Anti-DNA	Positivo	7	5
	Negativo	42	4
C3	Positivo	10	
	Negativo	8	
	No realizado	31	9
C4	Positivo	9	
	Negativo	8	
Crioglobulinas	No realizado	32	9
	Positivo	9	2
Factor reumatoideo	Negativo	15	2
	No realizado	25	5
Serología reactiva	Positivo	7	
	Negativo	42	9
Anticoagulante lúpico	Positivo	22	1
	Negativo	27	8

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 3, de los pacientes que usaron prednisona, 21 están vivos y cuatro fallecieron; de los que utilizaron ciclofosfamida, 21 están vivos y dos fallecieron y existe la tendencia a mejorar el pronóstico en este último caso. De los nueve fallecidos encontramos que ninguno usó IECA, ocho no usaron hidroxycloroquina (89% en ambos casos) y siete no usaron ciclofosfamida.

Tabla 3. *Tratamientos usados v/s evolución de la Nefritis*

Tratamientos usados		Evolución Nefritis	
		Vivos	Fallecidos
Prednisona	Si	21	4
	No	28	5
Prednisona + imuran	Si	15	1
	No	34	8
Metilprednisolona + imuran	Si	6	
	No	43	9
Ciclofosfamida + prednisona	Si	21	2
	No	28	7
Micofenolato	Si	1	
	No	48	9
Hidroxycloroquina	Si	6	1
	No	43	8
IECA	Si	12	
	No	37	9

Fuente: Historias clínicas

DISCUSIÓN

En el estudio realizado, un 39.7% de los pacientes con LES presentó una nefritis lúpica en el curso de la enfermedad, lo cual coincide con la literatura, que plantea que entre un 25-50% pueden presentar daño renal;¹ sin embargo, otros estiman que puede llegar hasta un 60%.⁸

Con respecto a la mortalidad encontramos que de 58 pacientes en total, hubo ocho fallecidos, que hace un 15.5% en los femeninos; y de los cinco pacientes masculinos, hubo un fallecido que se corresponde con el 25% de la población masculina, lo que concuerda con la literatura consultada, donde otros autores consideran un porcentaje superior de varones que de mujeres fallecidas y se hace referencia a un mal pronóstico de los mismos.^{9,10}

En la literatura consultada los pacientes de raza negra tienen mayor probabilidad de llegar a falla renal, independientemente del status socioeconómico.¹¹ En esta investigación la mayoría fueron blancos.

En general, podemos ver una baja mortalidad en los pacientes incluidos en este estudio de casi un 85% (49 pacientes vivos contra sólo nueve fallecidos), por lo que se infiere que en este seguimiento de más de 20 años el tratamiento indicado ha resultado satisfactorio para la evolución de ellos, donde se han registrado resultados eficientes con la nueva terapia aplicada.

Otros autores plantean que la nefritis mesangial lúpica (tipo II) ocurre de 10-20% de los casos³ y que representa la forma más leve de compromiso glomerular, lo que coincide con este estudio, pues se observa una frecuencia de cinco en 58 casos -aproximadamente el 10% de los casos-. Refieren también que la nefritis lúpica focal proliferativa (tipo III) ocurre en 10-20% de los casos y representa un compromiso más avanzado que la lesión mesangial. Por definición, menos del 50% de los glomérulos están afectados mediante la microscopia de luz, aunque en la inmuno-fluorescencia (para IgG y C3) se revela un compromiso más uniforme. En este estudio se ve una frecuencia de 11 sobre 58 casos totales (19%); esto coincide con la literatura investigada. La nefritis lúpica difusa proliferativa (tipo IV) es la más común y severa forma de nefritis lúpica. Casi todos los pacientes presentan hematuria, proteinuria (síndrome nefrótico), hipertensión e insuficiencia renal; en el laboratorio se observa

hipocomplementemia y niveles elevados de anti-DNA, especialmente durante la enfermedad activa.^{11,12} Aunque no se comparan porcentajes en esas investigaciones, se puede decir que en este estudio existe una correspondencia en 20 casos (34.5%) de 58 totales, a los que se les ha llevado un seguimiento estricto por el personal multidisciplinario que lo atiende y coincide también con lo revisado.

El menor tiempo de evolución de la nefritis disminuyó la sobrevida de los pacientes afectados y se corresponde con cuatro casos en menos de dos años de evolución, en comparación con sólo un caso en los tres períodos intermedios - comprendido de siete a 18 años de evolución- y muestra también que hay un aumento sustancial en la incidencia de nuevos casos en los diagnosticados durante los dos últimos años. Informes publicados plantean que la terapia óptima es incierta, los pacientes asintomáticos a menudo no son tratados, los que padecen la enfermedad moderada pueden recibir prednisona, mientras que aquellos con elevación de creatinina o marcado síndrome nefrótico son tratados con el mismo régimen de las GN difusas. Estos pacientes responden bien, con una sobrevida renal tan alta como del 93% a los 10 años.

La literatura nos muestra que la muerte directamente atribuida a la enfermedad renal dentro de los cinco años del diagnóstico ocurre en menos del 5%, la terapia inmunosupresora no es requerida, aunque muchos pacientes reciben corticoesteroides por enfermedad extrarrenal. En contraste, una enfermedad focal más diseminada o severa (40 a 50% de glomérulos afectados con áreas de necrosis o formación de crecientes, depósitos inmunes subendoteliales, proteinuria en rango nefrótico, e hipertensión) tiene un pronóstico a largo plazo similar a la enfermedad difusa. La incidencia de muerte o enfermedad renal avanzada a cinco años en este último caso es tan alto como del 15-25%.¹³

Coincidentemente con este trabajo, un estudio ha comparado la prednisona sola versus ciclofosfamida o ciclosporina por un año; los grupos tratados con inmunosupresores tuvieron mayor tasa de remisiones (46 v/s 13%) y menor persistencia de síndrome nefrótico (19 v/s 60%).¹⁴

De los nueve fallecidos, siete no usaron ciclofosfamida, es decir, que los factores de mal pronóstico en el caso del tratamiento pueden haber estado relacionados con el no empleo de la hidroxycloquina, de IECA ni de ciclofosfamida que, como se señala en la literatura internacional, mejoran el pronóstico de la nefritis.

El valor pronóstico de los índices de actividad y cronicidad histológicos son un tema controversial, aunque algunos investigadores han propuesto que niveles elevados de cronicidad están asociados con la enfermedad renal progresiva, y que es menos probable que respondan a tratamiento,⁹ otros han notado que los índices de actividad y cronicidad son a menudo similares en los pacientes estables y en los que progresan a enfermedad renal crónica.¹⁵

Un estudio ha comparado la prednisona sola versus ciclofosfamida o ciclosporina por un año; los grupos tratados con inmunosupresores tuvieron mayor tasa de remisiones (46 vs. 13%) y menor persistencia de síndrome nefrótico (19 vs. 60%),³ lo que se demostró también en la presente investigación.

A través de este estudio hemos podido definir algunos factores de mal pronóstico, tanto demográficos, clínicos y de laboratorio como son: raza negra, sexo masculino, icilindruria y presencia de anticuerpos antinucleares, que permiten predecir la evolución de los pacientes con nefritis lúpica y ser más enérgicos en el empleo de medicamentos como la IECA, hidroxycloquina y ciclofosfamida, que mejoran la sobrevida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suria S, Checa MD. Micofenolato mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes con fracaso, intolerancia o recidivadas el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. *Nefrología*. 2007;27(4):459-65.
2. Austin HA, Vaughan EM, Boumpas DT. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine. *Am J Soc Nephrol*. 2000;11:39.
3. Waldman M, Appel GB. Actualización sobre el tratamiento de la Nefritis Lúpica. *Kidney Int*. 2007;2:119-128.

4. Hurtado Aréstegui A. Nefritis Lúpica Diagnostico y Tratamiento [Internet]. Lima, Perú: Servicio de Nefrología "Carlos Monge Cassinelli" Hospital Arzobispo Loayza; 2004. [citado el 3 de diciembre de 2010]. Disponible en: www.uninet.edu/cin2001-old/conf/hurta
5. Mc Cune WJ. Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis. *NEJM*. 2005;21:2282-2284.
6. Loic G, Thomas D. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res*. 2007;9:1186-2193.
7. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M. Derivation of the SLEDAI, A disease activity Index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-640.
8. Appel G, Cohen D, Pirani C, Meltzer J, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based in the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987;83:877-885.
9. McLaughlin JP, Bombardier C, Farewell VT. Kidney biopsie in systemic lupus erythematosus: III survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum*. 1994;37:559-567.
10. Schwartz M, Lan S, Bernstein J. The Lupus collaborative study group: Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42:743-748.
11. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int*. 1987;32:274-79.
12. Austin HA, Boumpas D, Vaughan E, Balow J. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994;45:544-550.
13. Sloan RP, Schwartz M, Korbet SM. Long outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:299-305.
14. Balow J. Lupus Nephritis. *Lupus*. 1998;7:611-616.
15. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S. Clinical and prognostic value of serial biopsies in lupus nephritis. *Am J Kid Dis*. 1999;34:530.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
2. Especialista II Grado en Medicina Interna. Master en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
3. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.