



Universidad Nacional de Rosario. Carrera de Postgrado de
Especialización en Clínica Médica

Prevalencia de nefropatía lúpica en el Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes del Hospital Provincial de Rosario

Autora: Aeschlimann, Carolina. Médica, alumna de la Carrera de Post-grado de Especialización en Clínica Médica de la Universidad Nacional de Rosario (U.N.R.) desde el 1º de junio del año 2012 al 31 de mayo del 2015 en los hospitales “Juan Bautista Alberdi” (HJBA) y “Dr. Clemente Álvarez” (HECA).

E mail: unicaro10@hotmail.com. Tel: 0341-155408711

Tutora: Quintana, Rosana. Médica clínica, reumatóloga. Asistente al Servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno del Hospital Provincial de Rosario.

Estadística: Roberts, Karen

Año: 2016

Índice

Resumen	3
Introducción	5
Material y métodos	7
Resultados	10
Discusión	17
Conclusiones	24
Anexo 1	25
Anexo 2	26
Anexo 3	28
Anexo 4	29
Bibliografía	31
Bibliografía extra consultada	35

Resumen

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que puede afectar a cualquier órgano o sistema. Se estima que un 30 a un 60% de los pacientes con lupus desarrollarán nefropatía lúpica (NL) durante la evolución de la enfermedad.

Objetivo: Estudiar las características clínicas, epidemiológicas, histológicas y analíticas de la NL en pacientes atendidos en el Hospital Provincial de Rosario, así como también las variables asociadas a su desarrollo, respuesta al tratamiento, y factores pronósticos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico mediante la evaluación de una base de datos de pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes del Hospital Provincial de Rosario, entre agosto de 2011 y julio de 2015. En el análisis estadístico, las variables categóricas fueron descriptas como porcentajes y las continuas como media y desviación estándar. Para analizar asociación entre variables y presencia de NL se realizó test Chi-cuadrado de Independencia y test T-student de diferencias de medias. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% para los resultados principales. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar las variables explicativas como predictores de la nefropatía lúpica. Se utilizó el test de significación de cambio McNemar para evaluar efecto de los tratamientos. Se utilizó el programa SAS 9.3. Nivel de significación del 5%.

Resultados: Se analizó un total de 77 pacientes, con una edad media al momento del diagnóstico de 27,14 ($\pm 12,07$) años y un tiempo de evolución de la enfermedad de 8,82 ($\pm 8,22$) años. El 89,31% eran mujeres y el 58,82% eran mestizos. El 68,65% pertenecían a la clase media-baja. La prevalencia de NL fue 35,06% (27 pacientes), con un tiempo medio de evolución de 2,73 \pm 5,60 años. El 100% de los pacientes se encontraban en tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ). El tipo de NL más frecuente por biopsia fue en un 59,25% tipo IV (16/27), de los cuales la mayoría fueron mestizos. El tratamiento de inducción más frecuente fue ciclofosfamida más metilprednisolona (62,96%). En segundo lugar, mofetil micofenolato (MMF) (18,51%) y las dos anteriores en forma secuencial (3,70%). Un paciente fue tratado sólo con pulsos de metilprednisolona. El 40,74% realizaron mantenimiento con MMF, 22,22% con azatioprina, 11,11% con ciclofosfamida, y 3,70% con corticoides. Un paciente realizó diálisis desde el inicio por insuficiencia renal. Un total de 14 pacientes (51,85%) presentaron respuesta al tratamiento, de éstos 50% total y 50% parcial. De los no respondedores, la mayoría correspondía al tipo IV de NL, habiéndose realizado a dos una segunda biopsia,

persistiendo el mismo tipo histológico, y luego de nueva inducción tampoco lograron respuesta. Antes del tratamiento 6 pacientes presentaban función renal alterada. El valor medio de SLEDAI fue mayor en el grupo de pacientes con nefropatía lúpica (13,52 contra 9,38). A través del modelo de regresión logística binario, se evaluó la potencial asociación entre la presencia de NL y las siguientes variables: edad al diagnóstico, etnia, sexo, nivel socioeconómico, hipocomplementemia, anticadiolipinas IgG e IgM, anti ADN, úlceras orales, SLEDAI y SLICC. Se observó una mayor chance de tener NL en los hombres (OR=0,15), en los pacientes que no presentaron úlceras orales (OR=0,32), a medida que el nivel de SLEDAI era mayor (OR=1,13) y cuando el valor de SLICC aumentó (OR=2,37).

Conclusión: La prevalencia de NL fue de 35,06%. Los pacientes pertenecían en su mayoría a un nivel socioeconómico medio bajo, presentaron NL con tipo histológico de peor pronóstico, tuvieron una media de SLEDAI más elevado y mayores valores de SLICC, y fueron en su mayor parte mestizos. Destacamos que en esta cohorte sólo un tercio de los pacientes presentaron NL y todos se hallaban bajo tratamiento con HCQ.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que puede afectar a cualquier órgano o sistema, deviene como resultado de una respuesta autoinmune aberrante, y tanto su curso como su pronóstico son muy variables.

Ha sido descrito como el prototipo de las patologías por complejos inmunes (CI), formados por autoanticuerpos que, unidos a antígenos celulares, al depositarse en el riñón formarán la característica nefropatía lúpica (NL) (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Las tasas de incidencia varían del 1 al 25/100.000 en América y Europa, en tanto que en países de Asia oscilan entre el 0,9 y el 3,1/100.000. Las tasas de prevalencia, en general, fluctúan entre el 20 y el 70/100.000. Tanto la prevalencia como la severidad de la enfermedad son variables de acuerdo a la zona geográfica y de la etnia de los pacientes. Así, la prevalencia es mayor en pacientes africanos, asiáticos e hispanos en comparación con pacientes caucásicos (7, 9, 10).

Se estima que desde un 30 hasta un 60% de los pacientes con lupus desarrollarán nefropatía durante la evolución de la enfermedad. Esto también depende del grupo étnico que se considere, ya que los afro-americanos y mestizos presentan casi el doble de probabilidad de presentar NL que los caucásicos, así como también de evolucionar a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) (1, 3, 8, 9). En nuestro país se realizó un estudio en 24 centros de Tucumán, Mendoza, Santa Fe, Entre Ríos, Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Río Negro, donde se encontró una prevalencia de NL de 49% (323/659 pacientes con LES) (35).

Las manifestaciones iniciales más frecuentes de la NL son la proteinuria, las alteraciones del sedimento urinario y la hipertensión arterial. Sin embargo, en un número no despreciable de pacientes existe la llamada nefropatía silente, en la cual se confirman cambios histológicos previos al desarrollo de manifestaciones clínicas. En estos casos el pronóstico ha demostrado ser mayoritariamente benigno, lo que ha desalentado la realización de biopsia renal a pacientes asintomáticos sin alteraciones del sedimento urinario (1).

A pesar de que en la actualidad se cuenta con diversas estrategias para el diagnóstico y tratamiento, el compromiso renal aún se asocia a mayor morbilidad y mortalidad. Persiste un número importante de pacientes que no responden a los tratamientos conocidos, y un porcentaje de ellos irá a la IRCT (1, 12).

El objetivo del presente estudio fue estudiar las características clínicas, epidemiológicas, histológicas y analíticas de la NL en pacientes atendidos en el Hospital Provincial de Rosario, así como también valorar las variables asociadas a su desarrollo, la respuesta al tratamiento, y los factores pronósticos asociados a la respuesta de dicha entidad.

Material y métodos

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico mediante la evaluación de una base de datos previamente diseñada, en la cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES en el Servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno del Hospital Provincial de Rosario, provincia de Santa Fe, entre agosto de 2011 y julio de 2015. El mismo es un hospital de 3er nivel que recibe afluencia de ciudades aledañas.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, y los Comités de Bioética y Docencia e Investigación el hospital aprobaron la realización del estudio.

Objetivos:

- Determinar la prevalencia de NL en pacientes con diagnóstico de LES atendidos en un servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno, en Rosario, entre agosto de 2011 y julio 2015
- Estudiar las características clínicas, epidemiológicas, histológicas y de laboratorio de las NL
- Analizar las variables asociadas a su desarrollo
- Determinar la tasa de respuesta parcial o completa al tratamiento instaurado
- Analizar variables asociadas a dicha respuesta

Criterios de inclusión: pacientes de cualquier edad, de ambos sexos, que reúnan 4 o más criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1997 para Lupus Eritematoso Sistémico (ver ANEXO 1), atendidos en el Servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno del Hospital Provincial de Rosario.

Los criterios, así como los datos de laboratorio considerados fueron aquellos que el paciente presentaba como acumulados al momento de ingreso a la base de datos.

Se recolectaron los siguientes datos:

- Sexo: femenino o masculino
- Etnia: blanco, amerindio, mestizo ^(14, 15)
- Nivel socioeconómico: bajo, medio bajo, medio ⁽¹⁶⁾
- Edad: medida en años
- Edad de diagnóstico de LES: medida en años
- Tiempo de evolución de la enfermedad: medida en años
- Comorbilidades (hipertensión arterial): presencia o ausencia
- Consumo de tabaco: sí o no

Desde el año 2011 contamos, en las historias clínicas de los pacientes atendidos en nuestro servicio, con la incorporación de datos demográficos tales como nivel socioeconómico, etnia, lugar de origen y de residencia actual del paciente. Esta información nos resulta importante a la hora de valorar ciertas características de las enfermedades que estudiamos, además de servirnos de manera valiosa para realizar estudios de investigación.

Además, se registraron datos clínicos y de laboratorio para la determinación de la actividad de la enfermedad mediante el uso del Índice de Actividad de la Enfermedad, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (ver ANEXO 2). Se midió, también, el Índice de Daño para LES de la American Collage of Rheumatology/Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC/ACR) (ver ANEXO 3).

Para este análisis en particular se determinó la presencia de compromiso renal (nefropatía lúpica) mediante biopsia según clasificación de la *International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society* (ISN/RPS) (ver ANEXO 4).

Se analizaron los distintos esquemas de tratamiento utilizados, tanto de inducción como de mantenimiento, y se evaluó la respuesta a los mismos.

Todos los datos analizados en esta cohorte fueron obtenidos al momento del ingreso de los pacientes a la base de datos.

Definición de las variables:

Grupo Étnico: Esta variable se determinó de acuerdo a la etnia de los padres y los 4 abuelos referida por el paciente, el lugar de nacimiento de los padres, abuelos y del paciente. Estos datos sirvieron para clasificar los siguientes grupos: Blancos: individuos con todos sus ancestros blancos europeos. Mestizos: individuos nacidos en Latino-América que tienen ancestros tanto blancos como amerindios. Afro-Latino Americanos: individuos nacidos en Latino-América con al menos 1 ancestro Africano y otros ancestros blancos o amerindios. Amerindios puros: aquellos individuos que tienen todos sus ancestros autóctonos ^(14, 15).

Estado socio-económico: El estado socio-económico se evaluó utilizando el método de Graffar, una escala validada previamente en Latino-América. Esta escala está constituida por 5 ítems: ocupación de los padres, nivel de educación de los padres, principal fuente de ingresos, viviendas y características del vecindario. Cada variable

posee 5 categorías. Finalmente, el score clasifica a los pacientes en 5 categorías: alto, medio-alto, medio, medio-bajo y bajo ⁽¹⁶⁾.

Respuesta completa: se definió como sedimento urinario inactivo (<5 hematíes, <5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos), proteinuria $\leq 0,2$ g/día y tasa de filtración glomerular (TFG) normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²) o estable (un deterioro de la TFG de $\leq 10\%$ con respecto al valor previo al tratamiento); y Respuesta parcial como sedimento urinario inactivo, proteinuria <0,5 g/día y función renal normal o estable ⁽¹⁷⁾.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas se describieron como porcentajes y las variables continuas como media y desviación estándar. Para analizar si existió asociación entre las características de los pacientes y la presencia de nefropatía se realizó para cada variable categórica un test Chi-cuadrado de Independencia y para las variables continuas un test T-student de diferencias de medias para muestras independientes. Se calculó, además, el intervalo de confianza (IC) del 95% para los resultados principales.

Con el objetivo de analizar si alguna de las variables explicativas sirve como predictor de la nefropatía lúpica, se aplicó un modelo de regresión logística.

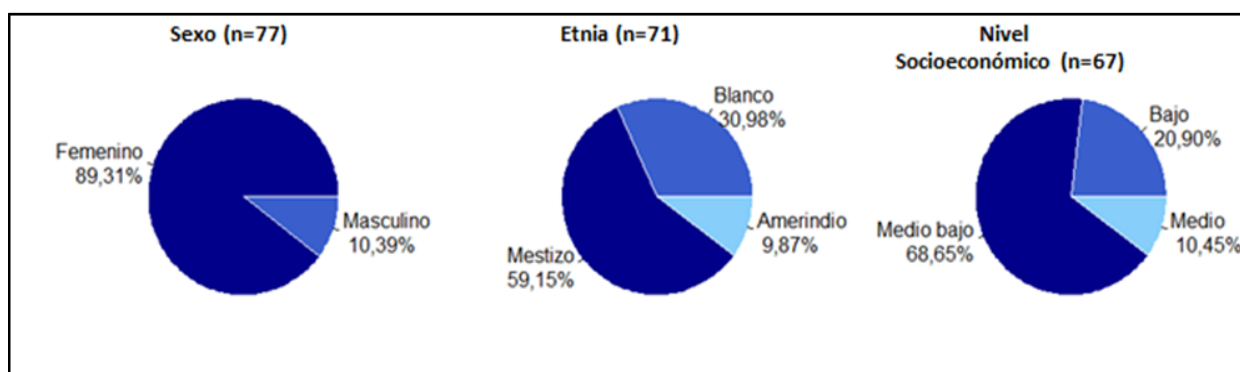
Para evaluar si hubo efecto tratamiento en los pacientes con nefropatía lúpica, se utilizó el test de significación de cambio Mc-Nemar.

Se utilizó el programa SAS 9.3 para realizar los análisis estadísticos y todas las conclusiones inferenciales fueron obtenidas con un nivel de significación del 5%.

Resultados

Se analizó un total de 77 pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno del Hospital Provincial de Rosario, provincia de Santa Fe, entre 2011 y 2015, pertenecientes a la cohorte de pacientes lúpicos. La edad media al momento del diagnóstico de los pacientes analizados fue 27,14 ($\pm 12,07$) años. Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad se observó una media de duración de la enfermedad de 8,82 ($\pm 8,22$) años. El 89,31% eran mujeres y el 59,15% eran mestizos. Con respecto al nivel socioeconómico, el 68,65% pertenecían a la clase media-baja. (Gráfico 1)

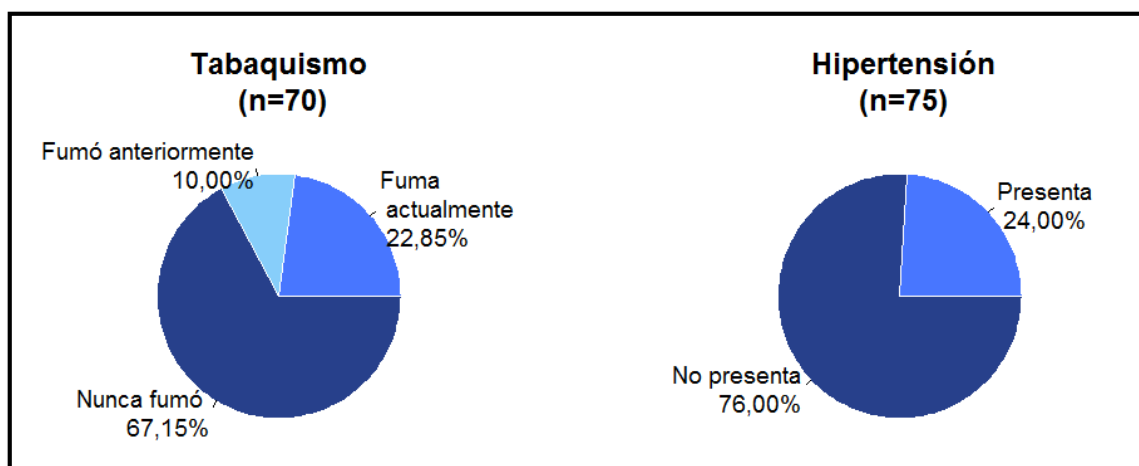
Gráfico 1.- Distribución porcentual de los pacientes según características sociodemográficas



Los porcentajes fueron obtenidos a partir del número de datos disponibles en cada variable (n).

En el gráfico 2 se observa el porcentaje de pacientes con antecedentes de hipertensión (HTA) y tabaquismo.

Gráfico 2.- Distribución porcentual de los pacientes según consumo de tabaco e hipertensión



Los porcentajes fueron obtenidos a partir del número de datos disponibles en cada variable (n).

La prevalencia de nefropatía lúpica resultó ser de 35,06%, con un intervalo de confianza del 95% de (24,53% a 46,78%).

El tiempo medio de evolución de nefropatía lúpica, en años, desde diagnóstico de LES en dichos pacientes fue de $2,73 \pm 5,60$. El 47,61% de los pacientes con NL (10/27) se presentaron con NL al debut de la enfermedad.

En la *tabla 1* se muestran las características clínicas y epidemiológicas en ambos grupos de pacientes, y se analizó si existía alguna asociación entre dichas características y la presencia de nefropatía lúpica. De las variables analizadas, el sexo femenino fue la única con significancia estadística ($p=0,0194$).

Tabla 1.- Características basales de los pacientes según la presencia de nefropatía

		No presentan nefropatía lúpica (n=50)	Presenta nefropatía lúpica (n=27)	p
Edad (media en años \pm DE)		39,70 \pm 14,29	34,96 \pm 14,83	0,1748
Edad al primer síntoma de LES (media en años \pm DE)		27,62 \pm 12,35 ^(3*)	23,04 \pm 11,12 ^(2*)	0,1262
Edad al diagnóstico (media en años \pm DE)		28,94 \pm 12,34 ^(2*)	23,96 \pm 11,07	0,0866
Duración de la enfermedad (media en años \pm DE)		8,75 \pm 7,50 ^(2*)	8,96 \pm 9,53	0,9151
Sexo	Femenino n(%)	48 (96,00%)	21 (77,78%)	0,0194
Etnia ^(9*)	Blanco n(%)	14 (31,82%)	8 (29,63%)	0,8785
	Mestizo n(%)	25 (56,82%)	17 (62,96%)	
	Amerindio n(%)	5 (11,36%)	2 (8,33%)	
Nivel socioeconómico^(10*)	Bajo n(%)	9 (20,93%)	5 (20,83%)	0,9999
	Medio bajo n(%)	29 (67,44%)	17 (70,84%)	
	Medio n(%)	5 (11,63%)	2 (8,33%)	
Tabaquismo^(7*)	Fuma actualmente n(%)	12 (26,67%)	4 (16,00%)	0,5859
	Fumó anteriormente n(%)	5 (11,11%)	2 (8,00%)	
	Nunca fumó n(%)	28 (62,22%)	19 (76,00%)	
Hipertensión^(2*)	N(%)	10 (20,41%)	8 (30,77%)	0,3967

Variable categórica: n (%); variable continua: media \pm desviación estándar. Cont. Tabla 1

p: probabilidad asociada. * Cantidad de datos faltantes. DE: Desviación estándar

Con respecto al tratamiento de la enfermedad de base, el 100% de los pacientes analizados se encontraban realizando tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ).

En la tabla 2 se muestran los criterios de clasificación presentes en ambos grupos. Se destaca que el porcentaje de pacientes con úlceras orales o nasofaríngeas es mayor en los pacientes que no presentaron nefropatía que en los que presentaron dicho evento ($p=0,0289$).

Tabla 2.- Distribución de los pacientes según criterios asociadas al lupus

	No presentan nefropatía lúpica (n=50)	Presenta nefropatía lúpica (n=27)	p
Eritema malar n(%)	45 (90,00%)	20 (74,07%)	0,0987
Fotosensibilidad n(%)	44 (88,00%)	20 (74,07%)	0,2004
Úlceras orales o nasofaríngeas ^(1*) n(%)	33 (66,00%)	10 (38,46%)	0,0289
Artritis n(%)	42 (84,00%)	23 (85,19%)	0,9999
Serositis n(%)	8 (16,00%)	8 (29,63%)	0,2384
Manifestaciones neuropsiquiátricas n(%)	3 (6,00%)	3 (11,11%)	0,6591
Afecciones hematológicas n(%)	17 (34,00%)	9 (33,33%)	0,9999
Lupus Discoideo ^(1*) n(%)	8 (16,00%)	1 (3,85%)	0,1535
Anti DNA ^(8*) n(%)	15 (31,91%)	10 (45,45%)	0,2755
Anti Sm ^(8*) n(%)	7 (14,89%)	3 (13,64%)	0,8900
ACL ^(8*) n(%)	15 (31,91%)	6 (27,27%)	0,6961
FAN ^(4*) n(%)	38 (79,17%)	20 (80,00%)	0,9334

Variable categórica: n (%); **p**: probabilidad asociada. * Cantidad de datos faltantes

ACL: Anticuerpos anticardiolipinas. FAN: Factor antinuclear

Al analizar la asociación entre la presencia de NL y la hipocomplementemia, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0847$).

Con respecto al tipo de nefropatía por biopsia, la más frecuente (59,25%) fue la de tipo IV de la clasificación de ISN/RPS (16/27), y la menos frecuente fue la de tipo V (2/27). Cuatro pacientes presentaron nefropatía tipo II, y cinco pacientes, tipo III.

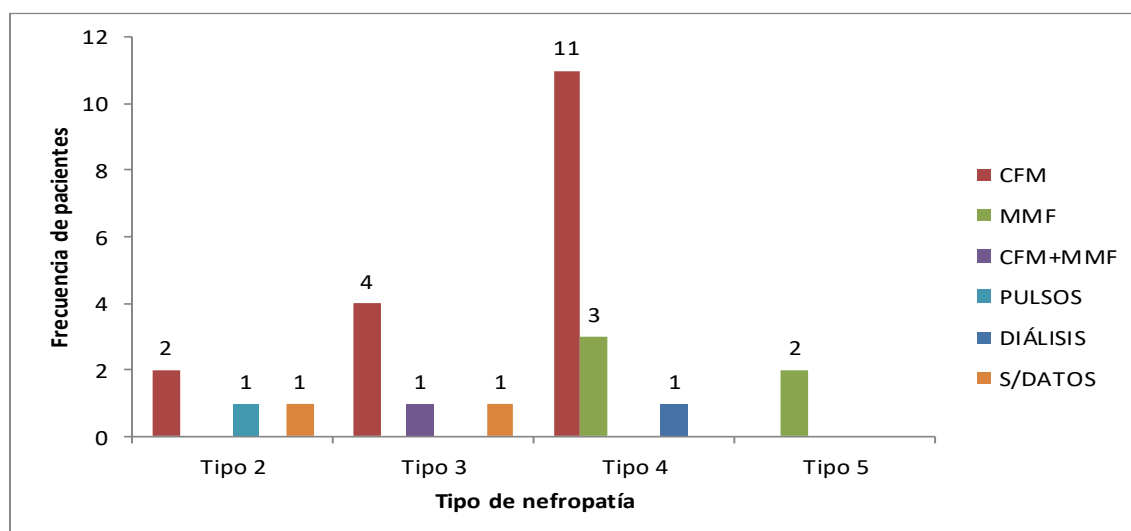
Se analizó el tipo de nefropatía por biopsia según la etnia de los pacientes. Del total de pacientes mestizos y amerindios, el 64,70%(11/17) y el 100%(2/2) presentaron nefropatía tipo IV, respectivamente; mientras que en los pacientes blancos la distribución según el tipo de nefropatía fue más homogénea.

En cuanto al tratamiento de inducción realizado, el más frecuente fue ciclofosfamida más metilprednisolona (62,96%, 17/24). Cinco pacientes realizaron mofetil micofenolato (MMF) (18,51%), y un paciente (3,70%), combinación de las anteriores dos terapéuticas en forma secuencial. Un paciente fue tratado con pulsos de metilprednisolona.

Al analizar el tratamiento de mantenimiento, el más frecuente fue MMF (61,90%, 13/21), seis pacientes realizaron mantenimiento con azatioprina (22,22%), tres con ciclofosfamida (11,11%), y uno con corticoides (3,70%). Dos pacientes se encontraban, al momento del análisis, en inducción.

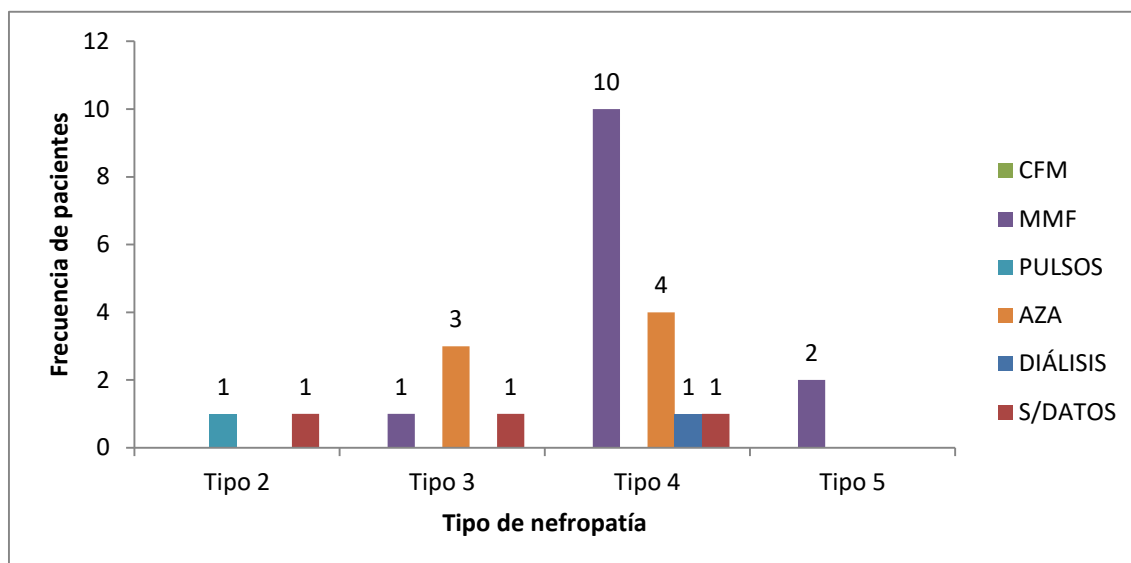
Al analizar qué terapéutica de inducción y mantenimiento recibió cada paciente en base a su clase de NL por biopsia, se observó lo expuesto en los *gráficos 3 y 4*.

Gráfico 3.- Distribución según tipo de nefropatía y tratamiento de inducción



CFM: ciclofosfamida, PULSOS: pulsos de metilprednisolona, TTO: tratamiento

Gráfico 4.- Distribución según tipo de nefropatía y tratamiento de mantenimiento



CFM: ciclofosfamida, PULSOS: pulsos de metilprednisolona, AZA: azatioprina, TTO: tratamiento

Un total de 14 pacientes presentaron respuesta al tratamiento: 7 de manera completa y los restantes 7 de manera parcial. De éstos, 4 pacientes presentaban nefropatía tipo II, 4 tipo III, 5 pacientes nefropatía tipo IV, y 1 tipo V. Un total de 9 pacientes no presentaron respuesta y 3 se encontraban en tratamiento al momento del análisis.

De los 9 pacientes que no respondieron al tratamiento, 8 pertenecían a categoría IV de nefropatía, mientras que uno presentaba NL tipo III. A dos de ellos (ambos con nefropatía tipo IV, pertenecientes a etnia mestiza y nivel socioeconómico medio- bajo) se les realizó segunda biopsia, persistiendo en ambas el mismo tipo de nefropatía que en la primera, y se les realizó tratamiento, nuevamente, sin haber logrado respuesta.

Se analizó la función renal previa y posterior al tratamiento. Antes del tratamiento el 22,22% de los pacientes (6/27) presentaban función renal alterada, de las cuales, tres la mejoraron luego del tratamiento. El 37,03% (10/27) presentaban función renal normal antes del tratamiento. Para el 40,74% de los pacientes (11/27) no contamos con los datos de función renal previo al tratamiento, pero el 72,72% (8/11) de ellos presentaron función renal normal posterior al mismo, y un paciente presentó falla renal. Al aplicar el test de Mc-Nemar se concluyó que el efecto tratamiento no alcanza a ser estadísticamente significativo ($p=0,1814$).

Se analizaron los valores de SLEDAI y de SLICC según la presencia de nefropatía. En el gráfico 5.a se destaca que el valor medio de SLEDAI fue mayor en el grupo de pacientes con NL con una media de 13,52 versus 9,38 ($p 0,0049$). En el gráfico

5.b y tabla 3 se observa que el 85,36% de los pacientes que no presentaron NL tuvieron un valor 0 de SLICC. En cambio, sólo un 46,15% de los 27 pacientes con nefropatía tuvieron un valor 0 de SLICC, y un 3,85% tuvieron un puntaje de SLICC igual a 4.

Gráfico 5.- Distribución de los pacientes según valores de los índices

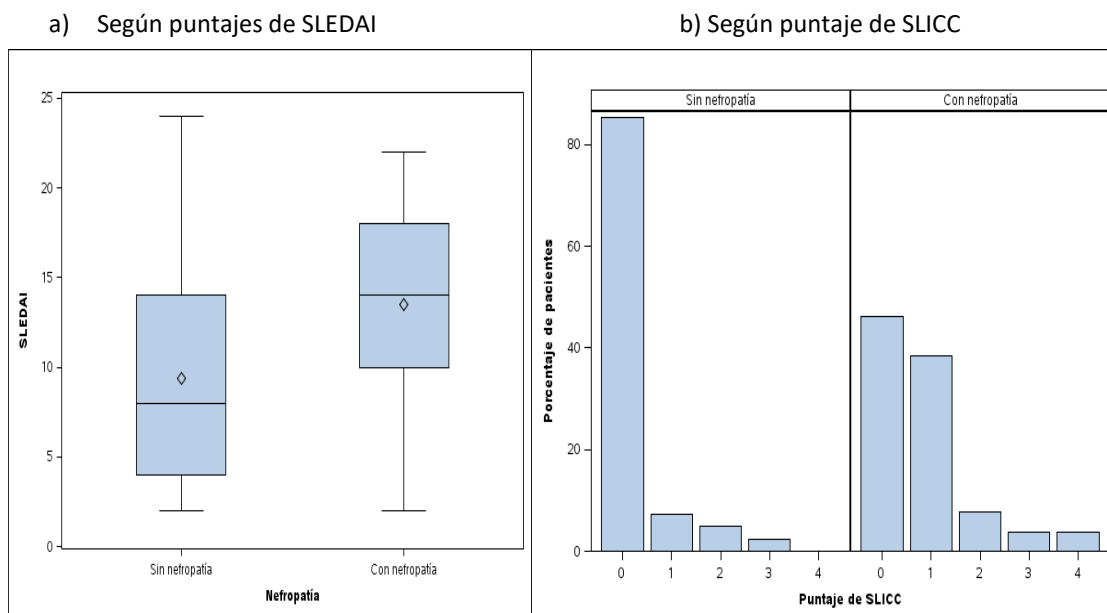


Tabla 3.- Medidas resumen de los índices según la presencia de nefropatía

		No presentan nefropatía lúpica (n=50)	Presenta nefropatía lúpica (n=27)
SLICC (10*)	0	35 (85,36%)	12 (46,15%)
	1	3 (7,32%)	10 (38,46%)
	2	2 (4,88%)	2 (7,69%)
	3	1 (2,44%)	1 (3,85%)
	4	0 (0,00%)	1 (3,85%)

* Cantidad de datos faltantes.

Se exploró, a través de un modelo de regresión logística binario, la potencial asociación entre la presencia de nefropatía y las siguientes variables: edad al diagnóstico, etnia, sexo, nivel socioeconómico, hipocomplementemia, anticadiolipinas

IgG e IgM (ACL), anti ADN, úlceras orales, SLEDAI y SLICC. Se observó una mayor chance de tener nefropatía lúpica en los hombres (OR=0,15), en los pacientes que no presentaron úlceras orales (OR=0,32), a medida que el nivel de SLEDAI era mayor (OR=1,13) y cuando el valor de SLICC aumentó (OR=2,37). (Tabla 6)

Tabla 6.- Estimación de las odds ratio (OR) a partir del modelo de regresión logística

Variable de interés	Modelo univariado OR (IC 95%)
Edad al diagnóstico (años)	0,96 (0,92-1,01)
Etnia	
<i>blancos vs. amerindios</i>	1,43 (0,22-9,14)
<i>mestizos vs. amerindios</i>	1,60 (0,28-9,26)
Sexo *	
<i>femenino vs masculino</i>	0,15 (0,03-0,78)
Nivel socioeconómico	
<i>bajo vs. medio</i>	1,39 (0,19-9,97)
<i>bajo-medio vs. medio</i>	1,46 (0,26-8,40)
ANTI ADN	
<i>positivo vs. negativo</i>	1,78 (0,63-5,03)
Complemento	
<i>bajo vs. normal</i>	6,22 (0,75-51,81)
ACL	
<i>positivo vs. Negativo</i>	0,80 (0,26-2,45)
SLEDAI *	1,13 (1,03-1,24)
SLICC *	2,37 (1,16-4,87)
Úlceras orales *	
<i>presenta vs. no presenta</i>	0,32 (0,12-0,86)

NE: no estimable *Significativas al 5%.

Discusión

Este ha sido el primer reporte de pacientes portadores de LES y afección renal en nuestro servicio. La prevalencia de esta entidad es claramente mayor en pacientes mujeres. En adultos, la relación mujer: hombre varía de 7:1 a 15:1, siendo mayor en edades reproductivas ⁽²⁾. De hecho, hay una correlación clara entre altos valores de estrógenos y un número aumentado de células B autorreactivas ⁽¹⁾. Sin embargo, cabe destacar que cuando ocurre en hombres, suele hacerlo de manera más grave, con rápido daño de órganos y sistemas, y muchas veces con desenlace fatal ⁽²⁾. En nuestro reporte la prevalencia de NL en mujeres fue de 89,31%. A pesar de que los pacientes varones de nuestra muestra fueron una minoría, el 75% de ellos presentaron NL (6/8). Este hallazgo puede responder, en parte, a que los pacientes varones se presentan a la consulta con menos frecuencia que las mujeres y, cuando lo hacen, acuden usualmente con manifestaciones más severas. Se encontró que los hombres en nuestra población presentaron este evento más tempranamente luego del diagnóstico de LES que las mujeres. Seligman y col. ⁽¹⁸⁾ analizaron de manera retrospectiva las características demográficas de 773 pacientes lúpicos, y observaron que los hombres, los no caucásicos y los menores de 33 años al diagnóstico tenían más chance de presentar NL.

Se conoce que la enfermedad es más prevalente en asiáticos, afroamericanos, afrocaribeños e hispanos que en caucásicos. La prevalencia/ incidencia del LES en países latinoamericanos es disímil, pero parecería que en la población mestiza de Latinoamérica se presenta en edades más tempranas, con mayor frecuencia y mayor severidad, en comparación con el resto de las etnias ^(2, 19, 20). Estos datos concuerdan con lo observado en nuestro trabajo, donde la mayor parte de los pacientes analizados pertenecían a la etnia mestiza, y también los pacientes pertenecientes a esta etnia presentaron clases histológicas con peor pronóstico, como se mencionará más adelante. Este hallazgo puede deberse a que la afluencia de pacientes es de derivación de centros de atención periférica y sin cobertura de salud, al igual que la pertenencia a estratos socioeconómicos medio-bajos.

A la hora de analizar elementos participantes en la evolución y desarrollo de la NL, también deben tenerse en cuenta los factores sociales, como el estado socioeconómico ⁽²¹⁾. En un estudio realizado por Graham Barr y col. se concluyó que la pobreza es un factor de riesgo para la nefropatía lúpica proliferativa, independientemente de la etnia ⁽⁸⁾. Mayor y col., sostienen que las tasas de supervivencias en pacientes con medicina privada son mayores que en aquellos que

carecen de ésta en Puerto Rico ⁽²²⁾. Asimismo, en un estudio realizado en Canadá, donde se analizaron 1416 pacientes de diferentes etnias, se concluyó que existen diferencias en los fenotipos del lupus entre las mismas. En este estudio, aunque la etnia no fue un predictor independiente importante de daño, el bajo ingreso si lo fue ⁽¹⁰⁾. En nuestra cohorte de pacientes, el 68.68% de todos los pacientes con LES, y el 70,84% de los que presentaron NL se encontraba categorizado como nivel socioeconómico medio- bajo.

Se estima que el 60% de los pacientes con LES desarrollarán NL en el transcurso de su enfermedad ⁽²⁾, porcentaje que varía dependiendo de la bibliografía consultada. En nuestro análisis se encontró una prevalencia de NL del 35,06%, que resulta un porcentaje bajo si se lo compara con otras publicaciones. Lo que podría justificar este hallazgo en nuestra cohorte es la baja edad media de nuestros pacientes, así como también el corto tiempo de duración media de la enfermedad.

La NL, cuando ocurre tempranamente en el curso del LES, es considerada como predictor de peor pronóstico. En aproximadamente 5% de los casos, la NL aparece luego de 5 años del diagnóstico del LES (NL tardía) ⁽³⁾. El tiempo medio de evolución de la NL en nuestra muestra fue de 2,73 años, siendo no despreciable la cantidad de pacientes que presentaban NL al debut de su enfermedad, que contaba para casi la mitad de la cohorte. En un estudio del noreste español se destaca que el 20% de los pacientes desarrolló la NL al debut de la enfermedad, y 27% lo hizo evolutivamente ⁽¹⁾. Roverano y colaboradores, en su estudio observacional de cruce seccional realizado en el Hospital de Cullen de Santa Fe reportaron que, de un total de 159 pacientes, 80 presentaron compromiso renal, con un tiempo medio de evolución del LES hasta el diagnóstico de la NL de 2 meses ⁽¹³⁾. Podemos afirmar, además, que los pacientes con NL en nuestra cohorte tenían menor edad al momento de ingreso a la misma, al momento del primer síntoma y al diagnóstico de NL que aquellos pacientes sin este evento, resultando estadísticamente no significativo. Como se ha descrito, está relacionado con mayor severidad y peor pronóstico.

El uso de antimaláricos, como la HCQ, se hizo efectivo desde los noventa, cuando el empleo de estas drogas se generalizó. El Grupo de Estudio Canadiense de HCQ demostró que aquellos pacientes con enfermedad estable en quienes se suspendía este compuesto, eran más propensos a presentar recaídas en comparación con aquellos a quienes la droga continuaba administrándose. En la cohorte de Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL), el uso de antimaláricos se asoció con una menor tasa de mortalidad comparado con el no uso ⁽²³⁾, y, en la misma cohorte,

Pons-Estel y col. demostraron por primera vez que el uso de estas drogas retardaban el desarrollo de enfermedad renal en el Lupus ⁽¹⁴⁾. Hay alguna evidencia de que el uso de HCQ podría proteger contra el desarrollo de una NL, prevenir su recaída y el paso a enfermedad renal crónica ⁽²⁴⁾. Fessler y col. reportaron que el tratamiento con este antimalárico retardaría o prevendría el daño renal ⁽²⁵⁾. Además, como observó Hopkins en su cohorte de lupus, el uso de HCQ disminuía el riesgo de trombosis, particularmente en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos ⁽²⁶⁾. La totalidad de nuestros pacientes se encontraban realizando tratamiento con HCQ y, a pesar de esto, aquellos que presentaron NL tuvieron formas más severas. Debido a esto resulta interesante pensar que nuestros pacientes cuentan con otros factores para el peor desarrollo de su enfermedad.

La biopsia renal es el *gold standard* para establecer el diagnóstico de la NL, determinar la actividad y cronicidad de la enfermedad, además de servir para formular un tratamiento apropiado ⁽²⁷⁾. El tipo histológico de nefropatía más frecuente que presentaron los pacientes en nuestro estudio fue la de tipo IV (59,25%), y la etnia más prevalente en presentarla fue la mestiza. Esto coincide con lo reportado en otros trabajos revisados, en los cuales la NL clase IV cuenta para casi la mitad de los casos. En una cohorte de 84 pacientes colombianos con NL, el 78,57% presentaba una clase histológica IV ⁽¹²⁾; y en un análisis retrospectivo de pacientes afroamericanos, caucásicos e hispanos con NL, el 52% de los 113 pacientes analizados correspondían a NL tipo IV, y se observó menor prevalencia de este tipo histológico en caucásicos, comparados con las otras dos etnias ⁽²⁸⁾. El tratamiento de inducción más utilizado en nuestra cohorte fue la ciclofosfamida más metilprednisolona, y el de mantenimiento, el MMF. Para el tratamiento de inducción de la NL tipo III/IV se ha estudiado que ambas opciones son efectivas. En un ensayo randomizado conducido por Ginzler, publicado en 2005, se observó que la terapia de inducción con MMF fue superior a la ciclofosfamida endovenosa en inducir la remisión completa de la NL ⁽²⁹⁾. Contreras y col., en un ensayo en el que incluyeron a 59 pacientes, mayoritariamente hispanos y afroamericanos, con NL que recibían tratamiento de inducción con ciclofosfamida asociado a corticoides, concluyeron que, en pacientes con NL proliferativa, la terapia de mantenimiento con MMF o azatioprina parece más efectiva y segura que una pauta larga de tratamiento con ciclofosfamida endovenosa ⁽³⁰⁾. A pesar de la evidencia en relación a la mayor eficacia del MMF en nuestras poblaciones, la disponibilidad de esta droga no siempre es real. En la actualidad hay dos regímenes de tratamiento basados en el uso de ciclofosfamida endovenosa (iv). Uno es el régimen de bajas dosis o del protocolo Euro-

Lupus, que consiste en infusión iv de 500 mg cada dos semanas, para un total de seis dosis, seguida de terapia de mantenimiento con MMF o azatioprina. El otro, sugerido por el National Institute of Health (NIH), que utiliza altas dosis de ciclofosfamida, consiste en administrar 500-1000 mg/m² iv cada cuatro semanas durante seis meses, seguida de terapia de mantenimiento con MMF o azatioprina. En varios estudios europeos se ha demostrado la equivalencia entre ambos esquemas en términos de eficacia, pero con menor tasa de eventos adversos en el régimen de bajas dosis, y prácticamente ausencia de toxicidad ovárica (1). En nuestro hospital utilizamos el segundo régimen, propuesto por el NIH, para tratamiento de inducción de NL.

Ningún paciente de nuestra cohorte recibió tratamiento con rituximab. Éste es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido frente al receptor CD20 de las células B que ha sido usado en diferentes enfermedades autoinmunes. El estudio EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) evaluó a 257 pacientes entre 16 y 75 años con LES moderado a severo. Desafortunadamente este estudio falló en demostrar el endpoint primario debido a un inadecuado tamaño de la muestra, el uso de terapia inmunosupresora concomitante (incluyendo esteroides), y la incapacidad para discriminar entre fluctuaciones mínimas de la enfermedad y respuesta clínica significativa. Sin embargo, un análisis *post-hoc* sugiere que rituximab reduce el riesgo de una primera exacerbación más severa y que disminuye el promedio general de exacerbaciones. En el LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), un estudio randomizado, de 140 pacientes con NL severa, el rituximab más corticoides y MMF no incrementó la respuesta renal completa a un año, en comparación con MMF y corticoides. En este estudio también hubo errores metodológicos: el número de pacientes incluidos era pequeño, y, además, el tiempo de seguimiento no fue suficientemente largo. Como conclusión, el papel del rituximab en el tratamiento de la NL aún no está definido (36, 37, 38). Sin embargo, las guías tanto de la American College of Rheumatology (ACR) como de European League against Rheumatism (EULAR) apoyan el uso de rituximab en la NL refractaria (39).

El 51.85% de los pacientes con NL en nuestro estudio presentaron respuesta al tratamiento instaurado. De ellos, el 71,42% había realizado tratamiento de inducción con ciclofosfamida. De los que no respondieron, la mayoría (8 de 9) pertenecían a clase IV. El pronóstico de los pacientes con NL ha mejorado de manera formidable en los últimos años, con una supervivencia a cinco años mayor del 90%. Esta mejoría es particularmente importante en los tipos proliferativos de NL, y puede ser atribuida al uso de agentes citotóxicos, así como la disponibilidad de terapia de reemplazo renal. Sin

embargo, otro factor pronóstico en la NL, como ya lo mencionamos previamente, es la etnia. Así, los pacientes afro-americanos tienen tasas de supervivencia renal a cinco años de 58% a pesar del tratamiento con ciclofosfamida ⁽³¹⁾. También se deben tener en cuenta las características histopatológicas a la hora de evaluar el pronóstico de los pacientes con lupus. Como relata Mok en su artículo sobre factores pronósticos en la NL, los pacientes con NL mesangial (clase II) y NL membranosa pura (clase V) generalmente tienen buen pronóstico. En contraste, la glomerulonefritis clase IV (proliferativa) se asocia a curso más agresivo, con deterioro de la función renal en una proporción significativa de pacientes. Como ya mencionamos, en nuestra muestra observamos que aquellos pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento instaurado pertenecían en su mayoría a clase IV de NL; así como también la única paciente que presentó desenlace fatal con requerimiento de diálisis y muerte pertenecía a esta misma categoría histológica. Los índices de actividad y cronicidad histológicos proveen información semicuantitativa respecto a la severidad de la actividad y la cronicidad de injuria a los componentes glomerulares, tubulares, vasculares e intersticiales del riñón. En nuestra cohorte de pacientes, estos últimos datos no pudieron ser analizados debido a que no contábamos con ellos en la mayoría de los pacientes ⁽³¹⁾.

En nuestros grupos de pacientes se encontró que las úlceras orales o nasofaríngeas eran más frecuentes en pacientes sin nefropatía. La prevalencia de úlceras orales en el LES ha sido reportada entre un 7 y 52%. Algunos estudios han demostrado que más de un 57% de las lesiones mucosas son dolorosas, sin embargo, estudios recientes sugieren que hasta un 82% de estas lesiones no lo son. Esta disparidad se debería a diferencias en el tipo de lesión. La relación entre las lesiones mucosas y la actividad de la enfermedad sistémica no está del todo clara. Se ha sugerido que los pacientes con úlceras orales tienen mayor mortalidad que aquellos sin úlceras orales ⁽³²⁾.

La nefropatía lúpica progresa hacia enfermedad renal terminal en un 5-10% de los pacientes luego de 10 años del diagnóstico. Sin tratamiento, el pronóstico es pobre, especialmente en aquellos pacientes con NL proliferativa. Con la terapia actual de inmunosupresión los resultados han mejorado sustancialmente. Aunque la remisión es alcanzada en una proporción significativa de pacientes, el riesgo de recaída permanece considerablemente elevado, y ha sido reportado entre un 18 a 46% ⁽³⁾. Sin embargo, la tasa de respuesta al tratamiento es variable y se debe a diversos factores. Primero, la definición de respuesta al tratamiento es diferente en diversos estudios. Éstos han

usado la creatinina sérica, la proteinuria y el sedimento urinario en diversas combinaciones para definir respuesta parcial, completa y falta de respuesta. Por esta inconsistencia en diversas definiciones se hace dificultoso comparar estudios con respecto a la respuesta al tratamiento. Segundo, el tiempo en lograr la remisión (de ésta sólo puede hablarse si se cuenta con biopsia que la demuestre) puede ser largo, por lo que las tasas de respuesta en los estudios cortos versus los estudios largos van a ser diferentes. El tercer punto es que los estudios toman en cuenta diversos tipos histológicos de nefropatía. Las tasas de respuesta de las lesiones membranosas y proliferativas mixtas han sido reportadas como menos favorables que las lesiones "puras". Y, por último, y como hemos mencionado en reiteradas oportunidades, las tasas de respuesta varían de acuerdo a los grupos étnicos estudiados ⁽³³⁾. En nuestra muestra de pacientes con NL, de los 9 pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento inicial (8 de ellos presentando NL clase IV), dos se presentaron con la misma clase histológica tras una nueva biopsia, y volvieron a presentar falta de respuesta al tratamiento una vez reiniciado el mismo. Esto quizás se deba a una falla de adherencia al tratamiento instaurado, así como a una pobre asistencia a las consultas sugeridas por los médicos actuantes, sumado al ya mencionado peor pronóstico que presentan los pacientes pertenecientes a esta categoría histológica. Los profesionales de la salud y el sistema sanitario muchas veces consideramos a la educación permanente del paciente como un proceso demorado, de resultados pobres y poco demostrables. Sin embargo, si se incorpora como un proceso en la interacción médico- paciente, los resultados serán una mejora en la adherencia a los tratamientos, y seguramente se observarán mejorías en las terapéuticas ⁽³⁴⁾.

Con respecto a los índices de actividad y de daño acumulado en la enfermedad (SLEDAI y SLICC), se observó que los pacientes que presentaron mayores valores de ambos scores presentaban NL, apoyando una vez más la afirmación de que esta manifestación del lupus eritematoso sistémico otorga una denotación de severidad a la enfermedad.

Las limitaciones de este trabajo fueron: en primer lugar, el carácter retrospectivo en la búsqueda de datos, que limitó la recolección de información necesaria para el análisis. En segundo lugar, no se contó con datos relevantes de la histología como índices de actividad y cronicidad. Tercero, la pequeña representación del sexo masculino dentro de la muestra. Cuarto, la provisión de los datos corresponde a un hospital público con gran afluencia de varias ciudades aledañas a Rosario, con limitaciones en la accesibilidad. En quinto lugar, falta de contemporaneidad de los datos,

ya que muchos tenían la NL como antecedente de su LES y no como entidad activa al momento de la recolección.

Dentro de las fortalezas podemos mencionar que es el primer reporte de pacientes portadores de LES y afección renal en este servicio, representando un gran desafío para futuros trabajos.

Conclusiones

Podemos, finalmente concluir que:

1. La prevalencia de NL en el servicio de Reumatología y Enfermedades del Colágeno del Hospital Provincial, entre 2011 y 2015 fue de 35,06%.
2. Los individuos que concurrieron a nuestro servicio pertenecían en su mayoría a un nivel socioeconómico medio bajo, y también la mayor parte de ellos eran mestizos.
3. La mayoría presentaron NL con tipos histológicos relacionados a peor pronóstico, con una media de SLEDAI más elevados y mayores valores de SLICC a pesar del tratamiento y la utilización de la HCQ.
4. El sexo masculino y la ausencia de úlceras orales o nasofaríngeas se asociaron a la presencia de NL.
5. El tratamiento de inducción más utilizado fue ciclofosfamida más metilprednisolona, y el de mantenimiento, MMF.
6. La tasa de respuesta total y parcial fue del 51,85%.

Anexos

ANEXO 1: Criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico ACR 1982 modificados en 1997

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencia malar con tendencia a respetar pliegues nasolabiales
2. Erupción discoide: Placas eritematosas elevadas, con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares, a veces retracción en las lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea como resultado de reacción anormal a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4. Úlceras orales: Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
5. Serositis: Pleuritis (historia de dolor pleurítico, roce pleural, o derrame pleural) o pericarditis (documentada por electrocardiograma, roce pericárdico o derrame pericárdico)
6. Artritis: No erosiva en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizadas por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
7. Trastornos renales: Proteinuria persistente > 500 mg/día (o más de 3+) o cilindros celulares (eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
8. Trastornos neurológicos: Convulsiones o psicosis (en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas)
9. Trastornos hematológicos: Anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia ($< 4000/mm^3$) o linfopenia ($< 1500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100000/mm^3$)
10. ANA positivos: Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en el Síndrome Lupus Inducido
11. Trastornos inmunológicos: Anticuerpos anti-DNA nativo positivos o anticuerpos anti-Sm positivos o anticuerpos antifosfolípidos positivos (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o VDRL falsamente positivo)

Cualquier combinación de 4 de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES.

ANEXO 2: SLEDAI

PUNTUACION	DESCRIPTOR	DEFINICION
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8	Sdme orgánicocerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos
8	Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas
4	Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4	Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección

2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas
2	Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección
1	Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.

PUNTUACION TOTAL

Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.

ANEXO 3: SLICC

Ocular	
Cataratas	1
Cambios retinales	1
Neuropsiquiátrico	
Alteración cognitiva (memoria, dificultad de cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito, alteración de las funciones) o psicosis mayor	1 1 1(2)
Convulsiones que requieren tratamiento por seis meses	1
Accidente cerebrovascular (2 puntos si > 1)	1
Neuropatía craneal o periférica (excluir óptica)	
Renal	
Filtración glomerular estimada < 50%	1
Proteinuria > 3.5 g/24 h	1
Enfermedad renal terminal (aun con diálisis o trasplante)	3
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar (ventrículo derecho prominente o P2 acentuado)	1
Fibrosis pulmonar (física y radiográfica)	1
Pulmón de tamaño disminuido (radiografía)	1
Fibrosis pleural (radiografía)	1
Infarto pulmonar (radiografía)	1
Cardiovascular	
Angina o <i>by-pass</i> coronario	1
Infarto de miocardio (2 puntos si > 1)	1
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1
Pericarditis por seis meses o pericardectomía	1
Vascular periférico	
Claudicación por seis meses	1
Pérdida de tejidos blandos menor (pulpejo dedos)	1
Pérdida tisular (digital, miembro) 2 puntos si > 1 sitio	1(2)
Trombosis venosa con edema, úlcera, estasis venosa	1
Músculo-esquelético	
Atrofia o debilidad muscular	1
Artritis erosiva o deformidad (incluye deformidades reducibles, excluye necrosis avascular)	1 1
Osteomielitis	
Piel	
Alopecia cicatricial	1
Placas cicatriciales extensas o atrofia panicular no cabelluda, o pulpejos	1
Úlceras en la piel (excluye trombosis) por más de seis meses	1
Disfunción gonadal primaria	1
Diabetes (aun con tratamiento)	1
Malignidad (excluye displasia) 2 puntos > 1	1(2)

ANEXO 4

Clasificación de biopsia renal (ISN/RPS)

Clase I Nefritis lúpica mesangial mínima

Glomérulo normal por microscopía óptica (MO), y presencia de depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia (IF).

Clase II Nefritis lúpica mesangial proliferativa

Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MO, con depósitos inmunes mesangiales.

Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o microscopía electrónica (ME), pero no por MO.

Clase III Nefritis lúpica focal

Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.

Clase III(A) Lesiones activas: NL proliferativa focal.

Clase III(A/C) Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante.

Clase III(C) Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.

Clase IV Nefritis lúpica difusa

Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta >50% de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando <50% del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando >50% del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular.

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 esclerosante y proliferativa segmentaria difusa.

Clase IV-G (A/C) Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa.

Clase IV-S (C) Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa.

Clase IV-G (C) Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.

Clase V Nefritis lúpica membranosa

Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por MO, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV.

La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.

Clase VI Nefritis lúpica esclerótica avanzada

>90% de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

Bibliografía

- 1) BATTAGLIOTTI, C. et al. (2013). “*Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos.*” Rosario, Santa Fe, Argentina: GlaxoSmithKline.
- 2) IMRAN, T; YICK, F; VERMA, S; et al. “*Lupus nephritis: an update*”. En Clin Exp Nephrol (2016) 20:1–13
- 3) HUONG, DL; PAPO, T; BEAUFILS, H; et. Al. “*Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center*”. En Medicine (Baltimore). 1999 May;78(3):148-66
- 4) AGUIRRE ZAMORANO, M. A. et al. (2014). Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Madrid, España: Elsevier España, S.L.
- 5) GONZALEZ NARANJO, L. A., VÁSQUEZ DUQUE, G. M., URIBE, O., RAMIREZ GOMEZ, L. A. (2006). “*Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento*”. En Revista colombiana de Reumatología. Vol. 13, p. 307-333.
- 6) RUIZ-IRASTORZA, G; ESPINOZA, G; FRUTOS; M; et al. “*Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)*”. Rev. Nefrología 2012;32(Supl.1)1-35
- 7) GRAHAM BARR, R; SELIGER, S; APPEL, G; et. Al. “*Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity.*” En Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 2039–2046
- 8) SELDINI, M. F; QI, L; SCHERBATH, H. R; et. Al. “*Amerindian ancestry in Argentina is associated with increased risk for systemic lupus erythematosus*”. En Genes and Immunity (2008) 9, 389–393
- 9) PESCHKEN, C. A; KATZ, S. K; SILVERMAN, E; et al. “*Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus 1000 Canadian Faces of Lupus: Determinants of Disease Outcome in a Large Multiethnic Cohort*”. En The Journal of Rheumatology 2009; 36:6; doi:10.3899/jrheum.080912
- 10) SUI, M; YE, X; MA, J; et al. “*Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease in Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis*”. En Rev. Internal Medicine Journal. doi:10.1111/imj.12840
- 11) KORBET, S. M; SCHWARTZ, M. M; EVANS, J; et al. “*Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome*”. J Am Soc Nephrol 18: 244–254, 2007. doi: 10.1681/ASN.2006090992

- 12) PEÑARANDA, L.F; CASTRO MERCADO, I. L; CABALLERO, V. D; et al. *“Predictive Risk Factors for Failure to Induction Therapy of Lupus Nephritis in a Cohort of Colombian Patients”*. En Rev. Reumatol Clin. 2014;10(3):147–151
- 13) ROVERANO, S., GALLO, J., GONTERO, R., PAIRA, S. (2014). *“Desenlace de pacientes con nefropatía lúpica demostrada por biopsia”*. En Revista Argentina de Reumatología. 25(3): 10-14.
- 14) PONS-ESTEL, G; CATOGGIO, L.J; CARDIEL, M.H; et al. *“Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort”*. En Rev. Lupus (2015) 24, 536–545
- 15) PONS-ESTEL, G; CATOGGIO, L.J; CARDIEL, M.H; et al. *“The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”*”. En Medicine, 2004; 83:1-17
- 16) GRAFAR, M. *“Une methode de classification sociale d’échantillons de population”*. Currier VI. 1956: 445-459
- 17) GORDON, C; JAYNE, D; PUSEY, C; et al. *“European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis”*. En Rev. Lupus. Lupus 2009; 18; 257. DOI: 10.1177/0961203308100481
- 18) SELIGMAN, V; RAYMOND, F; OLSON, J. L; et. Al. *“Demographic Differences in the Development of Lupus Nephritis: A Retrospective Analysis”*. En The American Journal. PII S0002-9343(02)01118-X.
- 19) BURGOS, P; McGWING, G; PONS-ESTEL, G; et. Al. *“US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV)”*. En Ann Rheum Dis 2010. doi: 10.1136/ard.2010.131482
- 20) ALARCON, G; McGWING, G; PETRI, M; et. Al. *“Time to Renal Disease and End- Stage Renal Disease in PROFILE: A Multiethnic Lupus Cohort”*. En PlosMed 4(10):e396. DOI: 10.1371/journal. Pmed.0030396
- 21) SULE, S; PETRI, M. *“Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus”*. En Lupus (2006) 15, 720–723
- 22) MAYOR, A; VILÁ, L; DE LA CRUZ, M; et. Al. *“Impact of Managed Care on Clinical Outcome of Systemic Lupus Erythematosus in Puerto Rico”*. En Journal of Clinical Rheumatology, Volume 9, Number 1, February 2003

- 23) SHINJO-, S; BONFÁ, E; WOJDYLA, D; et al. "Antimalarial Treatment May Have a Time-Dependent Effect on Lupus Survival". En Arthritis and Rheumatism. Vol. 62, No. 3, March, pp 855-862.
- 24) RUIZ-IRASTORZA, G; RAMOS-CASALS, M; BRITO-ZERON, P; et al. "Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review". En Ann Rheum Dis 2010;69:20-28 doi:10.1136/ard.2008.101766
- 25) FESSLER, B.J; ALARCON, G. S; McGWING, 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(5):1473–80.
- 26) FANGTHAM, M y PETRI, M. "2013 Update: Hopkins Lupus Cohort". En Curr Rheumatol Rep (2013) 15:360 DOI 10.1007/s11926-013-0360-0
- 27) BORCHERS, A. T; LEIBUSHOR, N; NAGUWA, S; et al. "Lupus Nephritis: A critical review". En Autoimmunity Reviews 12 (2012) 174–194
- 28) CONTRERAS, G; LENZ, O; PARDO, V; et. al. "Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis". En Kidney International (2006) 69, 1846-1851.
- 29) GINZLER, M. D; DOOLEY, M. A; ARANOW, C; et al. "Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis". En New Engl J Med 2005;353:2219-28
- 30) CONTRERAS, G; PARDO, V; LECLERCQ, B; et al. "Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis". En New Engl J Med 2004;350:971-80
- 31) MOK, C. C. "Prognostic factors in lupus nephritis". En Lupus (2005) 14, 39-44.
- 32) UVA, L; MIGUEL, D; PINHEIRO, C; et al. "Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus". En Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases Volume 2012, Article ID 834291, 15 pages doi:10.1155/2012/834291
- 33) KALLO, S; AGGARWAL, N; MOHAN, P; et al. "Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease". En Clin J Am Soc Nephrol 8: 154–161, 2013. doi: 10.2215/CJN.05870612
- 34) SILVA, G; GALEANO, E; CORREA, J. "Adherencia al tratamiento: Implicaciones de la no-adherencia". En Acta Médica Colombiana Vol. 30 N° 4. Oct- Dic 2005

- 35) GARCÍA, M. A; GRAF, C; DUBINSKY, D; et al. “*Prevalence of Lupus Nephritis in Argentina*” *Grupo de Estudio de Lupus de la Sociedad Argentina De Reumatología*, 2013.
- 36) MOK, C. C. “*Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal*”. En *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2010, Article ID 638413, 11 pages doi:10.1155/2010/638413
- 37) ROVIN, B. y PARIKH, S.” *Lupus Nephritis: The Evolving Role of Novel Therapeutics*”. En *Am J Kidney Dis.* 2014 April; 63(4):677–690. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.023.
- 38) BECKWITH, H y LIGHTSTONE, L. “*Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis*”. En *Nephron Clin Pract* 2014; 128:250–254 DOI: 10.1159/000368585
- 39) SCHWARTZA, N; GOILAVB, B; PUTTERMAN, C. “*The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis*”. En *Curr Opin Rheumatol.* 2014 September; 26(5): 502–509. doi:10.1097/BOR.0000000000000089

Bibliografía extra consultada

- WWARD, M. (2014). "Recent Clinical Trials in Lupus Nephritis". En *Rheum Dis Clin North Am.* 40(3): 519–535. doi:10.1016/j.rdc.2014.05.001
- GUZMAN, J; CARDIEL, MH, ARCE-SALINAS, A; et. Al. "Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices". *J Reumatol.* 1992; 19:1551-1558
- GLADMAN, D; GINZLER, E; GOLDSMITH, C; et al. "The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum.* 1996 Mar; 39(3):363-369
- GARGIULO, M., GÓMEZ, G., KHOURY, M., COLLADO, M. V., SUÁREZ, L., ÁLVAREZ, C., SARANO, J. (2015). "Association between the presence of anti- C1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus". En *Medicina.* Vol 75, p. 23-28.
- CORAPI, K., DOOLEY, M. A., PENDERGRAFT, W. F. (2015). "Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials". En *Arthritis Reserch and Therapy.* 17:110. DOI 10.1186/s13075-015-0621-6.
- SU, D; LIU, R; LI, X; SUN, L. "Possible novel biomarkers of organ involvement in systemic lupus erythematosus". *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1025-31. doi: 10.1007/s10067-014-2560-z. Epub 2014 Mar 6.
- Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología. "Primer Consenso Argentino sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica". SAR y SAN. *Rev Arg Reumatol.* 2011;22 (4): 06-37
- CORAPI, K; DOOLEY, M.A; PENDERGRAFT, W. F. "Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials". En *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:110
- MORONI, G; QUAGLINI, S; RADICE, A; et al. "The Value of a Panel of Autoantibodies for Predicting the Activity of Lupus Nephritis at Time of Renal Biopsy". En Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Immunology Research.* Volume 2015, Article ID 106904, 8 pages
- ANDERS, H.-J. & APPEL, G. B. "LUPUS NEPHRITIS. Implications of the new ACR lupus nephritis guidelines". *Rev. Nephrol.* 8, 500–501 (2012); published online 24 July 2012

- CHEN, Y; KORBET, S. M; KATZ, R. S; et al. “*Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis*”. En *Rev. Clin J Am Soc Nephrol* 3: 46–53, 2008. doi: 10.2215/CJN.03280807
- ABERER, E. “*Epidemiologic, socioeconomic and psychosocial aspects in lupus erythematosus*”. En *Lupus* (2010) 19, 1118–1124
- FERNANDEZ, L; SANCHEZ, J; GINZLER, M. “*Tratamiento de la Nefritis Lúpica*”. En *Reumatol Clin.* 2008;4(4):140-51