

Recaída en nefritis lúpica: factores de riesgo e impacto en el pronóstico en una población de Santa Fe - Argentina

Susana Roverano¹, Marcela Schmid¹, Sergio Paira²

¹Sección Reumatología, ²Jefe de la Sección Reumatología Hospital J. M. Cullen, Avenida Freyre 2150 - Santa Fe, Argentina.

Resumen

Objetivos: Determinar el número de recaídas renales en un grupo de pacientes con nefritis lúpica (NL), identificar los factores de riesgo para recaída renal al inicio y analizar su impacto en el desenlace global del paciente.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, identificándose 80 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES, criterios ACR 1982) y compromiso renal. Se tomaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, histopatológicas y tratamiento para evaluar factores de riesgo entre los pacientes que tuvieron recaídas renales y aquellos que no la presentaron. Se consideró el desenlace renal de los pacientes (función renal normal, daño renal permanente, muerte).

Resultados: Fueron excluidos 29/80 pacientes debido a que tenían un tiempo insuficiente de seguimiento o porque no tenían disponibles datos de laboratorio o histológicos. 13/51 pacientes tuvieron una recaída renal en un tiempo medio de 58 meses ($r= 14-156$). Dos pacientes tuvieron dos recaídas renales. 7/13 pacientes tuvieron un brote renal proteinúrico, en 4 pacientes fue de tipo nefrítico y en un paciente fue nefrítico severo. Al comparar los datos demográficos, clínicos, de laboratorio e histopatológicos entre los pacientes que tuvieron recaída renal y aquellos que no, se observó que la glomerulonefritis proliferativa difusa fue más frecuente de manera estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron recaída renal. No se identificaron factores predictores de recaída renal clínicos, demográficos ni de laboratorio ni se observó un desenlace diferente entre ambos grupos.

Conclusión: Si bien el 25% de los pacientes presentaron una recaída renal en un plazo algo mayor a 4 años (a pesar del tratamiento instituido), no presentaron peor desenlace renal que aquellos que no recayeron, observando en ambos grupos similar proporción de pacientes con función renal normal. No se identificaron factores predictores de recaída renal al momento de la presentación.

Palabras clave: recaídas renales en LES, factores predictores de recaídas renales, desenlace renal en LES, tipos de recaídas renales, histología renal y recaídas en LES.

Abstract

Objectives: To determine the number of renal relapses in patients with lupus nephritis, to identify risk factors for renal relapse and to evaluate the impact on outcome.

Material and Methods: A retrospective study was carried out. Eighty SLE patients (ACR criteria 1982) with renal involvement were identified. Demographic, clinical and lab results data, renal histology and treatment were evaluated in order to investigate risk factors. Patients with and without renal relapses were compared. Renal outcome was taken into account (normal renal function, end-stage renal disease and death).

Results: Twenty nine out of eighty patients were excluded due to insufficient time to follow-up or unavailable laboratory or histological data. 13/51 patients had a renal relapse in a mean time of 58 months ($r= 14-156$). Two patients had 2 renal relapses. 7/13 patients had a proteinuric renal relapse, 4/13 had a nephritic relapse and one patient had a severe nephritic relapse type. When comparing demographic and clinical data, histopathologic and lab results between patients with and without renal relapses, we observed that diffuse proliferative glomerulonephritis was significantly more frequent among patients who had renal relapse. We could not identify predictors of renal relapse when clinical, demographic of laboratory data were compared between both groups. The outcome was similar in both.

Conclusions: Although only 25% of the patients showed a renal relapse occurring after a follow up of 4 years (in spite of the treatment), they showed a similar outcome than those patients without renal relapse. We could not identify clinical, serological or histological risk factors at onset that could predict renal relapses.

Key words: renal SLE relapses, prognostic factors of renal relapses, SLE renal outcome, type of renal relapses, renal histology and SLE relapses.

Correspondencia

E-mail: susanarove@yahoo.com.ar

Introducción

El 35% de los adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen evidencia clínica de nefritis al momento del diagnóstico. Alrededor del 50% lo desarrollarán en los próximos 10 años de la evolución, ensombreciendo su pronóstico¹. Los tratamientos de inducción y mantenimiento de acuerdo al tipo histológico han aumentado la sobrevida de estos pacientes, observándose que la incidencia de recaídas en nefritis lúpica (NL) varía de 18 a 46%. La misma puede presentarse desde pocos meses luego de diagnosticado el primer episodio de NL hasta 15 años después². Algunos autores propusieron que la menor edad al momento del diagnóstico de NL y el índice de actividad ≥ 10 en la biopsia renal se asoció a mayor riesgo de brote renal³, mientras que otros no hallaron factores que pudieran predecir tal brote⁴. La búsqueda de los factores que provocarían estos brotes renales permitirían identificarlos tempranamente y realizar un tratamiento acorde a esta situación para mejorar la sobrevida.

El objetivo del trabajo es determinar el número de recaídas renales en un grupo de pacientes con NL, oriundos de la ciudad de Santa Fe y poblaciones circundantes, identificar los factores de riesgo para recaída renal tomadas en la primera visita y analizar su impacto en el desenlace global del paciente.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, revisando las historias clínicas del Servicio de Reumatología del Hospital Cullen, identificando pacientes con LES (criterios ACR 1982)⁵ vistos entre 1987 y 2011. Se seleccionaron aquellos pacientes con compromiso renal, biopsia renal y al menos 3 años de seguimiento luego del diagnóstico inicial de nefritis. Se excluyeron aquellos pacientes con compromiso renal sin biopsia renal o con tiempo insuficiente de seguimiento (menor a 3 años).

Se tomaron los siguientes datos de las historias clínicas: sexo, edad al diagnóstico del LES y de la nefritis (considerando su inicio al momento en que se realiza la biopsia renal) y tiempo entre el diagnóstico del LES y la nefritis.

Los datos de laboratorio incluyeron: dosaje de AAN (HEp-2) (anticuerpos antinúcleo), ADNn (Crithidia lucilliae), C₃, C₄, creatininemia, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hs. Estos datos renales se valoraron al T₀ (momento de la nefritis).

En relación al tratamiento, se consideró el tipo de terapia de inducción y mantenimiento para la nefritis (ciclofosfamida oral o EV, azatioprina, micofenolato mofetil, esteroides orales o EV) y el uso de todo otro tratamiento para el LES (antipalúdicos, etc.). Se registraron aquellos pacientes que completaron el esquema del Instituto Nacional de Salud de los EEUU (NIH)⁶.

La actividad de la enfermedad se valoró por Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index- SLEDAI⁷, consignándose el valor en fecha próxima (y dentro de los tres meses previos) a la presencia de síntomas renales y con cada brote.

Definición de brote o recaída según el Consenso Europeo⁸

Aumento de proteinuria o creatininemia, sedimento urinario anormal o disminución de la depuración de creatinina por actividad del LES.

1) BROTE PROTEINÚRICO: aumento persistente de proteinuria en valores $>0,5-1$ g/24 hs luego de alcanzar una respuesta completa. O una duplicación de la proteinuria en valores mayores a 1 g/día luego de alcanzar respuesta parcial.

2) BROTE NEFRÍTICO: aumento o recurrencia de sedimento urinario activo (aumento de hematuria con o sin cilindros celulares) con o sin aumento en la proteinuria. El brote nefrítico usualmente se asocia con disminución de la función renal.

3) BROTE NEFRÍTICO SEVERO: aumento o recurrencia del sedimento urinario activo con un aumento $\geq 25\%$ en el nivel de creatininemia.

Los datos se tomaron al inicio de la nefropatía y en cada recaída, relacionando la recaída con el tipo histológico de nefropatía y los índices de actividad y cronicidad.

Se compararon los pacientes que hicieron recaída vs. los que no recayeron en las variables clínicas, de laboratorio y de compromiso renal (laboratorio renal y anatomía patológica), además de valorarse el desenlace renal de los pacientes que presentaron recaídas (Función renal normal/daño renal permanente: diálisis, trasplante renal, insuficiencia renal crónica: definida como la presencia de creatininemia $>1,5$ mg/dl en 2 oportunidades consecutivas separadas por al menos 3 meses/muerte por cualquier causa).

Métodos estadísticos

Los datos categóricos fueron comparados mediante los tests de Chi-cuadrado y exacto de Fisher, mientras que

las variables continuas fueron analizadas con el test t de Student (en el caso de grandes muestras de varianzas similares y con el test no-paramétrico de Mann-Whitney en el caso de muestras pequeñas).

Se usaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar supervivencia, siendo comparadas con el log-rank test.

Se consideró una significancia $\alpha = 0,05$.

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS18.0 perteneciente a la Unidad de Biometría, Departamento de Matemática, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB), Santa Fe, Argentina.

Resultados

Se identificaron 80 pacientes con NL, de los cuales 29 fueron excluidos por tener un tiempo insuficiente de seguimiento o por falta de biopsia renal. De los 51 pacientes restantes, 13 (25%) tuvieron una recaída renal, siendo seguidos durante una media de 125 meses ($r= 41-324$); la primera recaída ocurrió luego de un tiempo medio de 58 meses ($r= 14-156$). Sólo 2 pacientes tuvieron 2 recaídas. El rango de recaídas fue de 0,33/pacientes/año.

La proteinuria en orina de 24 horas (media) fue de 2,28 g/24 hs (DS: 1,18) al momento de la recaída, la que se presentó como brote proteinúrico en 7/13 pacientes; nefrítico en 4 y nefrítico severo en 1 paciente (un paciente no tenía el dato disponible). De los 13 pacientes que presentaron una recaída, 8 lo hicieron con GN tipo IV, 2 con GN tipo III, 2 con GN mixta (tipo II y V) y 1 paciente con GN tipo V. No se informa índice de actividad y cronicidad dado que pocos pacientes lo tuvieron disponibles. Once pacientes estaban siendo tratados al momento de la misma con dosis

Datos	Pacientes sin recaídas (n=38)	Pacientes con recaídas (n=13)	P
Edad al inicio NL (años-media)	30,03 (r=15-55) DS: 9	27,08 (r=12-50) DS: 11	0,77
Nº pac con aumento creatinina a la nefritis	6/31 (20%)	1/7 (14%)	0,75
Nº pac con hipoalbuminemia a la nefritis	5/26 (19%)	2/4 (50%)	
Proteinuria (g/24 hs)	1,90 DS: 2,8	1,96 DS: 2,9	
Clase funcional NIH (II/ III/ IV/ V/ II y V) (Nº pac)	10-6-11-9-0	0-2-8-1-2	0,049
Tratamiento con CYC (% pac)	42	54	
SLEDAI en nefrop (X)	13	17	0,27

NL, nefritis lúpica. NIH, Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. SLEDAI, índice de actividad del lupus eritematoso sistémico.

Tabla 1. Comparación entre los pacientes sin y con recaída renal al momento del primer compromiso renal.

bajas de glucocorticoides V.O., 12 con hidroxycloquinina, 5 habían completado el esquema NIH con ciclofosfamida, 2 recibieron ciclofosfamida combinada con azatioprina, 2 pacientes no estaban bajo tratamiento inmunosupresor y los 2 restantes no tenían datos disponibles al momento de la recaída renal.

Como se observa en la Tabla 1, no hubo diferencias en la edad de inicio de la nefritis lúpica, niveles de creatinemia y albuminemia al momento del compromiso renal inicial y proteinuria en orina de 24 hs entre los pacientes que tuvieron recaídas renales y aquellos que no lo hicieron. Hubo diferencias en la distribución de la clase histológica renal, observándose predominancia de la clase proliferativa difusa entre los pacientes que tuvieron recaídas renales (8/13 vs.11/38).

Los valores de creatinemia, AAN, anti-ADNn, C₃ y C₄ al momento de la nefritis inicial no fueron diferentes entre los pacientes que recayeron y aquellos que no (Tabla 2 y Figuras 1 A y B).

Al realizar un análisis multivariado, no se identificaron factores de riesgo clínicos, de laboratorio o histológicos basales que pudieran predecir recaídas renales, demostrándose un desenlace similar en ambos grupos (Figura 2).

Los pacientes que recayeron tuvieron el mismo pronóstico renal que aquellos que no lo hicieron (82% de los pacientes conservaron función renal normal vs. 54%: $p=0,10$).

Datos	Pacientes sin recaídas (n=38)	Pacientes con recaídas (n=13)	P
Creatinemia al compromiso renal (mediana)	0,90 mg/dl (r= 0,55-11,53)	1,01 mg/dl (r= 0,51-9,65)	0,92
AAN (+) al compromiso renal (Nº pac/%)	17/28 pac (61%)	7/8 pac (87%)	0,22
Anti-ADNn al compromiso renal (Nº pac/%)	12 (35%)	4 (12%)	0,42

Tabla 2. Comparación datos de laboratorio de pacientes con nefropatía sin recaída vs. con recaída al inicio.

Discusión

El rango de recaídas renales luego de realizar el tratamiento de inducción con esteroides y ciclofosfamida y las variables asociadas al tiempo de recaída son diversas y controvertidas. La definición de recaída es ampliamente discutida, a tal punto que hubo ausencia de acuerdo en el Colegio Americano de Reumatología para llegar a ella¹.

Basándonos en el concepto vertido por el Consenso Europeo⁸, observamos una recaída renal en el 25% de los

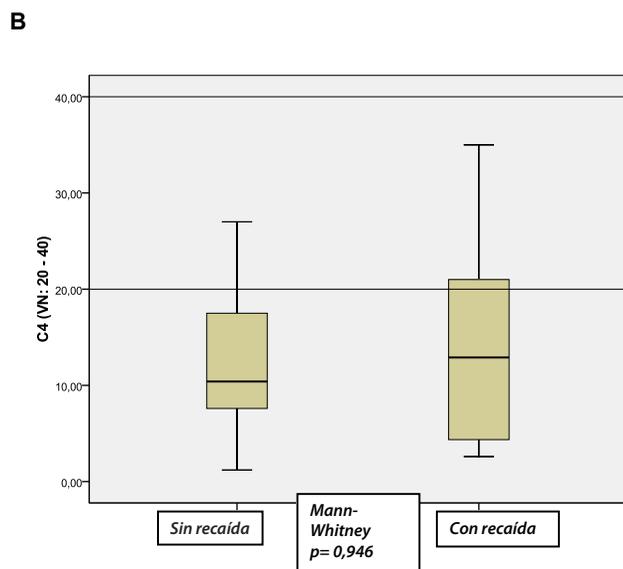
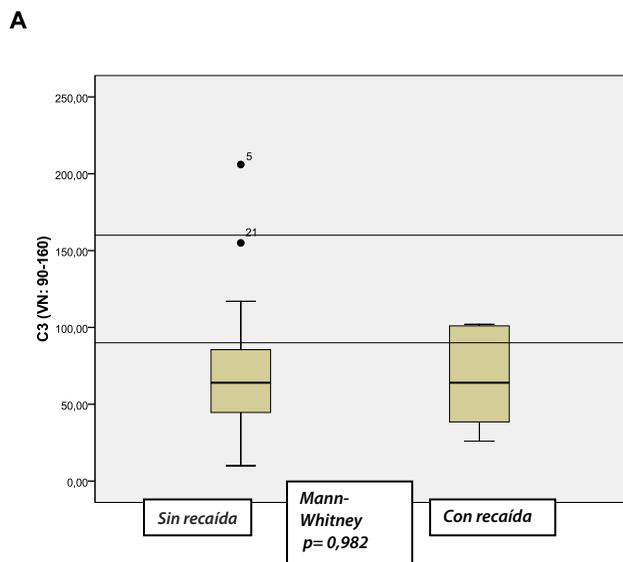


Figura 1. Comparación de los valores de C_3 y C_4 al momento del compromiso renal inicial entre los pacientes que no recaen y los que recaen.

pacientes, porcentaje algo menor que lo hallado por algunos autores^{3,4,9}, pero semejante a Ciruelo y cols¹⁰. Quizás esta tasa de recaída pudiera deberse a los tipos histológicos y biomarcadores realizados.

Se observó que había transcurrido un largo tiempo entre el compromiso renal y la presencia de recaída renal (media: 53 meses), semejante a lo informado por otros autores^{3,4,9,10}. Al momento de la misma, la mayoría de los pacientes estaban tratados con antipalúdicos y dosis bajas de esteroides V.O., sugiriendo que quizás estas drogas no

Funciones de supervivencia

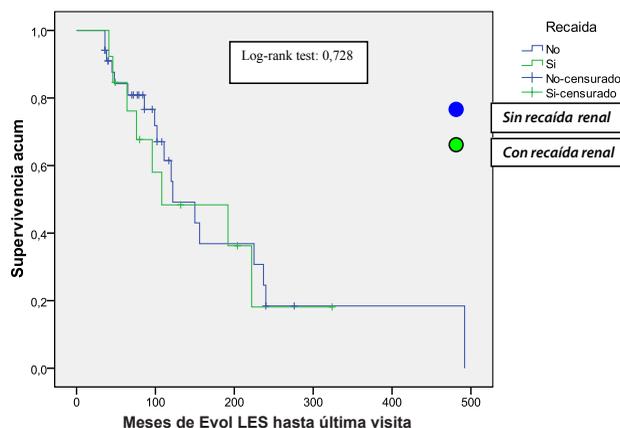


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier comparando el desenlace (muerte, diálisis, trasplante, IRC) entre los pacientes sin recaídas renales vs. aquellos con recaída.

constituyen un “freno” suficiente para la enfermedad. Previamente habían recibido ciclofosfamida (esquema NIH) y otros ciclofosfamida con azatioprina (esquema “Euro-Lupus”)¹¹, a pesar de lo cual presentaron una recaída. El Colegio Americano de Reumatología ha recomendado otras opciones terapéuticas para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la terapia de inducción, como micofenolato mofetil, rituximab, ciclosporina o tacrolimus¹.

Al igual que El Hachmi y cols., no pudimos identificar factores de riesgo basales (datos demográficos, de laboratorio, serológicos ni histológicos) que pudieran predecir la recaída renal⁴, probablemente debido a que la muestra de pacientes se redujo por el bajo número de pacientes que recayeron y a que una proporción de ellos no contaban con biopsia de inicio. La heterogeneidad de la NL al inicio, el tiempo que transcurre entre el primer compromiso renal y la recaída, las diferentes definiciones de recaída y los parámetros tomados para evaluarla, producen resultados muy diversos entre las diferentes series. De esta forma, Illei y cols. observaron que el consumo de C_4 , la presencia de anti-ADNn y la raza afroamericana constituyeron factores predictores de recaída renal en el 45% de los 145 pacientes evaluados retrospectivamente, mientras que Moroni halló que el sexo masculino, creatinemia mayor a 1,5 mg/dl, hematocrito menor a 26% y la presencia de síntomas extraarticulares predecían una futura recaída renal^{9,12}. Ha sido comunicado que la edad más joven al momento de la punción biopsia renal, el índice de actividad ≥ 10 y la pre-

sencia de cariorrexis en la biopsia renal otorgaban mayor riesgo para brote recaída renal³.

Aun así, pareciera que en esta población no hay factores que permitan predecir recaída renal en pacientes, indistintamente de su tratamiento. Quizás pudiera deberse a que no se contó con biopsias renales en algunos pacientes y a la falta de índices de actividad y cronicidad, entre otros factores.

Agradecimientos

A Elena Carrera y Liliana Contini por su trabajo estadístico (Dpto. de Matemática - Unidad de Biometría - Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe) y a Leandro Paira y Raúl Galoppe Ph.D. (Montclair State University) por su ayuda en la traducción del resumen.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Bibliografía

1. Hahn B, Mc Mahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (6):797-808.
2. Fatemi A , Kazemi M , Sayedbonakdar Z , Farajzadegan Z , Karimzadeh H , Moosavi M. Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran. *Int J Rheum Dis* 2013; 16:739-746.
3. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61:1502-1509.
4. El Hachmi M, Jadoul M, Lefèbvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003; 12:692-696.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1982; 25:1271-1277.
6. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AR, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regi-

mens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340:741-745.

7. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-640.
8. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. European Consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18:257-263.
9. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. Long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):995-1002.
10. 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 (12):2028-2034.
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, Ede R, et al. Immunosuppressive therapy in lupus patients: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-2131.
12. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritis flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50:2047-2053.