



Original

## Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica



Dafne Miranda-Hernández<sup>a</sup>, Claudia Cruz-Reyes<sup>a</sup>, Ulises Angeles<sup>b</sup>, Luis Javier Jara<sup>c,d</sup> y Miguel Angel Saavedra<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>b</sup> Dirección de Epidemiología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>c</sup> Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

<sup>d</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2013

Aceptado el 28 de agosto de 2013

On-line el 21 de noviembre de 2013

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Nefritis lúpica

Tratamiento

Factores pronósticos

### R E S U M E N

**Objetivo:** Identificar los factores asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica.

**Material y métodos:** Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica (NL) corroborada por biopsia, clasificada de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de junio del 2001 a diciembre del 2008. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción a la remisión y fueron seguidos al menos 2 años. Se correlacionaron variables clínicas y de laboratorio con potencial valor predictivo de respuesta terapéutica, a los 6, 12 y 24 meses.

**Resultados:** Se incluyó a 168 pacientes, 84% mujeres. La tasa de respuesta al tratamiento fue del 69,2% a los 6 meses, el 86,9% a los 12 meses y el 79,7% a los 2 años. En el análisis multivariado se encontró que la edad > 25 años en el momento del diagnóstico de la NL y la presencia de microhematuria fueron variables asociadas con buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión. A los 12 meses, una depuración de creatinina basal < 30 ml/min se asoció a mala respuesta al tratamiento. Finalmente, a los 24 meses, el retraso en el tratamiento fue un factor predictor de mala respuesta y la presencia de una forma histológica proliferativa de NL y de C3 bajo se asociaron con buena respuesta al tratamiento.

**Conclusiones:** Existen factores modificables con el tratamiento que pueden alterar la actividad inmunológica aberrante de la NF. Por ello, la intervención terapéutica intensa en los primeros 3 meses de inicio de la nefritis puede llevar a una respuesta favorable a los 2 años.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis

#### A B S T R A C T

**Objective:** To identify prognostic factors associated with response to induction therapy in lupus nephritis (LN) according to the stage of treatment.

**Material and methods:** We analyzed a retrospective cohort of patients of systemic lupus erythematosus (SLE) with biopsy-proven LN from January 2001 to December 2008. LN was classified according to WHO. All patients received induction therapy and had a minimum follow-up period of two years. We analyzed 18 clinical and laboratory variables that potentially have predictive value for response to therapy. We identified predictors of therapeutic response at 6, 12 and 24 months by univariate and multivariate analysis; odds ratios (OR) with confidence intervals (CI) 95% were also calculated.

**Results:** We reviewed the clinical records of 168 patients, 141 female (84%). The response rate was 69% at 6 months, 86.9% at 12 months and 79.7% at 24 months. Multivariate analysis found that > 25 years of age at diagnosis of LN and the presence of microhematuria were factors associated with good response to induction treatment. At 12 months, baseline creatinine clearance < 30 ml/min was associated with a poor response to treatment. Finally at 24 months, delay in treatment was a predictor of poor response to treatment and the presence of a histological proliferative NL and low C3 were associated with good response to treatment.

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Lupus nephritis

Treatment

Prognostic factors

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [miansaavsa@gmail.com](mailto:miansaavsa@gmail.com), [miansaavsa@hotmail.com](mailto:miansaavsa@hotmail.com) (M.A. Saavedra).

**Conclusions:** There are treatment-modifiable factors that can alter aberrant immunologic activity of NF. Therefore, intensive early treatment of lupus nephritis is associated with favorable response to two years.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica causada por una respuesta autoinmune aberrante, que por diversos mecanismos lleva a la pérdida de la autotolerancia causando inflamación y disfunción multiorgánica; las mujeres en edad fértil es el grupo más frecuentemente afectado<sup>1,2</sup>. El riñón está comúnmente involucrado en la enfermedad y del 60 al 80% de los pacientes desarrollarán alteraciones urinarias o de la función renal en algún momento de la evolución<sup>3</sup>. Los cambios patológicos en el riñón de pacientes con LES afectan a diversas estructuras, tales como glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos<sup>4</sup>. El pronóstico se relaciona con la clase de glomerulonefritis encontrada en la biopsia. La sobrevida renal se estima entre el 83 y el 92% a 5 años y del 74 al 84% a 10 años<sup>5-8</sup>.

Aproximadamente, del 5 al 15% de los pacientes desarrollan fallo renal terminal a 10 años<sup>9</sup> que, junto con las infecciones y la enfermedad cardiovascular, son las principales causas de mortalidad. La muerte asociada a enfermedad renal ha sido reportada en un 5 al 10%<sup>10,11</sup>.

Diversos factores se han asociado a un pronóstico renal adverso en pacientes con LES, entre los que se incluyen factores demográficos<sup>12-15</sup>, clínicos, bioquímicos<sup>16-18</sup>, genéticos<sup>19,20</sup>, inmunológicos<sup>21</sup>, histopatológicos<sup>16</sup> y síndrome antifosfolípido<sup>22</sup>, pero ninguno por sí solo parece ser determinante.

Entre los predictores de pobres resultados renales a corto plazo (6-24 meses), se han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), complemento sérico bajo, edad de presentación (niños, adolescentes y ancianos), trombocitopenia e hipoalbuminemia. Histológicamente, los depósitos subendoteliales son el predictor más fuerte, ya que la persistencia en la cantidad de depósitos subendoteliales correlaciona con el deterioro de la función renal. Los factores asociados a pobres resultados a largo plazo son hipertensión, hematuria, tiempo de evolución de la enfermedad y falta de respuesta al tratamiento<sup>23</sup>.

El tratamiento constituye un verdadero desafío, ya que una adecuada intervención con el empleo de terapias actuales pueden mejorar el pronóstico, pero también de manera indirecta ensombrecerlo por los efectos secundarios que pueden llegar a desarrollarse. Existen pacientes que, a pesar de una adecuada intervención y cambios en las estrategias de tratamiento, no alcanzan la respuesta esperada. Por ello el objetivo del presente estudio fue identificar los factores potencialmente predictores de respuesta al tratamiento a corto plazo.

## Material y métodos

Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1982 y 1997 con nefritis lúpica (NL) confirmada por biopsia renal, atendidos en un hospital de referencia de tercer nivel. La estrategia de búsqueda de los casos fue a través de los registros del servicio de Anatomía Patológica de las biopsias renales reportadas durante el periodo del 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2008. La NL fue clasificada de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (1982) y se registraron los índices histológicos de actividad y cronicidad.

De los expedientes clínicos, se obtuvieron las variables de estudio que incluyeron: edad; sexo; fecha de diagnóstico de LES;

fecha de diagnóstico de la NL; tratamientos de inducción a la remisión y de mantenimiento administrados; retraso del tratamiento (> 3 meses); parámetros bioquímicos,—como creatinina sérica, sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos, cilindros celulares), depuración de creatinina con cuantificación de proteínas en orina de 24 h, y variables inmunológicas, tales como anticuerpos antinucleares, anti-dsADN, C3, C4, anticuerpos anticardiolipina, IgG e IgM. Los datos se analizaron en el momento de la detección de la NL y a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

### Definición de respuesta renal

Para su análisis los pacientes fueron clasificados como respondedores y no respondedores. Se consideró como respondedor cuando el paciente presentaba aumento de al menos el 25% de la tasa de filtración glomerular (TFG) (asumiendo que el valor basal era anormalmente bajo: < 75 ml/min) o función renal normal (TFG > 90 ml/min), una relación proteínas en orina/creatinina en orina < 0,2-2, y sedimento urinario inactivo ( $\leq$  5 eritrocitos por campo,  $\leq$  5 leucocitos por campo y ausencia de cilindros celulares en el examen general de orina). Un paciente se consideró no respondedor si no había modificación en la TFG o presentaba disminución del 25% de la TFG estimada (fórmula de Cockcroft), presencia de enfermedad renal terminal, sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos, > 5 leucocitos y/o  $\geq$  1 cilindro celular por campo)<sup>24</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron expresadas en desviación estándar y las cualitativas en porcentajes. Se llevó a cabo un análisis bivariado de los potenciales factores predictores de respuesta mediante la prueba de la chi al cuadrado o de la t de Student cuando así se requirió. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales para evaluar las variables clínicas, bioquímicas, serológicas, histológicas y terapéuticas potencialmente predictoras de respuesta al tratamiento. Se calcularon las odds ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95%, de las variables relacionadas con la respuesta terapéutica mediante el programa SPSS V.17 software. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa. Sin embargo, para el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables con un valor de  $p < 0,1$  o que clínicamente se consideraran relevantes.

## Resultados

Para el presente estudio se incluyeron los datos de 168 pacientes con registro clínico completo. Del total, 141 eran del sexo femenino (84%), con un promedio de edad al diagnóstico de la NL de  $30,4 \pm 10,6$  años y con un tiempo de evolución del LES de  $28,0 \pm 48,8$  meses. La NL fue la manifestación inicial de la enfermedad en 94 (56,5%) pacientes. La biopsia renal mostró NL de clase II en 33 pacientes (19,6%), clase III en 28 pacientes (16,6%), clase IV en 92 pacientes (54,7%), clase V en 7 pacientes (4,1%) y clases histológicas combinadas en 7 pacientes (4,1%). La tasa de respuesta al tratamiento fue del 69,2% a los 6 meses, del 86,9% a los 12 meses y del 79,7% a los 2 años (tabla 1).

**Tabla 1**  
Tratamientos utilizados

	n = 168 (%)
<i>Tratamiento de inducción a la remisión</i>	
Ciclofosfamida	113 (67%)
Ácido micofenólico	1 (0,5%)
Azatioprina	26 (15%)
Combinado	21 (12%)
Solo glucocorticoides	4 (2%)
<i>Tratamiento de mantenimiento</i>	
Ciclofosfamida	117 (69,4%)
Ácido micofenólico	14 (8,3%)
Azatioprina	23 (13,6%)
Combinado	4 (2,3%)
Otros	10 (5,9%)
<i>Respuesta al tratamiento</i>	
6 meses	115 (69,2%)
12 meses	146 (86,9%)
24 meses	134 (79,7%)

**Análisis de las variables al término de la terapia de inducción a la remisión (6 meses)**

Todos los pacientes fueron tratados con glucocorticoides a dosis altas (pulsos de metilprednisolona de 3 g dosis total fueron administrados en el 60% de los pacientes; el resto recibió prednisona 1 mg/kg/día) y 113 (67%) de ellos recibieron ciclofosfamida IV (0,5-1 g/m<sup>2</sup> SC/dosis) mensualmente (tabla 1). Los otros inmunosupresores principalmente usados fueron azatioprina (dosis 75-150 mg/día) y ácido micofenólico (dosis 1-3 g/24 h). Ciento quince (69,2%) pacientes fueron respondedores. Los pacientes no respondedores tenían una edad menor (27,5 + 11,4 vs. 31,8 + 10,0, p = 0,02) en comparación con los respondedores (tabla 2). En el análisis bivariado se encontró que los pacientes > 25 años de edad

**Tabla 2**  
Características demográficas basales de acuerdo con la respuesta terapéutica

	6 meses			12 meses			24 meses		
	Respuesta (n = 115)	No respuesta (n = 51)	p	Respuesta (n = 146)	No respuesta (n = 22)	p	Respuesta (n = 134)	No respuesta (n = 34)	p
Edad, años	31,8 ± 10,0	27,5 ± 11,4	0,02	31,0 ± 10,2	28,0 ± 13,1	0,21	30,9 ± 10,2	29,5 ± 12,0	0,52
Duración LES, meses	30,9 ± 50,8	24,6 ± 47,3	0,45	30,2 ± 50,5	18,0 ± 41,6	0,28	28,9 ± 49,6	27,5 ± 49,6	0,88
Inicio de tratamiento, meses	0,33 ± 0,88	0,53 ± 1,01	0,2	0,29 ± 0,76	1,0 ± 1,4	0,01	0,39 ± 0,93	0,38 ± 0,85	0,97
Creatinina basal, mg/dl	1,1 ± 0,88	1,2 ± 0,66	0,42	1,0 ± 0,58	1,7 ± 1,64	0,001	1,1 ± 0,63	1,3 ± 1,3	0,15
TFG basal, ml/min	71,3 ± 40,8	64,3 ± 35,7	0,29	72,2 ± 39,7	49,6 ± 30,6	0,01	69,6 ± 39,4	67,5 ± 46,8	0,78
Proteinuria basal, g/24 h	3,6 ± 5,3	2,3 ± 2,3	0,13	3,3 ± 4,9	2,4 ± 2,0	0,43	3,4 ± 5,0	2,3 ± 2,2	0,19
C3, mg/dl	57,7 ± 27,6	59,2 ± 27,3	0,8	57,1 ± 26,4	64,8 ± 33,3	0,31	56,2 ± 27,3	66,0 ± 26,8	0,13
C4, mg/dl	9,0 ± 8,5	9,2 ± 9,0	0,91	8,8 ± 8,8	10,6 ± 7,6	0,43	9,3 ± 9,1	8,3 ± 6,2	0,63

**Tabla 3**  
Análisis bivariado

	6 meses			12 meses			24 meses		
	Respuesta (n = 115)	No respuesta (n = 51)	p	Respuesta (n = 146)	No respuesta (n = 22)	p	Respuesta (n = 134)	No respuesta (n = 34)	p
Género masculino	13	23,5	0,09	15,1	27,3	0,15	16,4	17,6	0,86
Edad > 25 años	77,4	41,9	0,01	29,5	45,5	0,13	29,1	41,2	0,17
NL proliferativa	74,8	68,6	0,41	73,3	63,5	0,34	72,4	70,6	0,83
CrS > 1,4 mg/dl	17,4	29,4	0,08	19,4	31,8	0,18	14,9	32,4	0,01
TFG ≤ 30 ml/min	13,9	21,6	0,21	13,9	31,8	0,03	14,4	23,5	0,19
Proteinuria > 1 g/24 h	77,4	69,4	0,2	75,2	76,2	0,92	75,2	75,8	0,88
Microhematuria	79,1	64,7	0,04	75,0	72,7	0,81	75,0	73,5	0,86
Cilindruria	62,6	41,2	0,01	56,9	50,0	0,54	58,3	47,1	0,23
C3 bajo	75,0	75,0	1	76,3	66,7	0,42	78,7	60,9	0,07
C4 bajo	66,2	68,6	0,8	67,7	62,5	0,68	68,6	60,9	0,61
Anti-dsADN (+)	58,6	60,0	0,88	60,2	50,0	0,49	59	59,1	0,99
aCL (+)	21,2	26,1	0,63	25,0	0	0,13	21,7	26,7	0,67

aCL: anticuerpos anticardiolipina; anti-dsADN: anticuerpos contra ADN de doble cadena; CrS: creatinina sérica; NL: nefritis lúpica; TFG: tasa de filtrado glomerular. Los resultados se expresan en porcentaje.

(p < 0,01), la presencia de microhematuria (p = 0,04) y cilindruria (p = 0,01) fueron variables asociadas a mayor probabilidad de respuesta terapéutica (tabla 3) y no se encontraron factores asociados a falta de respuesta terapéutica. En el análisis multivariado, la edad > 25 años al momento del diagnóstico de la NL (OR 0,22; IC del 95%, 0,10-0,48; p = 0,0001) y la presencia de microhematuria (OR 0,35; IC del 95%, 0,14-0,86; p = 0,02) fueron variables asociadas a buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión. Se encontraron un riesgo incrementado en el género masculino y la creatinina sérica elevada de presentar una falta de respuesta terapéutica, pero con un valor no estadísticamente significativo.

**Análisis a los 12 meses**

La mayoría de los pacientes recibió como terapia de mantenimiento ciclofosfamida IV (69,4%) cada 2 a 3 meses (tabla 1). El 86,9% de los pacientes presentó respuesta al año de tratamiento. Los pacientes no respondedores tenían una creatinina mayor y una depuración de creatinina menor basales en comparación con los respondedores (tabla 2). En el análisis bivariado, se encontró que una depuración de creatinina basal < 30 ml/min se asoció a falta de respuesta (p = 0,03) (tabla 3). En el análisis multivariado, este mismo parámetro de laboratorio (OR 3,82; IC del 95%, 1,28-11,43; p = 0,02) persistió como variable independiente asociada a mala respuesta al tratamiento (tabla 4). De igual forma como a los 6 meses, se encontró un riesgo incrementado en el género masculino de no responder al tratamiento, pero con un valor no estadísticamente significativo.

**Análisis a los 24 meses**

A los 2 años de seguimiento, el 79% de los pacientes presentaron respuesta terapéutica y no encontramos diferencias en las variables

**Tabla 4**  
Predictores de falta de respuesta terapéutica (análisis multivariado)

	OR	IC del 95%	p
<i>A los 6 meses</i>			
Edad > 25 años	0,22	0,10-0,48	0,0001
Género masculino	2,08	0,81-5,34	0,13
NL proliferativa	0,63	0,27-1,47	0,29
CrS > 1,4mg/dl	2,29	0,91-5,78	0,08
Microhematuria	0,35	0,14-0,86	0,02
Cilindruria	0,47	0,22-1,02	0,06
<i>A los 12 meses</i>			
Género masculino	2,67	0,90-7,93	0,08
NL proliferativa	0,49	0,17-1,37	0,17
TFG < 30 ml/min	3,82	1,28-11,43	0,02
Microhematuria	0,82	0,27-2,49	0,73
<i>A los 24 meses</i>			
NL proliferativa	0,28	0,09-0,83	0,02
Retraso en el tratamiento > 3 meses	5,36	1,36-21,14	0,02
Microhematuria	2,49	0,72-8,57	0,15
C3 bajo	0,34	0,12-0,99	0,05

CrS: creatinina sérica; NL: nefritis lúpica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

demográficas basales en ambos grupos (tabla 2). En el análisis bivariado, una elevación de la creatinina sérica > 1,4 mg/dl ( $p=0,01$ ) se asoció a falta de respuesta terapéutica (tabla 3). En el análisis multivariado, el retraso en el tratamiento (OR 5,36; IC del 95%, 1,36-21,14;  $p=0,02$ ) fue un factor de riesgo independiente asociado a mala respuesta terapéutica (tabla 4). Por otro lado, la presencia de una forma histológica proliferativa de NL (OR 0,28; IC del 95%, 0,09-0,83;  $p=0,02$ ) y la presencia de C3 bajo (OR 0,34; IC del 95%, 0,12-0,99;  $p=0,05$ ) se asociaron con buena respuesta al tratamiento.

## Discusión

En nuestro estudio, analizamos diversas variables clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunológicas que pueden influir en la respuesta terapéutica, tanto de inducción como de mantenimiento de pacientes con LES y NL a los 6, 12 y 24 meses. Los resultados arrojaron que los factores de riesgo asociados a mayor probabilidad de respuesta terapéutica en diferentes tiempos fueron la edad mayor que 25 años, microhematuria, NL proliferativa y C3 bajo. Por otro lado, las variables asociadas a mala respuesta terapéutica fueron una depuración de creatinina < 30 ml/min basal y el retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor mayor a 3 meses a los 12 y 24 meses de tratamiento, respectivamente.

La presencia de afección renal en el curso clínico de LES es considerada un factor que influye de manera adversa en la morbimortalidad de la enfermedad. El curso de la NL es difícil de predecir por diversas razones, que incluyen la heterogeneidad de su presentación clínica, diferentes criterios de clasificación, la incidencia de transformación histológica y los diferentes tratamientos empleados. Ningún factor parece ser determinante por sí solo en el pronóstico de la NL y una serie de factores demográficos, clínicos, de laboratorio e histopatológicos se han indicado que influyen en los resultados y la respuesta al tratamiento. La interacción de esos factores es probable que determine el resultado final y hay que tener en cuenta todos los factores en la decisión de pautas terapéuticas más adecuadas para cada paciente<sup>25</sup>. El pronóstico renal no es el mismo en todos los grupos étnicos. La tendencia es claramente peor en afroamericanos y latinoamericanos, en que factores genéticos y socioeconómicos parecen estar implicados. Los pacientes latinoamericanos con un nivel socioeconómico medio tuvieron mayor índice *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* y los pacientes que murieron eran de bajo nivel socioeconómico<sup>26</sup>. La pobreza es un factor de riesgo para la progresión de la NL proliferativa<sup>27</sup>. Llama la atención que en un alto porcentaje de nuestros pacientes, la NL fue la manifestación inicial. Estudios previos en población

latinoamericana y caucásica reportan que en el 5,7 y el 10% de los pacientes, respectivamente, la NL es la manifestación inicial<sup>26,28</sup>. Esto puede explicarse porque nuestro hospital es un centro de referencia que atiende población altamente seleccionada.

Diversos factores que influyen en el desenlace renal han sido descritos. Dentro de las variables demográficas se han reportado el lupus de inicio juvenil<sup>12</sup> y en adultos jóvenes<sup>13</sup>, encontrando que aquellos menores de 40 años tienen mayor número de exacerbaciones<sup>28</sup>.

En nuestro estudio, encontramos que los pacientes menores de 25 años tienen una menor probabilidad de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión. Se ha reportado que los hombres tienen peor pronóstico en comparación con las mujeres<sup>14</sup>, quizá porque se realiza un diagnóstico tardío, tienen menor tasa de remisión, recaídas más frecuentes, con disminución en la sobrevida renal y mayor mortalidad<sup>29-31</sup>. A diferencia de otros estudios, encontramos que el sexo masculino tiene una menor probabilidad de respuesta al tratamiento, la cual no fue estadísticamente significativa quizá por efecto del tamaño de muestra (16%).

Por otro lado, se han identificado diversos predictores clínicos y bioquímicos presentes en el diagnóstico de la NL relacionados con pobres resultados renales, entre los que se encuentran creatinina sérica elevada, síndrome nefrótico, hipocomplementemia, hematocrito disminuido<sup>16-18</sup>, hemoglobina baja, trombocitosis<sup>32</sup>, hipertensión arterial persistente, proteinuria masiva y falla renal aguda<sup>33</sup>. En nuestro estudio, no se analizó ningún elemento de la biometría hemática; de los parámetros bioquímicos estudiados solo la depuración de creatinina < 30 ml/min fue una variable bioquímica asociada a mala respuesta al tratamiento a los 12 meses. En contraste con lo reportado en la literatura, encontramos que la microhematuria y el complemento C3 sérico bajo fueron variables asociadas a buena respuesta al tratamiento<sup>16-18</sup>. Esta aparente contradicción puede deberse al tratamiento intenso ante la gravedad de la NL en nuestros pacientes. La hipertensión arterial sistémica fue analizada pero no mostró asociación con el tipo de respuesta.

Se ha investigado la asociación de diversos autoanticuerpos nefritogénicos con la actividad de la enfermedad renal y su pronóstico en diversas cohortes internacionales. La combinación de anti-ADN y anti-C1q indica mayor actividad renal y predice pobres resultados renales<sup>34</sup>. Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos hasta en el 27% de los pacientes con nefritis y se han asociado a recaída renal y a menor sobrevida renal<sup>21,22</sup>, al ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica<sup>35</sup>. La presencia de anti-Ro se ha asociado a fracaso para alcanzar remisión<sup>17</sup>. Debido al diseño retrospectivo del estudio, no se lograron determinar todos estos anticuerpos.

Las características histológicas asociadas a pobre pronóstico renal que han sido reportadas son el retraso entre la toma de la biopsia y el inicio de la nefritis, las formas proliferativas<sup>16</sup>, membranosas<sup>32</sup>, altos índices de actividad<sup>33</sup> y cronicidad<sup>16,36</sup>, que al relacionarse con la presencia de semilunas y microangiopatía trombótica empeoran los resultados<sup>37</sup>, lo que puede traducir un diagnóstico tardío, una presentación silente de la enfermedad, una transformación histológica<sup>38</sup>, una localización de depósitos inmunes y una trombosis capilar. Recientemente, se encontró que la presencia de  $\alpha$ -actina en el músculo liso a nivel intersticial se relaciona con pobre respuesta al tratamiento, al ser un marcador útil para predecir fibrosis renal<sup>39</sup>. Nuestros pacientes con formas histológicas proliferativas de la NL tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento, quizá debido a que son tratados con mayor intensidad. Este grupo de pacientes se asocia a mayor tasa de recaídas e insuficiencia renal terminal<sup>40</sup>. Por otro lado, no analizamos los índices de actividad y la cronicidad debido al bajo número de biopsias con índices calculados.

Los predictores de respuesta encontrados en nuestro estudio son distintos de acuerdo con las diferentes etapas del tratamiento,

lo que refleja que los cambios histológicos son potencialmente reversibles. Se ha demostrado que en biopsias renales tomadas al diagnóstico de la NL clínicamente activa predominan los datos histológicos de actividad sobre los de cronicidad. Se ha encontrado que la cantidad de depósitos subendoteliales correlaciona con alteraciones bioquímicas, tales como proteinuria y creatinina sérica<sup>40</sup>. El tratamiento inmunosupresor intenso disminuye considerablemente el número de depósitos inmunes subendoteliales, lo que se traduce en la mejoría de los parámetros de laboratorio<sup>41</sup>. Estos cambios histológicos de pacientes con biopsias renales repetidas al término de la terapia de inducción a la remisión son diferentes entre los pacientes respondedores y no respondedores. Como ha sido reportado, el retraso en el inicio del tratamiento de inducción fue un predictor de pobre respuesta terapéutica, lo que puede traducir el predominio de cambios histológicos de cronicidad condicionados por una intervención terapéutica tardía<sup>42</sup>. Por otro lado, en nuestro estudio las clases histológicas proliferativas fueron asociadas a una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento, lo cual puede representar mayor actividad inflamatoria potencialmente modificable. De interés, en nuestro estudio, los factores asociados a la respuesta terapéutica tienen diferente significado en el tiempo. Estos resultados indican que esta respuesta al tratamiento depende de cambios dinámicos en la patogénesis de la NL, lo que ha sido demostrado en modelos experimentales<sup>43</sup>. Por ejemplo, en la glomerulonefritis aguda dominan las citocinas y quimiocinas inflamatorias, así como marcadores de células mieloides. En la glomerulonefritis crónica existe incremento en los genes de remodelación y reparación tisular. Por otro lado, en un estadio transicional de la glomerulonefritis se ha encontrado un incremento en la expresión de genes involucrados en una vía común final que lleva a la fibrosis y el daño glomerular irreversible, tales como factor de crecimiento transformador beta 2 y la proteína unida al factor de crecimiento similar a la insulina 2, entre otros. Recientemente, se encontró en humanos que las concentraciones séricas de sIL-7R puede ser un marcador de actividad a nivel renal, incluso de manera más temprana que el anti-dsADN y el complemento sérico<sup>44</sup>.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se incluye su diseño retrospectivo. Es necesario realizar un análisis estratificado por esquema de tratamiento, lo que no pudimos realizar por el tamaño de muestra. Por otro lado, no se determinaron otros anticuerpos nefritogénicos, tales como anti-C1q o antinucleosomas. En nuestro hospital, la NL es tratada por múltiples disciplinas (nefrología, medicina interna y reumatología), por lo que son usadas diferentes dosis de los fármacos. Además, en nuestro estudio no analizamos recaídas, progresión a enfermedad renal terminal ni mortalidad como medidas de desenlace reportados en otros estudios<sup>45,46</sup>.

En conclusión, los predictores de respuesta al tratamiento encontrados en nuestros pacientes con NL fueron a los 6 meses, edad > 25 años y microhematuria; a los 24 meses, las formas proliferativas de la NL y complemento C3 bajo; como predictores de no respuesta a los 12 meses depuración de creatinina baja y retraso en el tratamiento a los 2 años. La intervención terapéutica oportuna para NL se asocia con una respuesta favorable a 2 años.

Estudios a largo plazo permitirán identificar el impacto de estos factores de respuesta encontrados en etapa temprana.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el

estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Wallace DJ, Hahn BH, Rhyner S. Dubois' lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 16–20.
- Tsokos GC. Mechanisms of disease: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110–21.
- González LA, Vásquez GM, Uribe O. Nefropatía lúpica: presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13:307–33.
- Mason J, Pusey C, Steen VD. Handbook of systemic autoimmune diseases. Volume 7. The kidney in systemic autoimmune diseases. Chapter 16. Systemic lupus erythematosus: Renal involvement. 1st ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2008. p. 328–38.
- Donadio Jr JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinic pathologic study. *Lupus*. 1995;4:109–15.
- Mok CC, Wong WS, Lau CS. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: Clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:315–23.
- Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM*. 1999;92:211–8.
- Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL, et 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;25:47–55.
- Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus*. 2008;17:426–30.
- Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. *QJM*. 2003;96:411–20.
- Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2559–68.
- Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:456–9.
- Wallace DJ, Podell TE, Viener JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzes S, et al. Lupus nephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med*. 1982;72:209–20.
- 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.
- Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1144–7.
- Fauschou 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.
- 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;35:904–14.
- Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, Saeed W, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009;18:848–55.
- Zuniga R, Markowitz GS, Arkachaisri T, Imperatore EA, D'Agati VD, Salmon JE. Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis: The relationship between the composition of immune deposits and FC receptor type IIA alleles. *Arthritis Rheum*. 2003;48:460–70.
- Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. The Fc gamma RIIIa-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: A meta-analysis. *Kidney Int*. 2003;63:1475–82.
- Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:28–36.
- Miranda JM, Jara LJ, Calleja C, Saavedra MA, Bustamante RM, Angeles U. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol Clin*. 2009;5:209–13.
- Chan TK. Histological reclassification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hyperten*. 2005;14:561–6.

24. Bertias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: Literature based evidence for the selection of endpoints. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:477–83.
25. Samokishina NA, Kozlovskaja NL, Shilov EM, Varshavskii VA, Miroshnichenko NG. Types of lupus nephritis exacerbations: Prognostic significance. *Ter Arkh.* 2008;80:10–4.
26. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2004;83:1–17.
27. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: The role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2039–46.
28. 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.
29. Wang YF, Xu YX, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of male lupus nephritis in China. *Lupus.* 2012;21:1472–81.
30. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. *Medicine.* 2010;89:300–7.
31. Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, Waldek S, Wood GN, O'Donoghue DJ, et al. Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis: A single centre retrospective study. *QJM.* 2008;101:313–6.
32. Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, Hmida MB, et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:727–32.
33. Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: A large cohort study from a single center. *Lupus.* 2011;20:1557–65.
34. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JH, Swaak TJ. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum.* 1990;33:970–7.
35. Yang XW, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3552–9.
36. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:530–9.
37. Tsuruta Y, Uchida K, Itabashi M, Yumura W, Nitta K. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Intern Med.* 2009;48:1875–80.
38. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2012;12:174–94.
39. Makni K, Jarraya F, Khabir A, Hentati B, Hmida MB, Makni H, et al. Renal  $\alpha$ -smooth muscle actin: A new prognostic factor for lupus nephritis. *Nephrology.* 2009;14:499–505.
40. Schwartzman-Morris J, Putterman CH. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:604892, doi: 10.1155/2012/604892. Epub 2012 May 29.
41. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23:135–48.
42. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int.* 2001;59:304–16.
43. Bagavanta H, Fu SM. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:489–94.
44. Badot V, Luijten RK, van Roon JA, Depresseux G, Aydin S, Van den Eynde BJ, et al. Serum soluble interleukin 7 receptor is strongly associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:453–6.
45. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 Patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:873–80.
46. Ciruelo E, de la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2028–34.