



TESIS DOCTORAL
M^a Adoración Martín Gómez

Marzo 2011



Directores de tesis: Miguel A. Frutos y Enrique De Ramón



SPICUM
servicio de publicaciones

AUTOR: María Adoración Martín Gómez

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar,
transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de
la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Dr. **D. ENRIQUE DE RAMÓN GARRIDO**, Doctor en Medicina y Facultativo
Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional
Universitario Carlos Haya,

Certifica que:

El presente trabajo de investigación titulado "**PASADO Y PRESENTE DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE LA NEFRITIS LÚPICA EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA**" constituye la Memoria presentada por **M^a ADORACIÓN MARTÍN GÓMEZ**, que ha sido realizada bajo mi dirección y que reúne, a mi juicio, el contenido necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga, para optar al Grado de Doctor que es finalidad pretendida.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendiendo el presente en la ciudad de Málaga, siendo el día once de marzo de dos mil once

Málaga, 11 de marzo de 2011



Fdo.: Dr. D. Enrique de Ramón Garrido





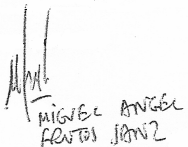
Dr. **D. MIGUEL ANGEL FRUTOS SANZ**, Doctor en Medicina y Facultativo
Especialista de Área del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario
Carlos Haya ,

Certifica que:

El presente trabajo de investigación titulado "**PASADO Y PRESENTE DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE LA NEFRITIS LÚPICA EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA**" constituye la Memoria presentada por **M^a ADORACIÓN MARTÍN GÓMEZ**, que ha sido realizada bajo mi dirección y que reúne, a mi juicio, el contenido necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga, para optar al Grado de Doctor que es finalidad pretendida.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendiendo el presente en la ciudad de Málaga, siendo el día once de marzo de dos mil once

Málaga, 11 de marzo de 2011



MIGUEL ANGEL
FRUTOS SANZ

Fdo: Dr. D. Miguel Angel Frutos Sanz





Ojalá algún día los científicos nos unamos para compartir toda nuestra sabiduría, quede a un lado el egoísmo profesional, la mafia económica y los de arriba se den cuenta quién de verdad vale y quién está interpretando... Claro que..., ojalá algún día los de arriba sean merecedores de los que abajo están alimentándoles y sustentándoles. Sólo así podemos crear un estado puro.

Valioso es el que lucha toda la vida, admirable el que lo hace con una sonrisa e imprescindible la conjunción de ambos, en una o en varias individualidades.

Aún con los pies en el suelo como la tortuga, ojalá no perdamos las alas del águila para seguir soñando.... Que los incrédulos y los soñadores se fundan, unos para seguir evolucionando y otros para hacerlo con sentido.

Si pueden ir juntas, lo ideal, pero de separarse, la verdad debería imponerse sobre la diplomacia.

A veces la solución está en recordar los principios de uno mismo. Únicamente así te darás cuenta de quién realmente eres.

Todo esto tiene su interpretación en el camino de la Medicina... Inteligente será el que lo entienda, y puro el que lo comparta.

Dorita Martín





AGRADECIMIENTOS

A Miguel Angel Frutos, por pensar en mí para llevar a cabo este proyecto y conducirme profesionalmente siempre con cariño. Por ser tan sabio, rápido en el pensamiento y trasmitirme sus conocimientos. Por darme respuesta a todas mis preguntas. Por contar conmigo y mantener viva la ilusión en el trabajo diario.

A Enrique De Ramón, por su disponibilidad, enseñanza y confianza en mí. Por trasmitirme objetividad y claridad en la valoración clínica. Por su estadística. Por esa nota de humor con la que acompaña el día a día.

Al Dr. González Correa, por su tutoría, paciencia y humanidad. A Pepe Zamora y Raquel Perales, por sus respuestas y aclaraciones telefónicas. Por no considerarme pesada.

A Pablo Garrido, por su enseñanza en el mundo de la estadística, por su docencia y paciencia.

A mis compañeros del Hospital de Poniente por ajustar sus vidas y concederme tiempo para mi estudio. A Irene Villegas, por su disposición bibliográfica. A Alejandro Rovira y Aguirre, informáticos del hospital de Poniente, por su disponibilidad y altruismo.

A los Dres. Valera y Fernández-Nebro, por permitirme estudiar a sus pacientes. A Isabel García, por su perseverancia en la búsqueda del diagnóstico correcto. Por su meticulosidad contagiosa.

A Maite Camps, Munther Kamastha, Yosuff Karim, Maria José Cuadrado y todo el equipo del S´Thomas Hospital Lupus Unit, por permitirme conocer tanto sobre el manejo del lupus en todas sus formas de presentación, por permitir mi unión a sus investigaciones, y por hacerme sentir como en casa.

A Lucía Valiente, por saber compartir el trabajo realizado.



A la Sociedad Española de Nefrología, por su apoyo económico en la beca durante mi estancia en Londres.

A mis compañeros y aquellos que resultaron amigos del hospital Carlos Haya, por darme la oportunidad de descubrir la nefrología y el mundo de la investigación:

A Mercedes Cabello, por enseñarme a ordenar mi mente en el trabajo, por darme tanto cariño y dejarme reír a su lado. Por su perseverancia y sacrificio diario. Por su bondad.

A Blanca Ramos, por ayudarme a descubrir la fuerza física y psíquica necesaria para convivir laboralmente y no guardarse ni un solo conocimiento del paciente renal para mí, por dármelo todo.

A Manolo Moliz, por contagiarme su ilusión por la fisiopatología renal y recordarme siempre el optimismo y la alegría de vivir, por hacerme sentir feliz como nefróloga y como persona.

A Pedro Aranda, por mostrarme el sistema renina-angiotensina y, por ende, el paciente hipertenso. Por dedicarme su tiempo altruistamente. Por tener fe en mí. Por su protección y cariño. Por saber conjugar el trabajo y el humor. Por enseñarme tanto y hacerme reír a la vez.

A Remedios y a Lola, por brindarme su hogar siempre que lo he necesitado. Por hacerme fácil mi estancia.

Al equipo de auxiliares y DUEs de Nefrología del hospital Carlos Haya. Por sus noches en vela a mi lado. Por su cariño y cuidados. A Remedios Cano, por su disponibilidad y paciencia a la hora de la búsqueda de datos perdidos...

A Carmen, Margarita y todo el equipo de Documentación del hospital Clínico, por su disponibilidad y amabilidad.

A todos los pacientes que tanto me han enseñado sobre su enfermedad.

A mi familia, por todo:



A mis padres por amarme, permitirme la oportunidad de ser nefróloga y crear en mí el hábito de trabajo que me permite no cesar de estudiar.

A Marcos, por tanta bondad y sensibilidad, por quererme y aguantarme tanto.

A Nerea, por trasmitirme serenidad, claridad de pensamiento, y protegerme durante toda mi vida. A Pepe, por su siempre discreto consejo personal y profesional. A ambos por crear a lo que más quiero.

A Nereita, Lucía y Adriana por despertar en mí el más puro sentimiento de amor y hacerme olvidar los malos ratos.

A mis grandes amigos afortunadamente muchos. A Silvia, diseñadora de tanto... y de la portada de este trabajo. Orgullo de amiga

A mi ciudad, por abrigarme cuando la he necesitado.





INDICE

	PAG
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS	1
I. INTRODUCCIÓN.	4
1. LES.	5
1.1. Epidemiología.	5
1.2. Etiología. Patogenia.	5
1.3. Criterios de Clasificación	7
2. Nefritis Lúpica	7
2.1. Definición y epidemiología.	7
2.2. Diagnóstico. Biopsia renal. Clasificación.	9
2.3. Clínica. Correlación Clínicopatológica.	15
2.4. Rebiopsia	17
2.5. Tratamientos utilizados.	17
2.5.1. Terapia general antiproteinúrica y nefroprotectora.	17
2.5.2. Esteroides.	19
2.5.3. Tratamiento inmunosupresor.	19
2.5.3.1. Ciclofosfamida: molécula, farmacocinética, evolución histórica. efectos secundarios.	20
2.5.3.2. Azatioprina.	26
2.5.3.3. Mofetil Micofenolato: molécula, farmacocinética, efectos secundarios. Estudios clínicos.	26
2.5.3.4. Otros tratamientos: Ciclosporina. Plasmáfesis.	29
2.6. Recurrencias.	29
2.7. Factores Pronósticos para supervivencia renal	30
II: INTERÉS DEL GRUPO DE TRABAJO SOBRE EL TEMA.	31
Publicaciones	31
III. OBJETIVOS.	36



IV. METODOLOGÍA.	38
1. Selección de la muestra. Criterios de inclusión.	39
2. Tratamiento administrado. Grupos de tratamiento	40
3. Variables resultado. Definiciones.	41
4. Estudio estadístico.	43
4.1. Análisis descriptivo.	43
4.2. Análisis comparativo. Características basales y resultados.	43
4.3. Análisis de supervivencia.	43
4.4. Regresión Logística binomial	44
5. Soporte informático	44
6. Material bibliográfico.	44
V. RESULTADOS.	47
1. Globales.	47
1.1. Demográficos.	47
1.2. Presentación Clínica	47
1.3. Análisis de Supervivencia. Factores Pronósticos.	50
1.3.1 Supervivencia del paciente.	50
1.3.2 Supervivencia renal.	53
1.4 Evolución de las determinaciones analíticas renales e inmunológicas en los primeros 24 meses del tratamiento	57
1.5 Valoración de la respuesta renal.	61
1.5.1. Respuesta al tratamiento de inducción de remisión (6 meses)	61
1.5.2. Respuesta al tratamiento de mantenimiento de remisión a los 24 meses.	62
1.5.3. Respuesta sostenida al final del seguimiento.	64
1.6. Comorbilidades. Efectos secundarios	66
1.7. Recidivas.	68
1.8. Rebiopsias	75
2. Análisis por grupos de tratamiento.	75



2.1. Demográficos. Presentación Clínica.	75
2.2. Análisis comparativo de la de Supervivencia de los pacientes y la Supervivencia renal mediante curvas de Kaplan Meier.	78
2.2.1 Supervivencia del paciente.	78
2.2.2. Supervivencia renal.	78
2.3. Evolución de las determinaciones analíticas renales e inmunológicas en los primeros dos años de tratamiento.	80
2.3.1. Función renal.	80
2.3.2. Actividad Lúpica.	82
2.4. Valoración de la respuesta renal	83
2.4.2. Respuesta al tratamiento de inducción de la remisión (6m).	83
2.4.3. Respuesta al tratamiento de mantenimiento de la remisión (24m).	84
2.5. Comorbilidades. Efectos secundarios	84
2.6. Recidivas	85
3. Análisis por especialidad médica	86
VI. DISCUSIÓN.	89
VII. CONCLUSIONES	111
VIII. EXPECTATIVAS DE FUTURO	117
1. Toxicidad por Ciclofosfamida. Prevención y tratamiento.	117
2. Diagnóstico precoz de las recidivas.	117
3. Duración del tratamiento de mantenimiento.	117
4. Nuevas terapias.	117
IX. MENCIÓN EUROPEA. RESUMEN EN LENGUA INGLÉSA	119
XI. BIBLIOGRAFÍA	151





GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

- ALMS:** Aspreva Lupus Management Study.
- ACV:** accidente cerebrovascular
- ANA:** anticuerpos antinucleares
- AntiDNA:** anticuerpos antiDNA
- AZT:** Azatioprina
- CF:** Ciclofosfamida
- CMV:** Citomegalovirus
- DNS:** diferencia no significativa
- DS:** diferencia significativa.
- ECC:** Ensayo Clínico Controlado
- ELNT:** Euro lupus Nephritis Trial
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- ERCA:** Enfermedad Renal Crónica Avanzada (estadío 4 ó 5)
- FDA:** Foods and Drugs Administration.
- GC:** glucocorticoides
- GN:** glomerulonefritis
- HR:** Hazard Ratio (fuerza de asociación)
- HTA:** hipertensión arterial
- IA:** índice de actividad Austin
- IC:** índice de cronicidad de Austin
- ICs:** inmunocomplejos.
- IC 95%:** intervalo de confianza al 95%
- IF:** inmunofluorescencia
- Ig:** inmunoglobulinas.
- IR:** insuficiencia renal.
- IRC:** insuficiencia renal crónica
- IS:** inmunosupresores.
- IV:** intravenosa
- KDIGO:** Kidney Diseases Improval Global Outcomes.
- KDOQI:** Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
- LES:** Lupus Eritematoso Sistémico



LR: Long Rank test (análisis supervivencia Kaplan Meier)

ME: microscopía electrónica

MO: microscopía óptica.

NIH: National Institutes of Health

MMF: Mofetil Micofenolato

NL: nefritis lúpica

PD: prednisona

Tto: tratamiento

RAM/s: reacción/nes adversas a medicamentos.

RC: respuesta/remisión completa

RP: respuesta/remisión parcial

RR: Riesgo Relativo

OR: Odds Ratio (fuerza de asociación)

Vs: versus, en contra de.



INTRODUCCIÓN

Lupus...

"Significa lobo en latín, tal vez debido a la similitud del rostro inflamado del paciente con la cara arañada de un lobo".

*Stobo JD.
The principles and practice of medicine.
McGraw-Hill Professional pp197 (23ª edición).*

"Más extraño es todavía el informe que indica que el término Lupus no proviene directamente del latín, sino de un estilo francés de máscara (loup: lobo de carnaval) que las mujeres vestían alrededor de los ojos".

*Queavauvilliers.
Diccionario de Enfermería Enciclopedia práctica.
Elsevier pp486 (2ª edición).*





I. INTRODUCCIÓN

1. Lupus Eritematos Sistémico (LES)

1.1. Epidemiología.

El LES es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica. Aunque etiquetada dentro de las "enfermedades raras" por su prevalencia (40-50 casos por 100.000 habitantes en América del Norte y Europa Septentrional¹, son muchos los clínicos que le dedican su vida profesional, dada la importancia en calidad de vida y supervivencia de los que la presentan. Afecta sobre todo a mujeres en edad fértil en una proporción 9:1 frente al hombre y, en su evolución, se alternan periodos de remisión y exacerbación. Las secuelas acumuladas en éstas últimas, junto a las enfermedades intercurrentes como la hipertensión arterial y las infecciones, son las que definen la insuficiencia orgánica crónica.

En los últimos foros de expertos se está considerando el LES como "la nueva diabetes", por el componente arterioesclerótico que lleva adherido. Por todo esto, ya desde sus inicios, se considera al LES no como una enfermedad, sino como un síndrome con un amplio abanico de posibilidades clínicas y pronósticas². Esta heterogeneidad se cree debida a variaciones tanto del huésped como de los agentes etiopatogénicos.

1.2. Etiología. Patogenia.

De etiología en gran parte aún desconocida, se han identificado en el LES anomalías genéticas (C4AQ0, HLA B8,DR3, DQw2) que condicionan un estado de predisposición sobre el cual determinados factores ambientales (luz UV-B, fármacos, hormonas) harían despertar la enfermedad silente³.

Desde el punto de vista genético, se ha asociado un elevado riesgo de presentar nefritis (RR=14) a la presencia de alelos HLA DR-2, DQw-1 y DQb 1. Por el contrario el DR 4 parece tener un efecto protector³.

En la patogénesis del LES y la nefritis lúpica se han descrito varios mecanismos, incluyéndose la respuesta inmune celular mediada por Linfocitos T



Helper 1 (Th1), 2 (Th2) y 17 (Th 17), y la directa humoral mediada por células B⁴. El resultado es la aparición de un pool de diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos del organismo. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia deja tan sólo un 1-5% de pacientes lúpicos "seronegativos", siendo los anticuerpos antiDNAs y antiSm los más característicos entre los descritos. Tanto si se trata de una activación policlonal inespecífica de células B como específica desencadenada por determinados antígenos, la reconocida implicación de células madres linfocitarias anómalas, una función tímica defectuosa y unos mecanismos supresores periféricos insuficientes, señalan como denominador común una pérdida de tolerancia inmunológica del huésped. Esta intolerancia inmune conlleva a la generación de los autoanticuerpos e inmunocomplejos que provocan, directa o indirectamente, la autolesión de los diferentes tejidos descritos. Se ha observado también que los pacientes lúpicos tienen disminuída la capacidad del sistema mononuclear fagocítico para aclarar una sobrecarga de ICs, no conociéndose si este hecho se debe a una saturación secundaria a la gran cantidad circulante de estos, o se trata de un defecto intrínscico del primero⁴.

El daño renal se produce a través de lesión directa sobre antígenos in situ (DNA, histonas y núcleos), componentes de la membrana basal glomerular o bien a través de la formación previa de complejos inmunes formados por Inmunoglobulinas IgA, M y G con nucleosomas, que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona⁵. Un reciente e interesante estudio de laboratorio incluye el papel de la IgE, los basófilos y la interleuquina IL 4 en la activación y autoperpetuación de los linfocitos B y Th, ambos emisores últimos del daño tisular en la nefritis lúpica. Los autores se atreven, además, a adjudicar al fenotipo Membranoso y Proliferativo a la respuesta Th1 y Th2 respectivamente⁶.

Los parámetros serológicos que más se han descrito implicados en la nefritis son los antiDNA, antiSM y anticoagulante lúpico⁷ y los que más se han relacionado con la gravedad de la nefritis lúpica en el momento de su presentación son la fracción del complemento C3 y ligadura del DNA⁸, no así el C4 que puede permanecer bajo independientemente de la gravedad funcional⁸.



1.3. Criterios de Clasificación.

Los criterios de clasificación de la enfermedad están muy bien definidos por el Colegio Americano de Reumatología (tabla 1)^{9,10}, que funden las características clínicas con las analíticas previamente comentadas.

Tabla 1. Criterios de clasificación de LES según el Colegio Americano de Reumatología

<i>Para establecer el diagnóstico de LES han de presentarse cuatro o más de los siguientes criterios, de forma seriada o simultánea, durante un periodo de observación</i>
1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos, tendiendo a respetar el pliegue nasolabial
2. Eritema discoide: placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; a veces, se observan cicatrices atróficas.
3. Fotosensibilidad: reacción eritematosa inusual a la exposición solar, determinado por la historia del paciente o por observación del clínico.
4. Úlceras bucales o nasofaríngeas, normalmente poco dolorosas, observadas por el médico
5. Artritis no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por dolor, tumefacción o derrame.
6. Serositis: pleuritis evidenciada por historia de dolor pleurítico, roce o derrame pleural; o pericarditis, confirmadas por ECG, roce o signos de derrame pericárdico
7. Enfermedad renal: proteinuria persistente >0.5g/día ó >3+ si no se puede cuantificar, o cilindros celulares (hematíes, granulares, tubulares o mixtos)
8. Enfermedad neurológica: convulsiones o psicosis sin ninguna otra causa justificante (medicamentos o metabólica)
9. Enfermedad hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia < 4000/mm ³ en dos o más ocasiones, o linfopenia < 1500/mm ³ en dos o más ocasiones, o trombopenia < 100.000/mm ³ en ausencia de daño iatrogénico de medicamentos.
10. Trastornos inmunitarios: antiDNA en título anormal ó antiSm ó antifosfolípido (anticardiolipina IgM o IgG, o anticoagulante lúpico o VDRL falsamente positivo -con TPHA o FTA-ABS negativos- durante al menos 6 meses)
11. Anticuerpos antinucleares: título de ANA anormal mediante inmunofluorescencia o una técnica equivalente en cualquier momento, después de descartar daño por medicamentos que inducen ANA.

En esta clasificación mundialmente reconocida, es la nefritis (NL) la afectación visceral que aparece con mayor frecuencia y la que más implicación pronóstica tiene, tanto en morbilidad como en mortalidad.

2. Nefritis Lúpica (NL).

2.1. Definición y epidemiología.

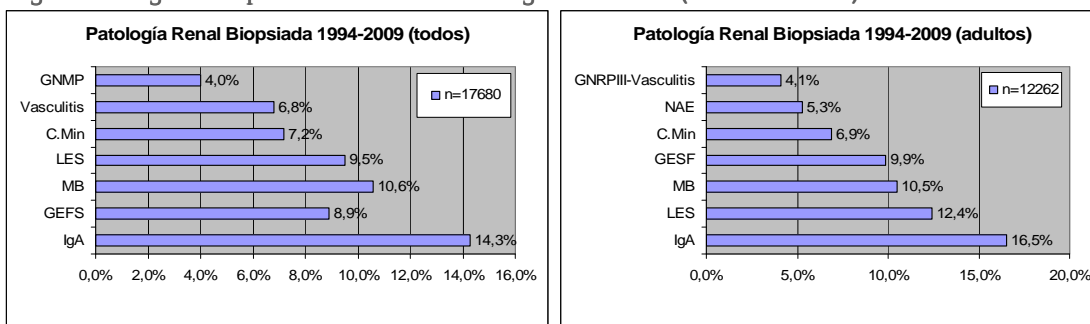
Definida como la presencia de proteinuria mayor de 0.5 g/día ó sedimento activo (≥ 5 hematíes o leucocitos por campo ó 3 o más cilindros celulares) con o



sin afectación del aclaramiento de creatinina, se presenta clínicamente en estudios prospectivos hasta en el 39% de todos los pacientes con LES (y en casi la mitad de los más jóvenes). Histológicamente, hasta en un 90% de las biopsias se objetivan lesiones sutiles en la hematoxilina-eosina, y aún más si se emplean técnicas de inmunofluorescencia y/o microscopía electrónica¹¹⁻¹³. Expresándolo de otra forma, casi todos los pacientes con LES tiene depósitos de Inmunoglobulinas en sus glomérulos pero sólo la mitad lo expresan clínicamente.

Según el Registro Español de Enfermedades Glomerulares¹⁴ que tiene en cuenta 17680 biopsias de los últimos 16 años, la NL es la tercera patología renal más biopsiada en España, la segunda si consideramos el grupo de de edad adulta (15-65 años) y la primera de las causas secundarias, con una prevalencia de 9.5% en todas las edades y 12.4% en la adulta (Figura 1). Esto supone 100 casos nuevos anuales de las biopsias realizadas en adultos. En general, los pacientes de menor edad al comienzo del LES presentan nefritis con más frecuencia y gravedad. Así, en biopsias renales de jóvenes menores de 14 años se puede observar patología relacionada hasta en el 46 % de los casos. Por el contrario, sólo el 22% de pacientes lúpicos diagnosticados después de los 50 años presenta en algún momento de su evolución signos de nefropatía. Dentro de este curso evolutivo, la nefropatía tiende a presentarse tempranamente en el curso de la enfermedad, sobretodo en los tres primeros años

Figura 1. Registro español de enfermedades glomerulares (Granada 2010)



Además de ser la afectación orgánica más frecuente, también es considerada desde hace tiempo el elemento individual más representativo para establecer un pronóstico global de la enfermedad¹⁵.



La mortalidad global de los pacientes lúpicos en 1943 era del 95% a los 18 meses, siendo la actividad neurológica y renal las principales causas de mortalidad¹⁶. Hasta la década de los ´70, la mitad de los pacientes con NL grave fallecían o acababan en diálisis a los pocos años tras el diagnóstico¹⁷. Posteriormente, estos resultados han ido mejorando¹⁸ hasta encontrarse en la actualidad unas cifras de supervivencia entre 95 y 80% a los 5 y 10 años¹⁹⁻²⁰ y, aunque con los avances en el tratamiento renal sustitutivo la causa renal ha descendido de forma independiente²¹, sigue constituyendo, junto con las infecciones y trombosis, una de las principales etiologías de muerte en estos pacientes¹².

Al aumento de supervivencia observado en los últimos años, le ha acompañado un cambio en el perfil de morbilidad, siendo los factores de riesgo cardiovascular convencionales responsables del 48% de las muertes en los pacientes con nefritis²². De forma bidireccional, debemos añadir la disminución del filtrado glomerular y la proteinuria *per sé* como factores de riesgo que se suman a la casuística cardiovascular²³⁻⁴. Todo ello sigue otorgando al riñón uno de los principales puestos en la estimación del pronóstico de un paciente con LES, ya que, siendo la tercera causa de muerte en estos enfermos, condiciona por sí sola una disminución de la supervivencia a los 10 años^{17,19,25}.

Vista la indiscutible fatalidad de esta enfermedad, el objetivo principal es evitar la muerte del paciente y paralelamente el fallo renal. Para ello nos hemos de fijar en los factores que han contribuido a la citada mejora del pronóstico renal, que son, a parte de los avances en el tratamiento renal sustitutivo y el nefroprotector coadyuvante, la precocidad en el diagnóstico y la terapia con agentes citotóxicos capaces de luchar contra la raíz patogénica de la enfermedad²⁶. A la vez, evitar también los efectos adversos de dichos agentes aplicados.

2.2. Diagnóstico. Biopsia renal. Clasificación.

En la presentación de una nefritis lúpica tienen cabida dos perfiles de pacientes. Distinto es el manejo preventivo de un paciente cuyo LES debuta con una nefritis, habitualmente florida (en el que no hay forma de predecir su



presentación y, por lo tanto, poco que hacer en cuanto a prevención primaria), del paciente ya diagnosticado de LES que, en el curso de su enfermedad, presenta nefritis. Éste segundo es al que más probablemente podamos ayudar con un diagnóstico precoz, ya que suele acudir al nefrólogo con alteraciones urinarias asintomáticas o sintomáticas incipientes. El primero acude, sin embargo, con un cuadro florido de edematización, HTA y, aunque menos frecuentemente en la actualidad, uremia más o menos avanzada. Gracias a la medicina de empresa y los reconocimientos periódicos de la atención primaria, los casos de ERCA son ya casi inexistentes en el mundo desarrollado.

La búsqueda de un diagnóstico precoz obliga a la solicitud periódica de parámetros de función renal en todo paciente con LES, estos son sedimento con proteinuria-microalbuminuria, creatinina y aclaramiento de creatinina²⁷ y, en función de los resultados, llevar a cabo una biopsia renal, técnica que se ha convertido afortunadamente en rutinaria para aquellos pacientes lúpicos con proteinuria significativa y/o sedimento activo con/sin alteración del aclaramiento²⁸.

Aunque podemos encontrar una nefritis tubulointersticial secundaria a antiinflamatorios no esteroideos, una nefroangiosclerosis por hipertensión, microangiopatía trombótica por antifosfolípido o cualquier otro tipo de patología renal, lo más frecuente y característico que hallamos en la biopsia renal de un paciente con LES es una glomerulonefritis, que engloba depósitos inmunes en glomérulo, vasos y membrana basal tubular, y una infiltración de linfocitos T fundamentalmente intersticial. A esta injuria, el riñón responde con producción de citokinas y proliferación celular que aumentan el componente inflamatorio. Todo ello contribuye a las lesiones agudas y posteriormente crónicas cicatriciales fibróticas que marcan el pronóstico de la enfermedad²⁹. La clase IV de la OMS es la que tiene peor pronóstico, con una supervivencia a cinco años de un 82% a principios de los noventa³⁰.

Proporcionando no sólo la clase de NL (tabla 2), sino datos de actividad y cronicidad^{31,32}, la histología renal es decisiva a la hora de decidir el tipo y agresividad del tratamiento. El principal propósito de biopsiar es proporcionar seguridad y garantía de que el tratamiento aplicado, no exento de riesgos, está en



función de la severidad de la enfermedad y que la información del pronóstico a corto y largo plazo servirá para la duración e intensidad del mismo^{33,34}. Basándonos en la histopatogenia de la NL, sabemos que los depósitos de IC y complemento se fijan primero en el mesangio y, cuando la actividad fagocítica de las células mesangiales está saturada, estos ICs se acumularán subendotelialmente a lo largo de la membrana basal glomerular³⁵. De estas publicaciones se concibe a los distintos tipos de NL como un solo tipo en una escalera gradual de afectación que tanto puede subir como bajar escalones y situarse en una u otra situación. De ahí que algunas NL tipo III evolucionen a su forma agresiva inmediatamente superior y que las mismas, al ser tratadas, se trasformen en la inmediatamente inferior^{36,37}. Sin embargo, la NL V pura parece separarse del resto tanto en histopatogenia, clínica y respuesta a tratamiento^{38,39} pareciéndose más a la GN Membranosa idiopática que al resto de tipos de NL.

Historia de la clasificación de las NL.

La primera biopsia renal se realizó en los años 50, introduciendo la inmunofluorescencia y microscopía electrónica en los ´60. En 1974, en Búfalo, Nueva York, fue formulada por Pirani y Pollak la primera clasificación de la NL admitida por la OMS. Esta clasificación sólo tenía en cuenta las lesiones glomerulares (no túbulointersticiales ni vasculares), pero de ahí partieron todas las demás.

Las Clase I se aplicaba a biopsias normales tanto al MO como IF y ME (tabla 2). La clase II se definió como aquella en la que se encontraban depósitos inmunes puramente mesangiales, y se subdividió en dos subclases dependiendo de si había o no hiper celularidad mesangial al MO o sólo se veían los ICs. La clase III, GN proliferativas que afectaban a menos del 50% de la muestra (de los glomérulos). La Clase IV sólo se diferenciaba en la cuantía de la afectación, sin diferencias cualitativas. Si la afectación era membranosa se definía como clase V.



Tabla 2. Primera Clasificación de la NL por la OMS (1974)

CLASE I	Glomérulos normales por MO, IF, ME
CLASE II	Enfermedad puramente mesangial a.- Mesangio normocelular por MO pero con depósitos mesangiales en IF o ME b.- Hiper celularidad mesangial con depósitos por IF o ME
CLASE III	GN proliferativa focal (<50% de los glomerulos)
CLASE IV	GN proliferativa difusa (≥50% de los glomérulos)
CLASE V	GN membranosa

MO: microscopio óptico. IF: inmunofluorescencia. ME: microscopio electrónico

Los nefropediatras modificaron en 1982 esta clasificación (International Study of Kidney Disease in Children, (tabla 3) y añadieron la clase VI para las lesiones avanzadas esclerosantes aunque no se estipuló el número de glomérulos necesarios para el diagnóstico.

Tabla 3. Clasificación de las NL 1982 modificada OMS.

TIPO I Glomérulos normales	a) Glomérulos normales (MO,IF, ME) b) Glomérulos normales en MO pero con depósitos en IF y/o ME
TIPO II GN mesangial pura	a) Mesangio ensanchado y/o hiper celularidad leve (+) b) Hiper celularidad moderada (++)
TIPO III GN proliferativa focal y segmentaria	a) Con lesiones necrotizantes activas b) Con lesiones activas y esclerosas c) Con lesiones esclerosas
TIPO IV GN Proliferativa Difusa	a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas
TIPO V GN Membranosa	a) Pura b) Asociada a lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada a lesiones de categoría III (a, b o c)* d) Asociada a lesiones de categoría IV (a, b, c o d)*
TIPO VI	Glomeruloesclerosis avanzada

* Retiradas en la clasificación modificada de 1995

Esta nueva clasificación con tantas subdivisiones terminó resultando bastante engorrosa para los patólogos, sobretudo a la hora de comunicarse con los clínicos, por lo que decidieron muchos de ellos obviar y continuar con la clasificación antigua del '74.

El concepto de lesiones renales activas o crónicas fue introducido primeramente por Pirani, Pollak y Schwartz y después se redefinió por Morel-Maroger. Austin y cols idearon un sistema semicuantitativo de actividad-cronicidad graduado de menor a mayor según se iban añadiendo componentes individuales en una biopsia determinada ³¹. Esto les serviría como guía para tratamiento y pronóstico (tabla 4).



Tabla 4. Índice de Actividad y Cronicidad de Austin (1984)

INDICE DE ACTIVIDAD (0-24)	Hiper celularidad endocapilar	0-3
	Infiltración leucocitaria	0-3
	Depósitos hialinos subendoteliales	0-3
	Necrosis fibrinoide/kariorrresis	(0-3) x2
	Semilunar epiteliales	(0-3) x2
	Inflamación Intersticial	0-3
INDICE DE CRONICIDAD (0-12)	Esclerosis glomerular	0-3
	Semilunar fibrosas	0-3
	Atrofia tubular	0-3
	Fibrosis intersticial	0-3

La clasificación de las NL ha evolucionado en los últimos años debido a que han sido identificadas y definidas nuevas lesiones. Una de los motivos principales es la necesidad de correlacionar los hallazgos anatomopatológicos con la clínica y así establecer un pronóstico determinado y elegir un tratamiento concreto.

En 1995 (tabla 5) se centró la atención de nuevo en la necrosis segmentaria de la pared capilar glomerular (lesión característica de daño glomerular en las vasculitis sistémicas, Wegener, PANu...). Algunos investigadores consideraban esta necrosis segmentaria como parte característica de la clase III, independientemente del número de glomérulos involucrados. Después, Najafi y cols.³⁰ expusieron el pobre pronóstico que existía si esa necrosis abarcaba a más del 50% de los glomérulos (lo cual algunos investigadores lo consideraban como clase III severa), aún comparándola con las GN de clase IV.

Tabla 5. Reclasificación NL 1995 (OMS)

CLASE I	Glomerulos normales a.- En todas las técnicas b.- Normal por MO, pero depósitos enIF o ME.
CLASE II	Alteraciones puramente mesangiales a.- Ensanchamiento mesangial o hiper celularidad leve (+) b.- Moderada hiper celularidad (++)
CLASE III	GN focal y segmentaria (asociada a alteraciones mesangiales leves o moderadas) a.- Lesiones necrotizantes activas b.- Lesiones esclerosantes y activas c.- Lesiones esclerosantes
CLASE IV	GN difusa (proliferación mesangial, endocapilar o mesangiocapilar y/o depósitos subendoteliales) a.- Sin lesiones segmentarias b.- Con lesiones activas necrotizantes c.- Con lesiones activas y esclerosantes d.- Con lesiones esclerosantes
CLASE V	GN membranosa difusa a.- GN Membranosa pura b.- Asociada a lesiones de la categoría II (a ó b)
CLASE VI	GN esclerosante avanzada



La clasificación de la OMS del '82 y revisada en el '95 reflejaba el entendimiento que tenía el grupo que la elaboró sobre la patogénesis de las distintas formas de daño renal en la NL. Esta clasificación fue criticada porque dejaba una puerta abierta a la opinión subjetiva de cada patólogo a la hora de interpretar las biopsias. Ello dificultaba la comparación entre estudios que se llevaban a cabo en distintos centros y con distintos patólogos. Por ello un grupo de nefrólogos, reumatólogos y patólogos volvieron a revisarla durante una conferencia de 3 días en la universidad de Columbia, New York, en mayo 2002⁴⁰. Finalmente, para concordar los elementos clínicopatológicos y patogénicos que se han ido acumulando a lo largo de los años y eliminar inconsistencias y ambigüedades , este grupo multidisciplinar internacional (Internacional Society of Nephrology/Renal Pathology Society) ha incorporado refinamientos referentes a la actividad y cronicidad de las revisiones del '82 y '95, pero añadiendo nuevas modificaciones⁴¹. En general, guarda bastante similitud con la clasificación del '74, pero introduce varias modificaciones concernientes a las diferencias cuali y cuantitativas entre las GN tipo III y IV. Al igual que las clasificaciones anteriores, se basa únicamente en las lesiones glomerulares, enfatizando además en que las lesiones tubulointersticiales o vasculares deben informarse a parte del diagnóstico principal/glomerular (tabla 6).

Se dice que todo aquello que se reclasifica a lo largo de los años, refleja cierto grado de inseguridad y desconocimiento. El objetivo principal es estandarizar opiniones, enfatizar en las lesiones clínicamente relevantes y animar a la elaboración de un informe uniforme y reproducible por todos los centros por igual. Echando la vista atrás, esta nueva clasificación ha sido bastante asumida, aunque no exenta de críticas^{42,43}.



Tabla 6 Clasificación de NL 2003 (ISN/RPS)

CLASE I	NL cambios mínimos mesangial (Glomerulos normales en MO, pero con depósitos en IF)
CLASE II	NL proliferativa mesangial (Cualquier grado de hiper celularidad puramente mesangial o expansion de la matriz mesangial con MO, con depósitos inmunes +. Algún/os depósitos subendoteliales o subepiteliales pueden verse por IF o ME, pero no por MO).
CLASE III	NL Focal (GN extra o endocapilar que engloba a <50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales sin/con alteraciones mesangiales).
CLASE III (A)	Lesiones activas: NL proliferativa focal
CLASE III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa focal y esclerosante
CLASE III (C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: NL focal esclerosante
CLASE IV	NL Difusa (GN extra o endocapilar que engloba a ≥50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales difusos con/sin alteraciones mesangiales).
CLASE IV –S (A)	Segmentaria (<50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria .
CLASE IV-G (A)	Global (≥50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa global .
CLASE IV-S (A/C)	Segmentaria y con lesiones activas y crónica/esclerosantes: NL proliferativa difusa segmentaria y esclerosante .
CLASE IV-G (A/C)	Global y con lesiones activas y crónicas/esclerosantes: NL proliferativa difusa global y esclerosante .
CLASE IV-S (C)	Segmentaria y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa esclerosante segmentaria
CLASE IV-G (C)	Global y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa esclerosante global .
CLASE V	NL Membranosa (depósitos inmunes subepiteliales global/segmentaria) o sus secuelas morfológicas por MO y IF/ME, con/sin alteraciones mesangiales). Puede combinarse con clase III o IV, en cuyo caso se diagnosticará de ambas (clase V y III ó V y IV).
CLASE VI	NL esclerosante avanzada (≥90% glomérulos con lesiones residuales inactivas esclerosantes globales)

2.3. Clínica y correlación clínicopatológica.

Las características clínicas de los pacientes con nefritis lúpica son muy variables dado que la afectación renal se presenta con rasgos muy diversos, desde hematuria o proteinuria asintomática hasta insuficiencia renal rápidamente progresiva y/o terminal. Las formas de presentación de la NL son proteinuria en un 95-100% de las series⁴⁴, síndrome nefrótico (50-65%), nefrítico, insuficiencia renal (40-80% según la definición escogida), HTA (15-50%), y alteraciones urinarias tipo hematuria microscópica (80%) o cilindros celulares-granulares (10-30%)²¹. La insuficiencia renal rápidamente progresiva, aunque cada vez menos frecuente,



está todavía presente hoy día en número considerable (hasta en un 20% de los casos).

A parte de la afectación glomerular, los pacientes lúpicos pueden presentar alteraciones tubulointersticiales más frecuentemente que la población general, debido a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, siendo excepcionales las alteraciones tubulares tipo acidosis tubular. La nefroangioesclerosis secundaria a hipertensión y la nefrotoxicidad por otros fármacos como los anticalcineurícos también se ha de tener en cuenta.

Como ocurre con otras glomerulonefritis, no existe una correlación exacta entre el tipo histológico y la clínica de la NL (tabla 7), impidiendo predecir con certeza el tipo y grado de las lesiones basándonos en los hallazgos de laboratorio. De ahí que cobre de nuevo importancia la realización de la biopsia renal.

Tabla 7. Correlación clínico patológica.

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V
Incidencia	< 10 %	10 – 15 %	10 – 30 %	40 – 60 %	10 – 20 %
Histología	Mínimo ensanchamiento mesangio	Ensanchamiento mesangial y/o hiper celularidad leve. Positividad IgG y C3	Hiper celularidad < 50% glomérulos. Depósitos IgG y Comp. mesangio y capilares	Hiper celularidad > 50% glomérulos. Depósitos subendoteliales, mesangiales y subepiteliales	Membranosa pura o con lesiones proliferativas asociadas.
Clínica	Ninguna o microhematuria	Proteinuria leve o moderada. No IRC ni HTA	Proteinuria moderada. Microhematuria HTA e IR poco frecuentes	Proteinuria importante. Sedimento activo. HTA e IRA casi en 50 %	Proteinuria habitual. Sínd. nefrótico > 50 % Hematuria rara.
Pronóstico	Excelente	Bueno excepto si no se transforma en clases III y IV.	Bueno sin IR, excepto si evoluciona a clase IV.	Progres a IRC casos refractarios.	Puede evolucionar a IR si persiste proteinuria nefrótica.

A modo de resumen, la hematuria y proteinuria leves (<0.5g/24h) suelen corresponder a lesiones mesangiales (clases I ó II). Cuando hay síndrome nefrítico con algún grado de insuficiencia renal aguda, suelen haber lesiones glomerulares activas (clases III y IV [A]); y cuando se presenta como un síndrome nefrítico puro es frecuente encontrar lesiones glomerulares de tipo GN membranosa (clase V). La insuficiencia renal crónica se corresponde a alteraciones esclerosantes avanzadas, tanto glomerulares como tubulointersticiales⁴⁵.

En pacientes que alcanzan esta insuficiencia renal crónica avanzada, la actividad general lúpica suele estar amainada, se cree por el propio estado de inmunosupresión que concede la uremia per sé, sea cual sea su causa. Por ello,



aunque existe, raro es el paciente, que, sometido a tratamiento renal sustitutivo con diálisis, tenga prescrita medicación inmunosupresora.⁴⁶

Aunque pudo resultar más costoso trasplantar a pacientes lúpicos por la repetida positividad en las pruebas cruzadas debidos a la presencia de autoanticuerpos, hoy sabemos discernir inmunológicamente entre la positividad de estos *crossmatch* debidos a anticuerpos antiHLA y los debidos al lupus. La supervivencia del injerto renal en pacientes con LES es similar a la que presentan pacientes no lúpicos, siendo rara la actividad de la enfermedad tras el trasplante y esporádica la recurrencia⁴⁷.

2.4. Rebiopsia

La rebiopsia en un paciente con NL es un tema aún controvertido y protagonista de muchas discusiones clínicas³⁷. Se intenta justificar por la inseguridad que existe en la prescripción de la duración del tratamiento inmunosupresor. Cada vez somos más los profesionales que nos planteamos un tratamiento de mantenimiento de larga duración tal y como se concibe en el mundo del trasplante renal, sobretodo en aquellos pacientes que presentan más de una recaída⁴⁸.

Los centros que han llevado a cabo biopsias renales consecutivas en un mismo paciente, ya sea por protocolo⁴⁹, por reactivación o persistencia de las alteraciones urinarias, postulan que los hallazgos de estas segundas biopsias poseen mejor valor predictivo que los de la primera en términos de supervivencia renal final^{34,37,50}. Como siempre, la individualización debería ser la base de cualquier pauta.

2.5. Tratamientos utilizados.

2.5.1. Terapia general: antiproteínúrica y nefroprotectora.

Parece haberse demostrado que el LES es proateroesclerótico, la "nueva diabetes". La arterioesclerosis aparece prematuramente en el paciente con LES al compararlo con individuos de la misma edad y sexo de la población general⁵¹. Esto obliga a mantenerse en alerta y añadir a la batería de tratamiento antiinflamatorio, coadyuvantes antiarterioescleróticos o estabilizadores de la placa, esto es



estatinas. El ácido acetil salicílico está menos extendido en este grupo de pacientes, quizás por la trombopenia, el tratamiento esteroideo y la posible anticoagulación por antifosfolípido. Lógicamente, habremos de insistir en las terapias generales contra el tabaquismo, obesidad, sedentarismo y resto de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La hipertensión es uno de los más importantes factores a los que nos referimos, por lo que ha de tratarse enérgicamente, más si tenemos en cuenta el efecto hiperpresor de los esteroides y algunos inmunosupresores como los anticalcineurínicos. Los IECA, ARA 2⁵² y, más recientemente, los Inhibidores directos de la Renina⁵³, se han considerado antihipertensivos de primera línea en pacientes con afectación glomerular y proteinuria, factor éste independiente de riesgo cardiovascular⁵⁴. Aún en pacientes normotensos, se aconseja su uso siempre que el paciente lo tolere, por su efecto antiproteinúrico y renoprotector.

Recientemente ha resurgido un nuevo grupo terapéutico que ya estaba siendo utilizado en LES como osteo-protector acompañado del tratamiento esteroideo o con ciclofosfamida; hablamos de la conjunción Calcio-Vitamina D⁵⁵. Los niveles de 25-OH-Vitamina D están disminuídos en pacientes con LES⁵⁶, y más aún si añadimos la insuficiencia renal. Se ha objetivado mejoría de determinados parámetros clínicos y de actividad al repleccionar el déficit de esta hormona inmunomoduladora. Muy recientemente y aún no en ficha técnica, se están desarrollando estudios prometedores con Paricalcitol, un activador selectivo de la vitamina D con facultades antiproteinúricas en pacientes con enfermedad renal crónica, sin limitaciones, además, en presión arterial^{57,58}.

Los antipalúdicos han sido utilizados ampliamente en el LES para síntomas cardinales como astenia y artralgias, además de por sus propiedades antitrombóticas. Desde hace muy poco tiempo, se recomiendan en las guías terapéuticas como opción obligatoria en todos los pacientes con nefritis ya que, aunque no hay estudios prospectivos al respecto, los retrospectivos parecen dilucidar siempre a favor de un efecto protector⁵⁹, así como una asociación inversa con su aparición⁶⁰.

Está por aclarar el papel que juegan los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con NL, con independencia de la nefropatía macro o microangiopática



descrita en el Síndrome Antifosfolípido. Por ello, no hay normas establecidas para el manejo de estos pacientes, aunque algunos preconizan la anticoagulación por una peor evolución renal y mayor frecuencia de fenómenos trombóticos⁶¹.

Con todo lo expuesto, hacemos al paciente lúpico un polimedicado quizás haciendo peligrar el cumplimiento terapéutico de lo imprescindible, concepto que se habrá de tener en cuenta como bien lo expresan los autores de un reciente trabajo⁶².

2.5.2. Esteroides.

Los esteroides, que hicieron su aparición en la década de los ´50 y, a dosis eficaces a comienzos de los ´60, permanecen a lo largo del tiempo, sin duda alguna, por su indispensabilidad para las reagudizaciones. Los pacientes que se consideraban más graves recibían pulsos de 500-1000 mg/día de 6-metilprednisolona al inicio durante, al menos, 3 días consecutivos. Todavía no hemos encontrado molécula que pueda sustituirlos, tanto en los buenos como en los malos efectos⁶³. A largo plazo, los efectos secundarios de la prednisona son claramente dosis dependientes. En la historia de la medicina en enfermedades sistémicas, se han utilizado dosis aleatorias de corticoesteroides sin previa planificación de dosis, por lo que es difícil inferir sobre la misma⁶⁴. A pesar de ello, la experiencia en el campo de la artritis reumatoide y datos indirectos de estudios en nefritis lúpica que comparan diferentes dosis de corticoides respalda que en la actualidad se está intentando descender dosis, tanto en los brotes (la tendencia actual se dirige a a 250-500mg/día), como en la terapia de mantenimiento, donde se aboga por no superar los 5-10 mg/día⁶⁵⁻⁷.

2.5.3. Tratamiento inmunosupresor.

En los casos de nefritis lúpica grave encuadrables en glomerulonefritis proliferativa y membranosa, y partiendo de la inexistencia de un tratamiento definitivo o curativo, el objetivo terapéutico será conservar la vida y frenar la enfermedad sistémica y renal. Uno de los mecanismos para conseguirlo es tratando precozmente la fase aguda y evitando recidivas que establezcan en el tejido renal la base de una fibrosis crónica progresiva. De sobra se ha demostrado



que cuanto menos dure el periodo de remisión de inducción de la nefritis, mayor supervivencia tendrá el paciente⁶⁸.

De entre las armas tradicionales usadas para el LES en general, se han ido reservando las más invasivas (altas dosis de esteroides en los años 50, inmunosupresores en los ´70) para el campo de la nefritis. El tratamiento de inducción de remisión con inmunosupresores citotóxicos ha sido considerado como de primera opción por distintos grupos⁶⁹⁻⁷¹ incluido el nuestro⁷², aplicando diferentes estrategias terapéuticas que se han ido modificando con el tiempo⁷³.

2.5.3.1 Ciclofosfamida. Molécula, farmacocinética, efectos secundarios y estudios en nefritis lúpica.

En cuanto a los fármaco inmunosupresores, la Ciclofosfamida, uno de los más potentes, ha sido la más aceptada históricamente por su eficacia, aunque la tendencia actual es la reducción de la dosis total, dado que no está exenta de importantes efectos secundarios.

Se trata de un agente alquilante con elevada biodisponibilidad (95%). Una hora después de su administración oral se alcanzan concentraciones máximas en plasma, siendo su vida media plasmática de unas 7 horas. Se considera una molécula estable ya que precisa de la activación del citocromo P450 en hígado para manifestar su citotoxicidad. Se elimina de forma muy lenta por el organismo, ya que se trasforma en otros metabolitos; tanto es así que la recuperación urinaria y fecal de la CF intacta es mínima. Su metabolito hepático (Aldofosfamida), es transportado hasta los sitios blanco (células susceptibles de citolisis), donde se trasforma en Mostaza fosfaramida y Acroleína (no es alquilante ya), última responsable de la cistitis hemorrágica que se presenta durante el tratamiento. Los metabolitos activos (aldofosfamida, mostaza fosforamida) se unen con afinidad a proteínas plasmáticas y se distribuyen a casi todos los tejidos, cruzando la barrera hemato-placentaria y hematoencefálica⁷⁴. En 48 horas, la eliminación renal es completa, tanto de la molécula intacta (<30%) como de sus metabolitos (85-90%). Aunque fue diseñada en principio para la vía oral, la CF oral o iv actúa alquilando las bases purinas, dañando al DNA, provocando muerte celular e inactivación de la división celular. De esta manera, suprime



directamente la función de los linfocitos T helper, disminuye la cuantía de los ya activados en un 30-40% y desciende dramáticamente el número de los linfocitos B durante meses. Interfiere así en la respuesta humoral y celular tanto primaria como la ya establecida⁷⁵.

Sus **efectos secundarios** parecen estar relacionados más con la cantidad total de fármaco administrado que con la velocidad de generación de los metabolitos activados. Por lo tanto, es probable que las acciones biológicas de la CF puedan afectarse más drásticamente por alteraciones en la tasa de detoxificación y eliminación, siendo éste también el mismo mecanismo que se postula para explicar la resistencia por parte de las células a este fármaco. La mayoría de los estudios que describen efectos tóxicos graves de la CF están realizados en pacientes con neoplasias en los que la dosis administrada es mucho mayor. Aun así, en las enfermedades autoinmunes se ha descrito un amplio abanico de los mismos⁷⁶:

En el espectro de toxicidad clínica, es común la aparición de náuseas y vómitos y, cuando se administra demasiado rápido, congestión nasal inmediatamente después de la infusión. La extravasación del fármaco a los tejidos subcutáneos no produce reacciones locales. La anafilaxis es anecdótica. La alopecia suele comenzar a las 3-6 semanas del comienzo del tratamiento, pero puede desaparecer aún sin haber suspendido la droga.

A nivel gonadal, interfiere con la oogénesis y espermatogénesis, así como con el desarrollo fetal. El riesgo de anomalías fetales, de crecimiento y procesos neoplásicos en la infancia es mayor si la exposición de la madre a la droga se hace durante el primer trimestre. El efecto tóxico es similar en hombre y mujeres y aumenta con la edad y con la dosis acumulada recibida. Se han intentado pautas para mantener quiescente la gónada durante el tratamiento. En mujeres, la hormona agonista de liberadora de gonadotropinas (GnRh-a) preserva la función gonadal, pudiendo embarazarse una vez suspendido el tratamiento. Para el hombre la GnRH no es eficaz; sin embargo, hay estudios con testosterona que han preservado significativamente la función gonadal con respecto a los controles. La criopreservación de espermatozoides y ovocitos pretratamiento también es una opción, pero la hiperovulación inducida posterior no es muy aconsejable dada su implicación en reactivación de la enfermedad en las pacientes lúpicas⁷⁷. Por todo



ello, los agentes alquilantes están absolutamente contraindicados en el embarazo, excepto si pelagra la vida de la madre.

La cistitis estéril hemorrágica, presente en un 10-15%, ha sido atribuida a la irritación química producida por la acroleína. Se ha logrado reducir su incidencia evitando la administración nocturna (la acroleína estaría más tiempo en contacto con el epitelio vesical), forzando diuresis, hidratando y administrando grupos sulfidrilo (acetilcisteína o mesna), que se unen a la acroleína y la detoxifican. Pero hemos de tener cuidado por esa hiperhidratación a conciencia, ya que se ha descrito hiponatremia por SIADH, sobretodo cuando la dosis es mayor a 50 mg/kg de CF.

Es mieolotóxica, provocando leucopenia y, menos frecuentemente, trombopenia y anemia. Este efecto da comienzo a los 7 días (por lo que es obligada la realización del nadir a los 10-14 días) con recuperación a los 21. Con la CF oral hay menor riesgo de granulopenia que con la iv.

Las neoplasias objetivadas han sido de células epiteliales (vejiga, piel, pulmón y cervix), hepatobiliares y hematológicas, por daño cromosómico directo y disminución de la contrarrespuesta inmune (NK)⁷⁸. Se ha informado sobre la aparición de ulceración mucosas, estrías transversales en las uñas, aumento de la pigmentación de la piel, y toxicidad hepática (muy rara). La fibrosis pulmonar (anecdótica), necrosis tubular aguda e insuficiencia cardiaca se han visto pero a dosis antineoplásicas de CF, no en las indicadas en enfermedades reumáticas.

Ciclofosfamida: evolución histórica.

Los estudios iniciales con este fármaco datan de 1976 en pacientes de la clínica Mayo⁷⁹. Con respecto a la eficacia, evaluada mediante las cifras de proteinuria y el filtrado glomerular, los autores no encontraron diferencias entre la monoterapia con prednisona y la combinación de prednisona con CF oral a corto plazo (6 meses), aunque sí observaron mejor conservación de la función renal y menor índice de recidivas a más largo plazo (50 m, P=0.04). En 1984, Felson y cols.⁸⁰ publicaron un primer meta-análisis en el que encontraron menor deterioro renal (P = 0.006), menor evolución hacia IRCT (P = 0.023), y menos muertes de causa renal (P = 0.024) en los pacientes tratados con la terapia



combinada. Posteriormente, se siguieron realizando estudios en pacientes con formas de NL clase IV que mostraron superioridad de los IS como grupo en general, y la ciclofosfamida intravenosa en particular frente a esteroides en monoterapia para la preservación de la función renal a largo plazo⁸¹. Los más conocidos son los realizados por el Instituto de Salud de Estados Unidos^{70,82}. Bansal y cols. llevan a cabo otro metaanálisis en el que comparan la eficacia de los fármacos utilizados en el tratamiento de la NL, prednisona y terapia combinada con IS⁸³. Identificaron 19 estudios prospectivos, controlados, aleatorizados o con pacientes consecutivos. El análisis de los resultados combinados mostró que la terapia combinada con IS era superior en los resultados evaluados, estos son, mortalidad global y desarrollo de IRCT (diferencia de riesgo absoluto de 13.2% y 12.9%, respectivamente). También la CFiv combinada con PD fue superior a la PD sola (diferencia de riesgo absoluto de 19.9% y 16.2%, respectivamente). El empleo simultáneo de CF oral y AZA junto con PD fue más efectivo que la PD sola en la reducción de la tasa de IRCT. No hubo diferencias entre los distintos IS. Flanc y cols. publicaron en 2004 un nuevo metaanálisis con 25 ensayos clínicos controlados que resumió los resultados relativos a eficacia y seguridad del tratamiento combinado en la nefritis lúpica⁸⁴. La combinación de CF con esteroides vs PD en monoterapia redujo el riesgo de insuficiencia renal, definida como el doble de la creatinina basal (RR 0.59, 95% IC 0.40 a 0.88); sin embargo, no hubo diferencias entre estos dos grupos con respecto a la mortalidad global, aunque sí mayor riesgo de insuficiencia ovárica (RR 2.18, 95% IC 1.10 a 4.34). La combinación de AZT y esteroides redujo el riesgo de mortalidad total (RR 0.60, 95% IC 0.36 a 0.99) pero no obtuvo efectos sobre variables de supervivencia renal. Ninguna de las terapias se relacionó con mayor incidencia de infecciones.

A pesar de las dificultades de interpretación de la variada información disponible⁸⁴, actualmente existe acuerdo en el empleo de terapia combinada de PD e IS en las formas proliferativas de NL, y dado que la toxicidad de la CF esta relacionada con la dosis total acumulada⁷⁰ la tendencia con el paso del tiempo ha sido hacia la ya citada reducción de dosis⁷¹. Por ello, Austin y cols⁸⁵ describieron una pauta intermitente según estaban obteniendo resultados satisfactorios en el tratamiento de otras enfermedades reumáticas⁸⁶⁻⁷. Consistía en inducción de remisión con pulsos iv mensuales de 0.5-1 g/m² durante 6 meses, seguidos de



pulsos trimestrales durante dos años más, o, al menos, 1 año después de alcanzar la remisión como terapia de mantenimiento, y llegó a ser el régimen más ampliamente usado en los años siguientes^{69,88}. En la misma línea de reducción de dosis, el mismo grupo de Bethesda⁸⁹ llevó a cabo un ECC en el que se comparó la pauta larga clásica trimestral (30 meses) con una corta (6m) de CF, no objetivándose diferencias entre grupos en la eficacia para preservar la función renal (85 vs 65%), aunque sí en la prevención de recaídas (10 vs 50%, $p=0.006$), si bien los pacientes de los pulsos cortos no recibieron después de los 6 meses ninguna terapia inmunosupresora adicional (sólo esteroides). De esta forma se comienza a definir una terapia denominada "de inducción" con la posterior "de mantenimiento". Otros protocolos posteriores⁹⁰ acortaron también la duración del tratamiento de mantenimiento, mostrando aceptables resultados en inducción de remisión, menos efectos secundarios, pero mayor tasa de recidivas que las publicadas con tratamientos más largos. Para paliar esto y como alternativa a la CF en mantenimiento, se desarrollaron pautas que preservaban la CF como terapia de inducción pero cambiando a Azatioprina como mantenimiento de la remisión. Se pretendía alargar el tiempo de mantenimiento disminuyendo a su vez los efectos adversos acumulados, y se logró con buenos resultados en cuanto a misma eficacia en remisión renal y menores complicaciones a largo plazo⁹¹⁻³.

En 1991 fueron publicados datos preliminares del grupo londinense del hospital St.Thomas´ analizando la terapia de inducción con minibolus de 500 g de CF administrados semanalmente, seguidos de CF oral o Azatioprina en pacientes con NL⁹⁴ y también con otras enfermedades autoinmunes⁹⁵. La razón de esta pauta es que un régimen corto pero frecuente de ciclofosfamida puede ser tan efectivo en inducir remisión y producir menor toxicidad que los regímenes más largos. Tras el éxito inicial, Houssiau y Hughes lideraron en 1996 el *Euro lupus Nephritis Trial*⁷¹, estudio multicéntrico europeo en el que nuestro grupo participó, y en el que se comparó la terapia con minibolus quincenales de CF (500 mg) como inducción vs la larga de 6 pulsos ($0.75g/m^2$) mensuales + dos trimestrales. Los resultados fueron muy esperanzadores, ya que no se encontraron diferencias significativas en términos de insuficiencia renal (doblar



creatinina sérica e IRCT) ni de recidiva entre los dos grupos de tratamiento. Las infecciones graves difirieron si bien de forma no significativa.

La vía de administración no es tan importante per sé como la duración del tratamiento o la dosis total de CF⁹³. Por ello, la oral ha quedado en desuso en la mayoría de los centros, dada una mayor dosis acumulada con el régimen estándar (2 mg/kg/d) que conduce a mayor número de efectos secundarios⁷³. Queda un número de pacientes que, por factores sociodemográficos y económicos, sí serían susceptibles de la vía oral⁹⁶, pero su validez estaría dentro de la corta duración en inducción (6-9 meses) seguida de azatioprina en mantenimiento⁹⁷.

2.5.3.2 Azatioprina

La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6MP). Tras su rápida absorción intestinal es metabolizado en el hígado también rápidamente a 6MP, ácido tioúrico (ambos metabolitos inactivos) y 6 tiogunina, responsable ésta última de su mecanismo de acción y toxicidad. Interfiere con el metabolismo de las purinas y con ello en la síntesis de DNA, RNA y división celular. Es inhibidora además, de las funciones de los linfocitos T, polimorfonucleares y monocitos. Sus principales efectos secundarios son a nivel medular, afectando principalmente a la serie blanca. Se han descrito infecciones sobretodo virales, y procesos oncológicos (dermatológicos y hematológicos) en pacientes trasplantados renales con politerapia inmunosupresora⁹⁷. El metaanálisis de Flanc y cols.⁸⁴ demuestra la utilidad de la Azatioprina en términos de mortalidad al compararlos con el empleo de corticoides en monoterapia, sin aumento además en la frecuencia de infecciones. Sin embargo, no muestra los mismos resultados en función renal (doblar creatinina sérica). El mismo año Mok y cols.⁹⁸ publican la utilidad de la AZT en inducir la remisión a los 12 meses (89%) y mantenerla (19% recidivan a los 90 ± 60 meses) en 38 pacientes con NL clase V pura, con cifras sostenibles de supervivencia renal (13% deterioró función renal pero ninguno dobló creatinina sérica). En 2007 Grootsholten y cols.⁹⁹ publican la eficacia también de la AZT en inducción y mantenimiento de NL clase III-IV en 87 pacientes, pero en detrimento significativo con respecto a la CF en objetivos



renales analíticos (doblar creatinina sérica $p=0.04$), clínicos (recaídas $p=0.006$) e histopatológicos (IC, esclerosis glomerular y atrofia tubular). Posteriormente numerosos estudios han avalado y confirmado su eficacia en mantenimiento de la remisión sin importantes efectos adversos¹⁰⁰⁻¹

2.5.3.3. Mofetil Micofenolato (MMF)/Ácido Micofenólico (MPA): molécula, farmacocinética, reacciones adversas y estudios en nefritis lúpica.

Deriva del hongo *Penicillium stoloniferum*. Es un éster-2-morfolinoetílico del ácido Micofenólico (MPA). Es convertido en el hígado en su forma activa, MPA, un inhibidor potente, selectivo, reversible y no competitivo de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa, enzima clave en la síntesis de novo de nucleótidos de purina. Al inhibirla, inhibe la síntesis de novo del nucleótido guanósina, sin incorporación al DNA. Su acción es selectiva sobre los linfocitos y monocitos, ya que dependen de esa síntesis de novo para obtener nucleótidos de guanósina mientras que otros tipos celulares pueden usar otra vía alternativa. Las principales acciones del MMF son la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T con la consiguiente reducción en la síntesis de anticuerpos e inducción de la apoptosis de las células T activadas; además, se ha descrito una capacidad de inhibición de la proliferación de células mesangiales y una menor migración de linfocitos y monocitos al interior del glomérulo, una vez depositados los anticuerpos en el mismo¹⁰².

La biodisponibilidad media del MMF por vía oral es del 94%. Se une a albúmina plasmática en un 97% y, como consecuencia de la circulación enterohepática, se observan aumentos en su concentración plasmática tras 6-12h de su administración. Se excreta en forma de glucurónico fenólico en un 93% por vía urinaria y 6% fecal¹⁰³. Gracias a la selectividad celular arriba mencionada, se libera de ciertos efectos secundarios presentes en otros inmunosupresores (respeto a neutrófilos, células epiteliales e intestinales en comparación con ciclofosfamida...). También hay que nombrar su condición exenta de nefrotoxicidad e hipertensión arterial, presente en los anticalcineurínicos. Aún así, condiciona ciertos efectos adversos, la mayoría relacionados con una mala tolerancia gastrointestinal. Las alteraciones hematológicas y las infecciones le



siguen en frecuencia (tabla 8). Se han descrito 43 casos de teratogenicidad, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas¹⁰⁴. Recientemente se ha comercializado la forma entérica gastrorresistente directa del ácido Micofenólico que parece reducir la sintomatología gastrointestinal, principal reacción adversa de éste fármaco. La sal de sodio (micofenolato de sodio) todavía no comercializada en España, no ha sido tan bien estudiada como las otras formas en glomerulonefritis. Pendiente de aceptarse su indicación en ficha técnica para la nefritis lúpica, a día de hoy se debe administrar como uso compasivo.

Tabla 8. Reacciones adversas del MMF

Órgano-sistema	Reacción adversa	
	Frecuencia	
	1/10	1/10-1/100
Infecciones	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, urinarias, HSV, HZV	Tractorespiratorio superior e inferior, dermatitis micótica
Neoplasias		cutáneos
Alteraciones analíticas	Anemia, leucopenia, trombopenia	Pancitopenia, leucocitosis, acidosis, aumento de potasio, glucosa, l Ipidos, úrico. Descenso de magnesemia, calcio, fósforo.
Neuropsiquiátricas		Agitación, confusión, ansiedad, depresión. Temblor, insomnio-somnolencia, mareo, cefalea, parestesias, disgeusia, convulsión, hipertonía,
Cardiovasculares		Taquicardia, hipotensión, HTA.
Respiratorias		Derrame pleural, disnea, tos
Gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas	Úlcera, peritonitis, ileo, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, flatulencia. Hepatitis, hiperbilirrubinemia.
Piel		Rash, acné, alopecia, hipertrofia cutánea.
Musculoesqueléticas		Artralgia

Las primeras publicaciones sobre MMF en NL en humanos aparecieron a finales de los años noventa como terapia de inducción en casos refractarios generalmente a CF¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, muchos de ellos con nefropatía membranosa y proteinuria persistente¹⁰⁸⁻⁹ y con pequeño número de pacientes sin grupo control. Posteriormente, estudios de calidad científica han ido avalando la indicación de MMF como primera elección en el tratamiento de inducción de la NL. El primero publicado fue el del grupo de Hong Kong¹¹⁰ que no halló diferencia en términos de supervivencia renal, recidivas ni complicaciones entre los tratados con MMF 12 meses y CF+AZT (6m+6m), aunque sólo incluían 21 pacientes por grupo. Otro grupo oriental¹¹¹ llevó a cabo un ECC en 44 pacientes, sin objetivar tampoco



diferencias en remisión al sexto mes entre grupos (CF iv 6 meses vs MMF oral 6 m). Un dato curioso de este estudio aunque a analizar con cuidado es la realización de 24 biopsias de protocolo a los 6 meses, donde objetivaron una reducción similar de los índices de actividad pero no así de los de cronicidad, inclinándose la balanza a favor del MMF. En un ensayo de no inferioridad y con objetivo principal también la remisión al sexto mes, Ginzler y cols¹¹² publicaron en 2005 la superioridad de MMF vs CF en alcanzar remisión completa ($p=0.005$), no así en la parcial ni en la conjunta. Recientemente se han publicado los resultados de uno de los mejores ECC desde el punto de vista sistemático (multicéntrico internacional, multiracial y con 360 pacientes), que examina como objetivo primario la inducción de remisión a los 6 meses del MMF (3g/día) vs CF (6 pulsos mensuales de $0.75g/m^2$), sin encontrar diferencias significativas entre ambos; tampoco en términos de seguridad⁶⁷.

Como terapia de mantenimiento, Contreras y cols¹⁰⁰ fueron los primeros que, mediante un ECC, objetivaron superioridad del MMF con respecto a la CF en términos de supervivencia renal ($p=0.05$), tiempo libre de recaída ($p=0.02$) y efectos secundarios tales como amenorrea, infección y síntomas gástricos; si bien no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones entre ambos fármacos. El estudio *MANTAIN Nephritis Trial del European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus* afianzó estos datos con un estudio multicéntrico de 105 pacientes seguidos durante 48 ± 14 meses, en el que nuestro grupo participó¹⁰¹. La fase de mantenimiento del estudio ALMS en el que se compara AZT vs MMF en pacientes que previamente han remitido en la fase de inducción, se extiende a 36 meses¹¹³ y ha demostrado superioridad del MMF en el conjunto de las variables resultado principales, con una significancia de $p=0.003$ para muerte, IRCT e insuficiencia renal definida como doblar creatinina basal; $p = 0.027$ para tiempo que transcurre hasta una recidiva renal, y $p=0.017$ en precisar tratamiento de rescate con corticoides. La incidencia de RAMs ha sido similar en ambos grupos.

Con todo lo arriba referido, el MMF queda como fármaco de primera línea al igual que la CF para la nefritis lúpica clases III,IV y V. Tan sólo prevalecería la CF, según opiniones de expertos¹¹⁹, en pacientes con insuficiencia renal severa, casos



la mayoría excluidos a la hora de analizar la eficacia tanto de uno como de otro fármaco en los distintos estudios hasta la fecha publicados.

2.5.3.4. Otros tratamientos utilizados para la NL. Ciclosporina y Plasmaféresis.

La plasmaféresis quedó descartada como terapia inductora coadyuvante en la NL grave desde 1992, fecha en la Lewis y cols publicaron un ECC con 86 pacientes¹¹⁵.

La Ciclosporina (con tacrólimus apenas hay estudios rigurosos, aunque con resultados parecidos) también se ha utilizado en el tratamiento de la NL alcanzando resultados aceptables tanto en inducción como en mantenimiento, pero a costa de su efecto nefrotóxico y de recidiva tras la suspensión de la droga¹¹⁶. Debe ser valorada, por tanto, como alterantiva de rescate ante casos refractarios, no respondedores o con intolerancia a los fármacos de primera línea.

2.6. Recurrencias:

La prevalencia de recidivas renales varía, según las series, entre un 20-60%, con una incidencia aproximada de 4-20 casos por cada 100 pacientes-año^{48,117-21}. Casi todos los estudios se han realizado sobre NL Proliferativas. Suelen producirse en los primeros años de la enfermedad (en los primeros 5 años tras finalizar la remisión, aunque hay casos descritos tras largos periodos de inactividad¹²² y suponen un factor de mal pronóstico para la función renal a largo plazo^{120-1,123}. En análisis uni y multivariante de diferentes estudios, se han determinado factores predictores de recidivas, coincidiendo en los siguientes: edad >30 años, sexo varón, raza negra-afroamericana, NL clase IV, elevado IA/IC, cariorrexis, retraso en el diagnóstico histopatológico y en la instauración del tratamiento previo, tiempo que tarda en remitir, remisión parcial (*vs* RC), tratamientos cortos de IS (*vs* largos de CF), GC en monoterapia (*vs* GC+IS), ausencia de tratamiento de mantenimiento, creatinina >2mg/dl persistente, proteinuria > 1g, leucopenia, descenso de C4/C3 y positividad de antiDNA^{48,117-21}. Aunque en estudios previos se había discutido sobre una mayor recidiva en pacientes tratados con CF iv *vs* CF oral, en estudios posteriores no se ha demostrado dicha premisa¹²¹.



El análisis urinario es el más adecuado para su diagnóstico precoz. La Biopsia renal en las recidivas de pacientes previamente diagnosticados de NL III,IV está todavía en discusión. Quienes la rechazan, atribuyen un mayor riesgo que beneficio si no va a modificar la pauta terapéutica. Quienes la defienden, abogan por el conocimiento, ya no de la clase, sino de los índices de actividad, cronicidad, para dirigir el tratamiento. Sobre las clases II, V hay menos duda, dada su mayor posibilidad de transformación a formas proliferativas¹²⁴.

2.7. Factores Pronósticos para Supervivencia Renal.

En diferentes y consistentes estudios, a través de análisis uni y multivariantes se han identificado varios factores de riesgo independientes para el desarrollo de IRC^{15,44,125}. Entre ellos se encuentran:

- Factores demográficos: sexo masculino, edad menor al diagnóstico, raza-etnia nivel socioeconómico bajo¹²⁶⁻⁷.
- Factores genéticos e inmunológicos: alelo FcγRIIa
- Factores clínicos: hipertensión, infecciones concurrentes, brote renal (nefrítico pero que proteinúrico)
- Factores analíticos: creatinina elevada al diagnóstico, proteinuria nefrótica, C3-4 bajo, anticuerpos antifosfolípidos, hematocrito bajo
- Factores histopatológicos: clase III-IV peor que la V pura, donde la proteinuria puede persistir durante años siendo más resistente a alcanzar respuesta completa, a pesar de lo cual su curso clínico suele ser menos agresivo), IA (proliferación extracapilar, necrosis fibrinoide), IC (inflamación intersticial, atrofia tubular), depósitos subendoteliales vs mesangiales/epiteliales

Del modo contrario, se ha adjudicado un papel protector a los siguientes factores: nivel socioeducativo medio-alto, precocidad en el diagnóstico²⁶, respuesta precoz al tratamiento¹²⁸ y tratamiento previo con antimaláricos⁵⁹⁻⁶⁰.



II. INTERÉS DEL GRUPO DE TRABAJO SOBRE EL TEMA

En 1982 se comenzó a ver pacientes lúpicos en los hospitales regionales Universitarios Carlos Haya y Virgen de la Victoria (Málaga). Tres grupos de especialistas (Reumatólogos, Internistas y Nefrólogos) trataban a un mismo perfil de paciente con similar tratamiento. Se trataba de pacientes con LES diagnosticados histológicamente de nefritis lúpica III,IV y V. No existía duda acerca de la indicación de la biopsia renal en este tipo de pacientes, a los que se les administraba Ciclofosfamida aproximadamente 1 gramo (0.75g/m²) mensual durante 24 meses, además de pauta descendente de esteroides. Empíricamente los resultados en cuanto a reducir actividad lúpica en general y remisión de la nefritis en particular eran esperanzadores, si bien se observaron efectos secundarios importantes, sobretodo en densidad ósea y fertilidad. Las NL tipo II diagnosticadas se trataban con esteroides en monoterapia.

A partir de 1991, intentando reducir los efectos secundarios y basándose en los resultados preliminares obtenidos por el NIH⁷⁰, se decidió conjuntamente cambiar la pauta de tratamiento mensual a partir de los 6 meses a pulsos trimestrales, estableciendo de esta forma un límite más clarificador entre la terapia de inducción y mantenimiento.

Ya en el siglo XXI, a raíz de la participación de nuestro centro en el estudio multicéntrico "*Eurolupus Nefritis Trial*"⁷¹ de nuevo modificamos pauta, esta vez centrada tanto en el tratamiento de inducción (de pulsos mensuales a quincenales a mitad de dosis) como en el de mantenimiento, sustituyendo la ciclofosfamida por AZT o MMF en aquellos que hubieran alcanzado la remisión.

Con todo ello, se reunió un pool de cerca de 120 pacientes tratados evolutivamente con diferentes pautas de tratamiento. Todas ellas incluían a la Ciclofosfamida como principal inmunosupresor de inducción.

En 2006 participamos con la inclusión de pacientes en el estudio ALMS⁶⁷ por lo que paralelamente, comenzamos a considerar en la práctica clínica el MMF como tratamiento de inducción, indistintamente al igual que la CFM, excepto en las GN rápidamente progresivas o con datos de seria gravedad en la biopsia renal.



Publicaciones del grupo de trabajo sobre el tema (ver Anexo 1):

1. Originales:

- Frutos MA, Martín-Gomez A, De Ramón E, Camps MT, Valera A, Fernández-Nebro A. Ciclofosfamida en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrología* 27:12-22, 2007.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera J. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomised trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
- Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, Wofsy D, Solomons N. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007;16:972-80.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li L-S, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, and the Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1103-12.
- Isenberg D, Appell GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, Sánchez-Guerrero J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* doi:10.1093/rheumatology/kep346.



- Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley M-A, for the ALMS Group. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. Findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:211-21. ClinicalTrials.gov. U.S. National Institute of Health 2010 [acceso 25 de agosto de 2010]. Disponible en:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626197?term=Belong&rank=1>.
- Houssiau FA, D' Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe I-M, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R, the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, Sebastián GD, De Ramon Garrido E, Daniela MA, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Ppovic R, Petrovic R, Cínico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosys JP, Cervera R. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term follow up of patients in the EuroLupus-Nephritis Trial. *AGR* 2004; 50 (12):3934-40.
- Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Nelly JA, Li L, Liu Y, Zhou J, Yan M, Ye Q, Liu S, Xie C, Zhou XI, Chung SA, Pons-Estel B, Witte T, De Ramón E, Bae SC, Barizzone N, Sebastiani GD, Merrill JT, Gregersen PK, Gilkeson GG, Kimberly RP, Vyse TJ, Kim I, Alfonso SA, Martin J, Harley JB, Criswell LA, Wakeland EK, Alarcón-Riquelme ME, Mohan C. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans *Clin. Invest* 2009;119:911-23.
- Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, De Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo MA, Pallarés L, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Pérez-Alvarez R, Micó ML, Medrano F, Gómez-de-la-Torre R, Díaz-Lagares C, Camps M, Ortego N, Sánchez-Román J and the BIOGEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 000-000.



2. Revisiones:

- Frutos Sanz MA, Martín-Gómez A, Toledo Rojas R. Nefritis Lúpica. Nefrología Clínica L.Hernando Avendaño. 3ª Edición. Capítulo 9.4. Editorial Médica Panamericana. ISBN 978-84-9835-186-6.
- Frutos MA. Luces y sombras en el tratamiento de la nefritis lúpica. Nefrología 2007;27 (1):1-2.
- Martín-Gómez A, Valiente de Santis L, De Ramón Garrido E, Toledo Rojas R, Frutos Sanz MA. Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica. Cuadernos de Autoinmunidad, año 3, volumen 3, octubre 2010, séptimo número, pag.3-9.
- Frutos Sanz MA, Martín-Gomez MA. Micofenolato en glomerulonefritis primarias. Nefroplus 29:10 – 16, 2009.Disponible en Internet en: <http://www.revistanefrologia.com/nefroplus/volumen2/3/nefroplus2009;29;2;3;3>
- Frutos Sanz MA. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "eurolupus project".autoimmun rev.pp. 180 - 186.2005.ISSN 1568-9972
- Cervera R; Abarca M, Frutos Sanz MA; González Santos P. Lessons from the "euro-lupus cohort".Ann Med Interna.153 - 8,pp. 530 -536.2002.ISSN 0003-410x
- Frutos Sanz MA. Nefritis lúpica: tratamientos para hoy y mañana.Nefrologia.21 - 6,pp. 522-3.2001.ISSN 0211-6995
- Frutos Sanz MA, Martín-Reyes G, Valera Cortés I, Aranda P, Martínez-González JM. Relationship between lupus nephritis and relapses with two protocols of intravenous cyclophosphamide. Journal of the American Society of Nephrology.12,2001.ISSN 1046-6673
- González Santos P; Fernández Nebro A; Frutos Sanz MA. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: a 10 year report.Lupus.10,pp. 892-4.2001 .issn 0961-2033.
- Fernández Nebro A, De Ramón Garrido E, Galeazzi M, Sebastiani GD; Morozzi G, Font J, Frutos Sanz MA. HLA class II alleles associations of anticardiolipin and anti- beta(2)gpi antibodies in a large series of european patients with systemic lupus erythematosus.lupus.9 - 1,pp. 47 - 55.2000.ISSN 0961-2033



- Frutos Sanz MA. Lupus y colagenosis.Fracaso renal agudo.pp. 254-60. 2000.
- Frutos sanz MA. Coordinacion de la atencion al paciente con lupus eritematoso sistemico.lupus.pp. 23-8.1997.ISSN 0961-2033.
- Frutos Sanz MA.Nefropatia lupica.Nefrologia clinica.1,pp. 347-53.1997.ISBN 84-7903-346-0
- Frutos Sanz MA.Epidemiology of systemic lupus erythematosus in the south of Spain. Subgroups of patients according to correspondence analysis.lupus.pp. 38 -38.1995.ISSN 0961-2033.
- Frutos Sanz MA.Insuficiencia renal aguda en la nefritis lupica.nefrologia.12,pp. 140-6.1992.ISSN 0211-6995
- Frutos Sanz MA.Tratamiento con ciclosporina intravenosa del lupus eritematoso sistemico severo. Nefrologia.10,pp. 88 - 93.1990.ISSN 0211-6995
- Frutos Sanz MA.Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistemico grave.nefrologia.7,pp. 396 - 400.1987. ISSN 0211-6995
- Frutos Sanz MA, Aranda P. Nefritis lupica: estudio clinico y evolucion de 18 pacientes con insuficiencia renal.Nefrologia.4,pp. 205 - 210.1984.ISSN 0211-6995
- Cervera r R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Goral A, De Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo Mi, Hughes GRV. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 5-Year Period: A Multicenter Prospective Study of 1,000 Patients. Medicine 78:167-5, 1999.



III. OBJETIVOS

El presente estudio pretende valorar la experiencia de un grupo multidisciplinario con una amplia serie de pacientes diagnosticados de nefritis lúpica grave mediante biopsia renal y tratados en el momento del diagnóstico en primera opción con pulsos de Ciclofosfamida ó Mofetil Micofenolato.

Se pretende conocer de forma precisa los resultados de toda la población tratada en general y comparativamente entre los distintos grupos o épocas de tratamiento, en términos principalmente de supervivencia global y renal. Saber de esta forma la dosis óptima de Ciclofosfamida, su comparación con MMF y la semejanza en eficacia y efectos secundarios con lo publicado por otros clínicos.

1. Objetivo Principal:

- Conocer en términos estadísticos, la mortalidad global del grupo y la supervivencia renal del mismo.

2. Objetivos secundarios:

- Establecer o confirmar variables independientes predictoras de riesgo o protección de supervivencia renal y del paciente.

- Conocer la dosis óptima de Ciclofosfamida como terapia de inducción en términos de supervivencia renal.

- Averiguar la implicación de la dosis acumulada de Ciclofosfamida de los distintos grupos de tratamiento en efectos secundarios.

- Conocer la eficacia en mantenimiento de la remisión a medio-largo plazo de los distintos grupos de tratamiento. Conocer el porcentaje de recaídas y qué factores influyen en las mismas.



METODOLOGÍA

"Es una palabra compuesta por tres vocablos griegos: meta ("más allá"), odos ("camino") y logos ("estudio")".

"Hace referencia a los métodos de investigación que permiten lograr ciertos objetivos en una ciencia".

"Depende de los postulados que el investigador crea que son válidos, ya que la acción metodológica será su herramienta para analizar la realidad estudiada".

"Depende de la Reproducibilidad (la capacidad de repetir un determinado experimento en cualquier lugar y por cualquier persona) y la Falsabilidad (toda proposición científica tiene que ser susceptible de ser falsada)"

<http://definicion.de/metodologia/>





IV. METODOLOGÍA.

1. Selección de la muestra. Criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticados de LES entre 1985 y 2010, de acuerdo a los criterios del *American College of Rheumatology*⁹, y con nefritis clase III, IV ó V según la clasificación vigente en cada época (1982, 1995, 2003). Los pacientes fueron incluidos de forma retrospectiva en el estudio, siguiéndose prospectiva y periódicamente en la consulta cada x meses según estabilidad clínicoanalítica (máximo anual). Al diagnóstico y en cada consulta se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, creatinina, urea, sodio, potasio, ácido urico, perfil lipídico y hepático, hemograma, VSG, ANA, antiDNA (ELISA, Critidia), C₃, C₄ y orina simple con sedimento. Durante los 24 primeros meses tras el diagnóstico e instauración del tratamiento, se recogió también la orina de 24 horas a los 3,6, 18 y 24 meses. Si posteriormente ésta se negativizaba de forma consistente, la línea general fue solicitar orina simple o microalbuminuria. A partir del 2009 se comenzó a sustituir la orina de 24 horas por el índice proteinuria/creatinuria. Los análisis se realizaban en los laboratorios de los dos hospitales regionales de Málaga.

Previo a la administración de Ciclofosfamida, se informó verbalmente a los pacientes acerca de sus beneficios y efectos adversos, relatándose como tal en la historia clínica. Parte de los pacientes del grupo C y D firmaron consentimiento informado adscrito a los estudio ELNT, MANTAIN, ALMS y BELONG^{71,67,101,129}. Los pacientes del grupo D firmaron el formulario escrito para el uso compasivo de MMF.

Toda la serie ha sido estudiada y tratada por nefrólogos, reumatólogos e internistas de dos hospitales de referencia de Málaga capital.

Procedimiento de la biopsia: bajo control ecográfico, se obtenían habitualmente tres cilindros con agujas de 18G (2 +/-1.2) que se procesaban para microscopia óptica (hematoxilina-eosina, PAS y tricrómico de Masson), inmunofluorescencia y microscopía electrónica. El número mínimo de glomérulos considerado como suficientes para el diagnóstico fue de 5-10 para la clase de NL y de 10-15 para los IA e IC. Las biopsias fueron analizadas por una sola



nefropatóloga experta, la doctora Isabel García, con la información clínicoanalítica disponible en cada caso (no ciego).

2. Tratamiento administrado. Grupos de tratamiento.

La división de grupos terapéuticos fue condicionada por la tendencia de cada época: los tratados entre 1985 y 1991 recibieron pulsos mensuales de CFiv en una pauta con intención de tratar de forma continuada durante 24 meses (Grupo A, n=36). A finales de 1991 la tendencia fue a disminuir el tiempo de exposición a la CF de forma que los pacientes recibieron 6 pulsos de CFiv en meses consecutivos como tratamiento de inducción y posteriormente mantenimiento con pulsos trimestrales con intención de tratar hasta 18 meses más, según respuesta (Grupo B, n=61)⁷⁰. A partir de 1999 se iniciaron de forma progresiva, aunque no exclusiva, pautas de tratamiento con pulsos de 500 mg de CFiv administrados quincenalmente durante 3 meses⁷¹ y seguidos por azatioprina (2 mg/Kg) o MMF (1-2g/24h) hasta completar 36 meses de tratamiento¹⁰¹ (Grupo C, n=21: 7 con AZT y 14 con MMF). Desde inicios del 2004 se comenzó a tratar pacientes con Mofetil Micofenolato ó Ácido Micofenólico de inducción (0.5 ó 0.36g/12h de inicio en la primera semana y aumentando 1 g semanal hasta mantenerse en 3 ó 2.16g/día en la tercera semana y durante toda la fase de inducción), y mantenimiento (1-2g/día) (Grupo D, n=26). Las dosis fueron siempre ajustadas según toxicidad medular. No se midieron niveles de MMF, actitud derivada de la experiencia en trasplante renal y lo publicado posteriormente en enfermedades autoinmunes¹³⁰⁻¹.

La pauta de esteroides fue la siguiente: se administraron 3 pulsos de 500 mg de 6-metil-prednisolona en tres días consecutivos en las siguientes circunstancias: a) Insuficiencia renal aguda, b) Signos de afectación sistémica grave del LES y c) Síndrome nefrótico. Seguidamente hasta el año 2000, los pacientes recibieron prednisona 1 mg/Kg/día primer mes (máximo 60 mg/día); 0,6 mg/Kg/día segundo mes; 0,4 mg/Kg/día tercer mes; 0,3 mg/Kg/día cuarto mes; 0,25 mg/Kg/día quinto mes; 0,2 mg/Kg/día como dosis de mantenimiento. A partir del 2001, se partía de 30 mg/día y, sin pauta fija a criterio del clínico, la



idea general fue y sigue siendo la reducción lo más rápido posible según la evolución del cuadro.

Los pulsos de CFiv se administraron en el hospital, siempre por la mañana a dosis iniciales de 0,75 g/m² (máximo 1200mg) diluidos en 250 ml de suero salino 0.9% a pasar en 60 min. (Grupos A y B). Para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica se infundían previamente 1000 cc de salino en 90 min. (excepto en casos con hipertensión arterial o pacientes muy edematosos en los que se cambiaba al mismo volumen de glucosa al 5%). Como premedicación desde 24 horas antes de los pulsos de CFiv, se aconsejaba beber dos litros de agua para forzar diuresis y tomar antieméticos tipo metoclopramida 10 mg cada 8 horas y sedantes tipo lorazepam 2 mg cada 8 horas. Durante 24 horas se les indicaba incrementar líquidos orales en volumen superior a 2 litros y los mismos antieméticos. En los últimos años como antiemético se ha utilizado ondansetrón. Ningún paciente recibió Mesna. Las dosis sucesivas de CFiv dependían del nadir de leucocitos 7 – 10 días después de su administración y en general, se aumentaba un 10 % siempre que el total de leucocitos estuviera en rango normal y se reducía otro tanto cuando el nadir de leucocitos caía por debajo de 3000 mm³. Los pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min recibían el 25% de CFiv¹³². Se les instruía también sobre detección precoz de fiebre y consulta urgente ante signos o síntomas de infección o sangrado.

Los pacientes tratados por los servicios de nefrología recibieron trimetoprim-sulfametoxazol 80/400 mg día durante el periodo de inducción; no fue así para los de medicina interna o reumatología.

3. Variables resultado. Definiciones.

- Supervivencia del paciente: fallecimiento.
- Supervivencia de función renal. Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento inmunosupresor hasta duplicar la creatinina sérica inicial de forma permanente.



- Insuficiencia renal (disminución del filtrado o aclaramiento renal): creatinina >1.3 mg/dl en mujeres, >1.5 mg/dl en varones. Estadíos de acuerdo a las Guías KDIGO¹³³

- Proteinuria Nefrótica: >3.5g/24h en orina 24h o ratio proteinuria/creatinina orina >3.5 mg/g¹³⁴.

- Sedimento activo (>5 hematíes por campo ó >5 leucocitos por campo, sin sonda).

- Respuesta/Remisión completa¹³⁵: Se consideró respuesta completa de la nefritis lúpica el descenso de proteinuria a menos de 500 mg/día, ausencia de actividad en el sedimento y normalización o estabilización de la creatinina sérica (+/- 25% del nivel basal).

- Respuesta/Remisión parcial: descenso de la proteinuria al menos un 50% con respecto a la línea base, ausencia de actividad en el sedimento y normalización o estabilización de la creatinina.

- No Remisión/Respuesta: si no cumple cualquiera de los criterios de Remisión Completa o Parcial.

- Recidiva o Brote: presencia de a) ó b) +/- c):

a) Recidiva o Brote Nefrótico: reaparición de proteinuria a más de 0.5 g/día si había presentado respuesta completa ó incremento en la misma (más del 50% del basal) si la respuesta había sido parcial, pudiendo existir o no sedimento activo leve y/o elevación ligera de la creatinina (<25%).

b) Recidiva o Brote Nefrítico: reaparición del sedimento activo (>5 hematíes/c y/o >5 leucocitos/campo) y habitual pero no obligatoria elevación de creatinina más del 25% de la línea base, pudiendo existir o no proteinuria en rango no nefrótico.

c) Elevación de los títulos de anticuerpos anti-DNA y/o descenso de C3 y/o trastornos hematológicos (leucopenia, linfopenia, anemia).

- HTA (>140/90 en dos medidas repetidas en decúbito supino). Si la historia no detallaba explícitamente la ingesta de IECA/ARA 2, se consideraba como ausente (es decir, no tomaba dicho tratamiento).

- Efectos secundarios¹³⁶: el análisis de los efectos secundarios se describe según su descripción o no en la historia clínica del paciente, durante los primeros 2 años de seguimiento a partir del comienzo del tratamiento inmunosupresor. Se



ha de tener en cuenta el rigor científico que supone la recogida de estos datos en un estudio de esta naturaleza, retrospectivo y con tantos años de seguimiento.

- Osteoporosis: fracturas clínicas (no DMO). Si en la historia clínica no se mencionaba, se suponía ausencia del efecto.

- Infecciones: ITUs clínicas o analíticas, Neumonías, peritonitis, meningitis...

- Fertilidad: amenorrea precoz (no análisis de hormonas). De forma similar al resto de RAM, se ha analizado la aparición clínica si la paciente lo describía durante los dos primeros años del tratamiento.

4. Estudio estadístico.

4.1. Análisis descriptivo.

Los estadísticos resumen se expresan en frecuencias absolutas y relativas. La medida central utilizada de las variables cuantitativas es la media y las de dispersión la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza al 95%.

4.2. Análisis comparativo. Características basales y resultados.

La prueba de ANOVA de un factor se utilizó para la comparación de variables cuantitativas y la de Chi cuadrado para las cualitativas. La comparación de los resultados obtenidos en los cuatro grupos de tratamiento se realizó mediante la prueba de ANOVA de medidas repetidas, siendo las distintas determinaciones en el tiempo (6, 18 y 24 meses) el factor intragrupos y el tratamiento inmunosupresor (CF en sus diferentes dosis, MMF y AZT) o la época de tratamiento (1985-1991, 1991-1999, 1999-2004; 2004-2010) el factor intergrupos.

En la comparación de dos variables ordinales en tabla de contingencia se consideró la Chi de Pearson de asociación lineal por lineal.

4.3. Análisis de supervivencia.

Las funciones de supervivencia se calcularon mediante el análisis de Kaplan-Meier. El análisis comparativo se midió a través de Long Rank. Se consideró como



significativa una probabilidad de error alfa menor del 5% en pruebas para dos colas.

Los intervalos de confianza se calcularon al 95% mediante el software estadístico.

Los modelos conseguidos en el análisis uni y multivariante se han llevado a cabo mediante Regresión de Cox con el estadístico de Wald por el método de introducción paso a paso, considerándose una significación de entrada del modelo de 0.10 y salida de 0.20.

4.4. Regresión Logística binomial.

Se ha estimado la consistencia del modelo mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow. El análisis multivariante se ha realizado por el método de introducción paso a paso con el estadístico de Wald, considerándose una significación de entrada del modelo de 0.10 y salida de 0.20, manteniendo el IC al 95%.

5. Soporte informático

El análisis estadístico se ha llevado a cabo a través del sistema SSPS 15.0 y del software estadístico R. Se ha utilizado Excell para la realización de gráficos.

6. Material bibliográfico.

Medline y Cochrane a través de Pubmed, Biblioteca Carlos Haya, Empresa Pública Hospital de Poniente y Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Andaluz.



RESULTADOS

"La divulgación de los resultados científicos constituye la etapa de culminación de la actividad investigativa".

"En ella, los investigadores hacen públicos los hallazgos obtenidos, y el conocimiento alcanzado se socializa y pasa a ser patrimonio de la comunidad científica y del público en general".

Valdés YA.
Ética en los resultados de las investigaciones.
Arch Cir Gen Dig 2006





V. RESULTADOS.

1. GLOBALES.

1.1. Demográficos.

Se revisaron 171 historias clínicas de pacientes diagnosticados de NL, de las cuales se descartaron 27 por no poseer información clínico-analítica suficiente o considerarse tratarse de una NL clase I. De las 144 historias restantes, 28 (19.5%) fueron hombres y 116 (80.5%) mujeres, con una media de edad de 30.5 ± 11 años en el momento de la biopsia.

Ciento treinta y cuatro pacientes (93%) eran de etnia caucásica, 3 hispana, 2 asiática, 4 árabe y 1 saharauí. El tiempo medio de seguimiento del grupo total fue de 124.82 ± 86.20 meses (rango 6-366 meses).

1.2. Presentación clínica.

Se analizaron 135 biopsias renales. En 9 pacientes (6.3%) no se dispuso de datos histopatológicos por falta de material adecuado (2), o por no haberse realizado la biopsia (7) por los siguientes motivos: ausencia de consentimiento (1), contraindicación médica (riñón único 1) o por decisión del clínico que atendía al paciente (5). No hubo ninguna complicación grave atribuida a la realización de la biopsia renal. Entre los 135 pacientes con biopsia eficaz, se diagnosticaron una (0.7%) GN Mesangial tipo II, 25 (17.4%) GN Proliferativas Focales tipo III, 79 (54.9%) Proliferativas Difusas tipo IV, 19 (13.2%) Membranosas tipo V, 8 (5.6%) Mixtas tipo V+III y 3 (2.1%) V+IV. No hubo ningún caso tipo VI (tabla 9).

Tabla 9. Tipos histológicos de NL (primera biopsia).

	Frecuencia	Porcentaje
Proliferativa Focal (III)	25	17,4
Proliferativa Difusa (IV)	79	54,8
Membranosa (V)	30	20,8
sin bx	9	6,3
Mesangial (II)	1	0,7
Total	144	100

Con respecto a los Índices patológicos de Actividad (IA) y Cronicidad (IC), se obtuvieron datos de 89 pacientes, con una media de IA 9.02 (intervalo de



confianza al 95%: 8.28-9.77), DS 3.53, y de IC 0.94 (intervalo de confianza al 95%: 0.72-1.17), DS 1.06 (figuras 2 y 3).

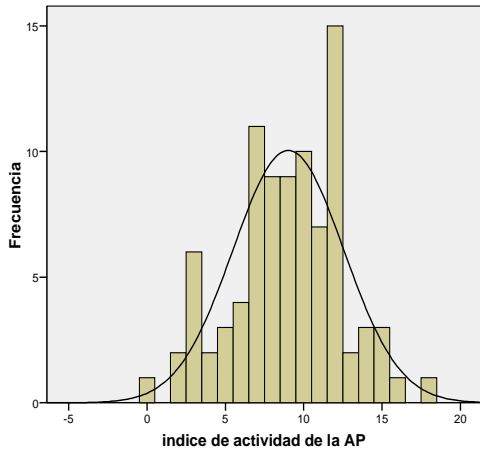


Figura 2. Índice de Actividad

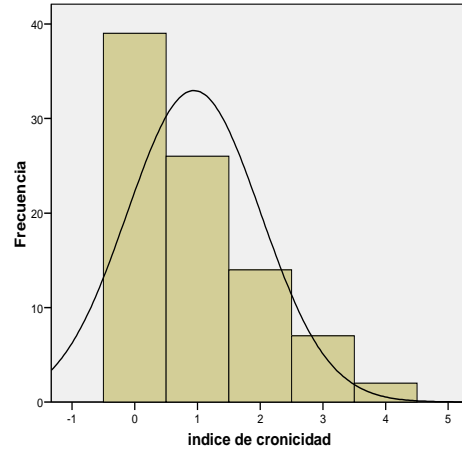


Figura 3. Índice de Cronicidad

Entre las formas clínicas de presentación, las detectadas de mayor a menor frecuencia fueron: proteinuria en 139 pacientes (97 % de los casos), de los cuales fue nefrótica en 78 (54.2%). Ciento cuatro pacientes (72.2%) presentaron sedimento activo. Cuarenta y siete pacientes (32.8%) debutaron con creatinina >1.3/1.5 mg/dl, y 28 (19.44%) con creatinina \geq 2 mg/dl.

En la tabla 10 se reflejan las características basales de la serie. La media de creatinina fue de 1.38 mg/dl (DS 1.14) (Figura 4), y de proteinuria 4.73 g/24h (DS 3.5) (Figura 5).

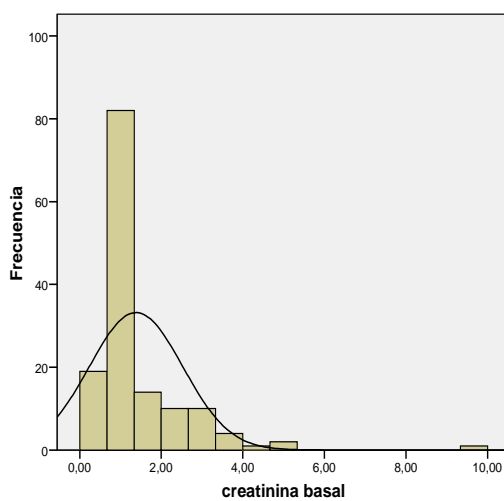


Figura 4. Creatinina basal

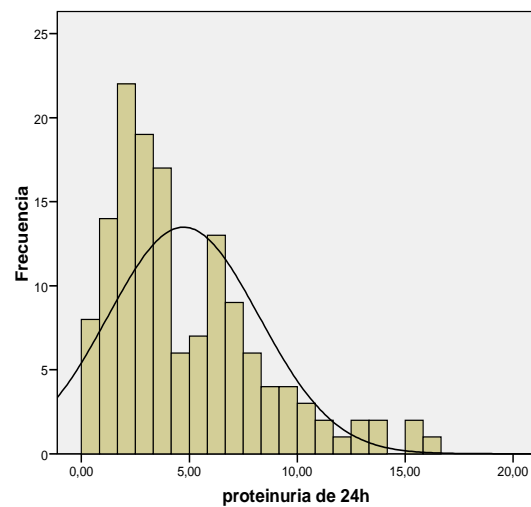


Figura 5. Proteinuria basal



Con respecto a los datos analíticos de actividad, la media de C_3 y C_4 en 141 pacientes estudiados fue de 57.58 ± 25 y 11.42 ± 11.22 , respectivamente. Ambos siguieron una distribución normal (Figura 6,7). Ciento diecisiete pacientes presentaron ANA + ($>1/40$). La media de antiDNA fue de $1/193$.

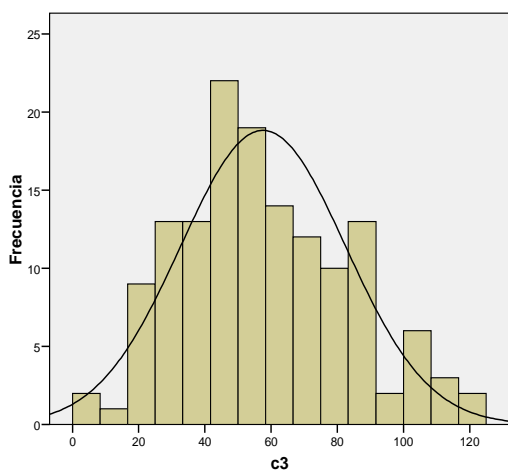


Figura 6. C3 basal

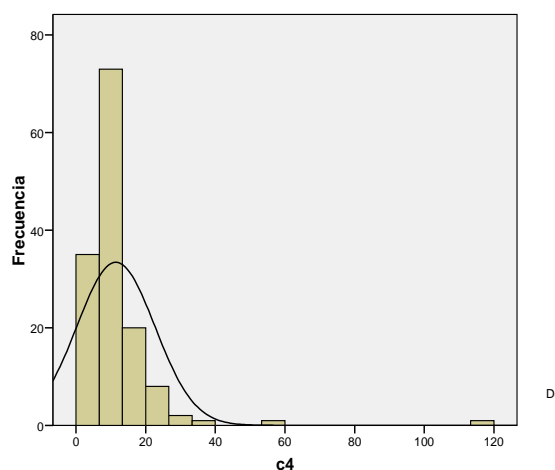


Figura 7. C4 basal

La hemoglobina media al diagnóstico fue de 11.08 (DS 2.13), el recuento leucocitario de $5425/\text{mm}^3$ (DS 2193) y el plaquetario de $219.000/\text{mm}^3$ (DS 106.642) (Figura 8-10).

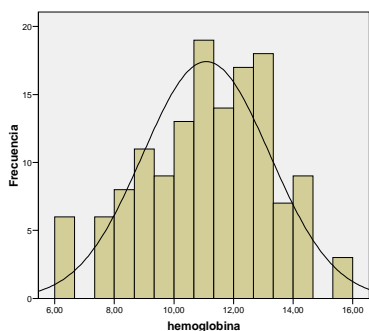


Figura 8. Hemoglobina basal

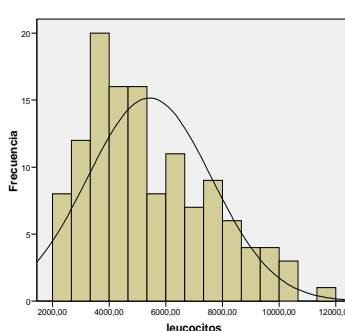


Figura 9. Leucocitos basales

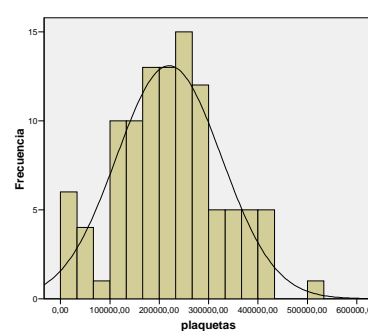


Figura 10. Plaquetas

Hipertensión arterial al inicio de la enfermedad se objetivó en el 51.4% de los casos (75 pacientes; de 9 no se obtuvo información). El porcentaje de pacientes



que tomaron IECAs/ARA 2 durante la inducción fue de 46.5 % (67 pacientes). Además de la HTA, no se han recogido otras comorbilidades como hiperlipidemia, diabetes mellitus...etc, así como tampoco la presencia o no de síndrome antifosfolípido.

Tabla 10. Características basales de la serie global en el momento de la biopsia

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC 95%
creatinina basal	143	0,40	9,70	1,38	1,14	1,19-1,57
proteinuria de 24h	142	0	16	4,73	3,50	4,15-5,31
edad al diagnóstico	143	11	68	30,48	11,32	28,60-32,35
índice de actividad	89	0	18	9,02	3,53	8,28-9,77
índice de cronicidad	88	0	4	0,94	1,06	0,72-1,17
c3	141	6	122	57,58	24,90	53,43-61,73
c4	141	2	115	11,42	11,22	9,56-13,29
Hemoglobina	140	6	16	11,08	2,13	10,72-11,44
Leucocitos	125	2100	11700	5425,80	2193,05	5037-5814
Plaquetas	105	245	523000	219808	106642	199170-240446
DNA	136	0	385	193,57	33,37	127-259
ANA	123	0	2560	279,34	265,77	231-326

1.3. Análisis de supervivencia de los pacientes y supervivencia renal.

1.3.1. Estimaciones de supervivencia de los pacientes mediante curvas de Kaplan Meier y regresión de riesgos proporcionales de Cox.

La supervivencia del grupo total, estimada por el **análisis de supervivencia de Kaplan-Meier** a los 5, 10,15 y 20 años fue del 92%, 87%, 80% y 80% respectivamente (figura 11). La media de supervivencia de la muestra fue de 218 ± 13 meses.

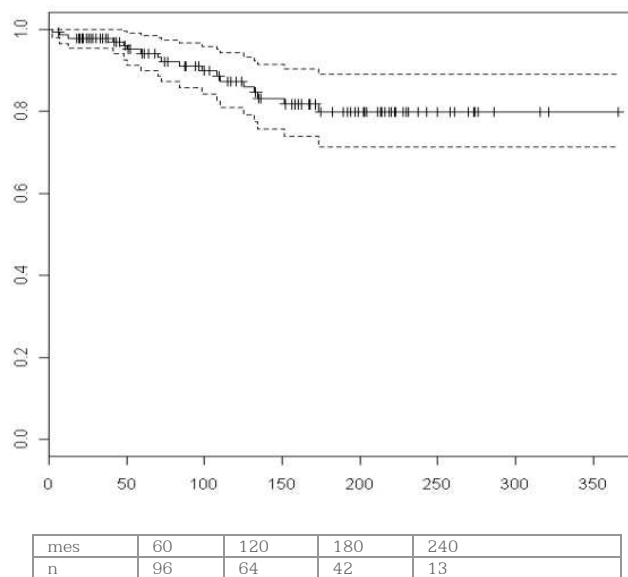


Figura 11. Supervivencia de los pacientes estimada mediante análisis de Kaplan Meier

En el análisis de sensibilidad donde se incluyeron los pacientes perdidos de seguimiento como fallecidos, la supervivencia a los 5, 10, 15 y 20 años fue de 90%, 83%, 74% y 74%, respectivamente. Por otra parte, en el mejor de los casos (perdidos = vivos), la supervivencia a los 5, 10, 15 y 20 años, tan sólo varía a un 94%, 91%, 86% y 86%, respectivamente.

El número de pacientes fallecidos fue de 18 (12.6%), después de 1495 pacientes-año de seguimiento. La edad media de la muerte fue $41,58 \pm 11,62$ años. La causa del fallecimiento pudo determinarse en 15/18 pacientes: cardiovascular en 10 (6 cardiopatía isquémica, 1 miocardiopatía dilatada, 1 pericarditis, 1 parada cardiaca, 1 insuficiencia cardiaca congestiva) a los 12, 50, 72, 98, 110, 125, 134, 151, 156 y 173 meses de iniciar el tratamiento inmunosupresor; sepsis-fracaso multiorgánico en 3 (1 CMV, 1 pancreatitis-peritonitis polimicrobiana, 1 neumonía por e.colli y neumococo), a los 2, 37 y 48 meses del inicio de la terapia inmunosupresora, una por accidente de tráfico y una por ACV hemorrágico a los 19 años del diagnóstico.

En la análisis univariante de **regresión de riesgos proporcionales de Cox** (tabla 11), la edad al diagnóstico de la nefritis ($p=0.019$), la creatinina sérica al diagnóstico de la nefritis ($p=0.057$) y la presencia de algún tipo de infección en



los primeros 24 meses tras el diagnóstico ($p=0.044$), fueron las variables relacionadas con la mortalidad.

Tabla 11. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la supervivencia del grupo general de pacientes evaluada mediante análisis de regresión de Cox univariante

Variable independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (Hazard Ratio)	Intervalo de confianza 95%	Número de pacientes estudiados
Edad	0,019	1,05	1,01-1,09	141
Sexo	0,809	1,15	0,37-3,48	141
Tipo de Nefritis	0,542			
III vs IV	0,554	1,58	0,34-7,23	134
III vs V	0,278	2,72	0,44-16,67	
V vs IV	0,422	0,58	0,15-2,18	
Indice de Actividad	0,730	0,97	0,82-1,14	86
Indice de Cronicidad	0,561	1,15	0,70-1,90	85
Creatinina basal	0,834	1,03	0,74-1,43	140
Proteinuria basal	0,572	1,04	0,91-1,17	139
HTA	0,301	1,73	0,61-4,9	134
Creatinina 24m	0,344	1,62	0,59-4,36	103
Proteinuria 24m	0,515	1,04	0,91-1,19	104
Remisión 24m	0,441	0,62	0,188-2,07	103
Brote	0,590	1,29	0,49-3,35	138
Supervivencia renal	0,057	2,48	0,97-6,31	139
Grupo de tratamiento	0,288	1,28	0,42-3,97	141
A vs B	0,659	1,28	0,40 -4,00	141
A vs C	0,139	2,14	0,69 - 14,28	141
A vs D	0,113	4,43	0,70 - 27,80	141
Infecciones (24m)	0,044	1,27	1,00	1,58

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses.

En el análisis **multivariante de regresión de riesgos proporcionales de Cox**, la edad al diagnóstico de la nefritis ($p=0.023$, Hazard Ratio 1.05, IC 1.01-1.10) y la supervivencia renal ($p=0.046$, HR 1.55, IC 1.01-2.55) prevalecen como factores pronósticos de supervivencia global (tabla 12). El resto de variables analizadas parecen influenciar en el fallecimiento del paciente en nuestro modelo (tabla 12).

Tabla 12. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la supervivencia del grupo general de pacientes evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (Hazard Ratio)	Intervalo de confianza (95%)
Edad	0,023	1,049	1,01-1,10
Supervivencia Renal	0,046	1,551	1,01 - 2,55
Grupo de tratamiento	0,210		
A vs B	0,408	1,620	0,51-5,08
A vs C	0,068	4,487	0,89-22,50
A vs D	0,076	6,058	0,82-44,34

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses.



Al no detectarse diferencias en la mortalidad entre los grupos A y B de tratamiento, se colapsaron ambos grupos y se repitió el mismo análisis anterior. Nuevamente, los grupos de tratamiento C y D, en los que se utilizó CF a dosis de ELNT o MMF, presentaron similar supervivencia que aquellos que habían recibido ciclofosfamida a altas dosis (grupos A y B) (tabla 13).

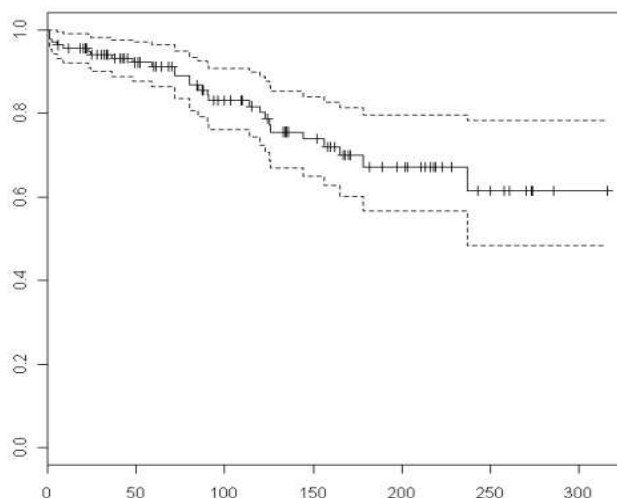
Tabla 13. Supervivencia del paciente. Regresión Cox multivariante grupo AB,C,D

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (Hazard Ratio)	Intervalo de confianza (95%)
Edad	0,025	1,049	1,00-1.09
Supervivencia Renal	0,020	1,835	1.10-3.06
Grupo de tratamiento	0.156		
AB vs C	0.101	3.24	0.79 -13.27
AB vs D	0.131	4.05	0.66 – 24.9

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses

1.3.2. Estimaciones de supervivencia renal mediante curvas de Kaplan Meier y regresión de riesgos proporcionales de Cox.

La supervivencia renal estimada por el análisis de **Kaplan Meier** a los 2, 5, 10, 15 y 20 años, fue del 94%, 91.2%, 80.7%, 67.1% y 61.5%, respectivamente. El intervalo del análisis de sensibilidad se movió entre 94-91% a los 2 años, 91-87% a los 5 años, 81 - 77% a los 10 años, 68-65% a los 15 años, y 62-53% a los 20 años (figura 12).



mes	12	60	120	180	240
n	120	91	56	26	9

Figura 12. Supervivencia renal Kaplan Meier.



La media de supervivencia renal libre de evento (duplicación de creatinina sérica) del grupo total es de 239 meses \pm 12.36 (IC 95% 214-263).

En el análisis **univariante de riesgos proporcionales de Regresión de Cox**, el IA ($p=0.003$), el IC ($p=0.002$) y la Creatinina basal ($p=0.001$) fueron las variables que se mostraron relacionadas con la supervivencia renal. La presencia de infecciones o HTA, y el mantenimiento de la remisión a los 24 meses se incluirán también en el análisis multivariante (tabla 14). Las variables grupo de tratamiento, remisión precoz a los 6 meses, proteinuria basal, edad y sexo, no se mostraron relacionadas con la supervivencia renal.

En el **análisis multivariante** de regresión de riesgos proporcionales de Cox y considerando el conjunto total de los pacientes ($n=117$, tabla 15), se mantienen en el modelo final las variables creatinina basal ($p=0.022$, HR 1.30, IC 95% 1.10-1.61) y la remisión completa a los 24 meses ($p=0.004$, HR 0.23, IC 95% 0.08-0.63).

En el subgrupo de pacientes que tienen recogida toda la información sobre los índices patológicos ($n=62$, tabla 16), el IC ($p=0.011$, HR 3.16, IC 95% 1.25-5.87), la creatinina basal ($p=0,012$, HR 2,71, IC 95% 1,25-5,87) y la respuesta a los 24m ($p=0.028$) mostraron influir en el desarrollo de IRC. El grupo D con respecto al A obtuvo mejores resultados pero con tan sólo 11 pacientes (ver apartado 2.2.2).



Tabla 14. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras clínicas y sociodemográficas y la supervivencia renal evaluada mediante análisis de regresión de Cox univariante

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR bruta)	IC 95%	N
Edad	0,759	1,00	0,97-1,04	143
Sexo	0,830	0,90	0,34-1,19	143
Tipo de Nefritis	0,438			
III vs IV	0,666	1,24	0,46-3,32	133
III vs V	0,328	0,34	0,04-2,95	
V vs IV	0,212	3,65	0,17-27,9	
Índice de Actividad	0,003	1,35	1,10-1,65	88
Índice de Cronicidad	0,002	1,92	1,26-2,90	87
Creatinina basal	0,001	1,31	1,12-1,52	142
Proteinuria basal	0,359	1,05	0,95-1,16	141
Hipertensión Arterial	0,197	1,68	0,74-3,72	135
Remisión 6m	0,626	0,80	0,33-1,92	129
Remisión 24m	0,065			
NR vs RP	0,646	0,754	0,22-2,51	116
NR vs RC	0,023	0,329	0,12-0,85	
Grupo de tto	0,417	0,53	0,23-1,19	143
Brote	0,294	1,52	0,69-3,29	134
Plaquetas basal	0,80	1,00	1,00-1,00	105
Hemoglobina basal	0,80	0,97	0,80-1,18	140
Leucocitos basal	0,74	1,00	1,00-1,00	125
Infecciones	0,16	1,14	0,94-1,37	129
Grupo tto	0,45			142
A vs B	0,13	0,53	0,23-0,12	
A vs C	0,75	0,80	0,22-0,29	
A vs D	0,38	0,39	0,05-3,20	

RP: Remisión Parcial, RC: remisión completa, NR: no remisión. Tto: tratamiento

Tabla 15. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras clínicas y sociodemográficas y la supervivencia renal evaluada mediante análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante (n=117)

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Creatinina basal	0,022	1,30	1,03-1,61
Brote	0,116	2,16	0,83-5,63
Grupo de tratamiento	0,506		
A vs B	0,138	0,47	0,17-1,27
A vs C	0,487	0,46	0,54-4,03
A vs D	0,978	0,00	0,00
Remisión 24m	0,016		
NR vs RP	0,136	0,29	0,06-1,46
NR vs RC	0,004	0,23	0,08-0,63

RP: Remisión Parcial, RC: remisión completa, NR: no remisión. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses.



Tabla 16. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la supervivencia renal evaluada mediante análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante (n=62)

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Índice de Actividad	0,309	1,12	0,90-1,39
Índice de Cronicidad	0,011	3,16	1,30-7,67
Creatinina basal	0,012	2,71	1,25-5,87
Brote	0,124	4,30	0,67-27,6
Grupo de tratamiento	0,050		
A vs B	0,074	0,21	0,04-1,16
A vs C	0,160	6,63	0,48-91,9
A vs D	0,040	24,8	1,14-54,2
Remisión 24m	0,028		
NR vs RP	0,050	0,02	0,00-0,99
NR vs RC	0,009	0,01	0,00-0,32

RP: Remisión Parcial, RC: remisión completa, NR: no remisión. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses.

Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 m+trimestral 6 m.Grupo C:CF 0.5g/15d x 3 m+AZT/MMF.Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m

Al analizar de forma independiente el grado de remisión a los 24 meses que influye en la supervivencia renal al final del seguimiento, se obtiene en el Long rank test un valor de χ^2 de 5.97, p=0.050 (figura 13). La supervivencia renal a los 5 años es de un 98%, 92% y 85% en remisión completa, parcial o ausencia de remisión, respectivamente. De la misma manera, a los 10 años estas cifras también difieren, situándose en un 89%, 83% y 73%. No hay diferencias entre las características basales (creatinina, proteinuria, IA, IC) de los tres grupos (p=0.24, p=0.50, p=0.16, p=0.69, respectivamente).

Al final del seguimiento (junio de 2010), la prevalencia de **insuficiencia renal** (creatinina>1.3/1.5 mg/dl) en el grupo total fue del 27%. En el análisis subclasificado, un 74.3% (107p) de la muestra presentaba función renal considerada como normal. Del resto, 10 pacientes (6.9%) presentaban IRC en estadios 2-3, 2 pacientes (1.4%) IRC en estadio 4, y 16 pacientes (11.1%) estaban recibiendo tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante renal. El 6.3% restante (9p) se perdió de seguimiento.

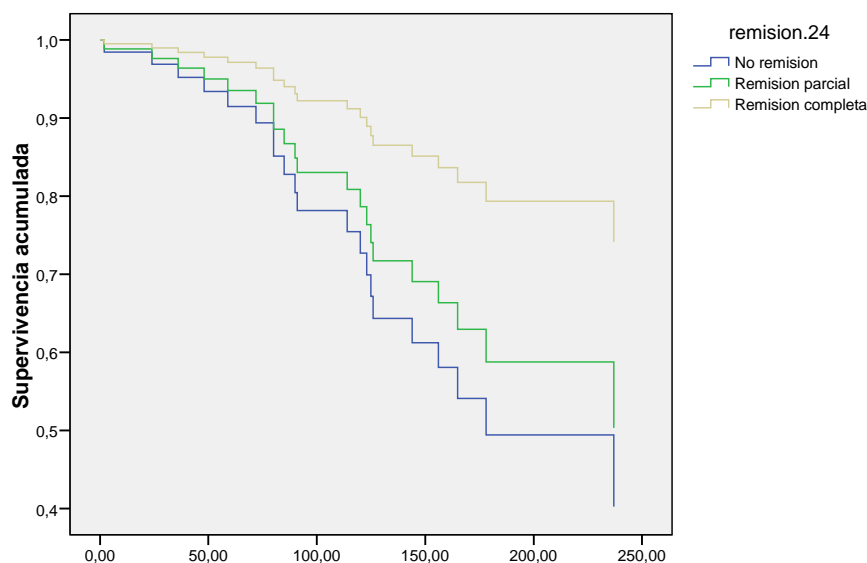


Figura 13. Supervivencia renal según grado de remisión a los 24 m.

1.4. Evolución de las determinaciones analíticas renales e inmunológicas en los primeros dos años de tratamiento.

En el análisis de medidas repetidas a los 0,6,18 y 24 meses, con una media de **creatinina** en el momento basal de 1.37 (DS 1.18 e IC 95% 1.080-1.535) y a los 24 meses de 1.020 (DS 0.60, IC 95% 0.86-1.12), existe descenso significativo de los niveles en el grupo global con el paso del tiempo ($p < 0.001$), siendo la tendencia de este descenso, lineal en los 6 primeros meses, y luego cuadrática (desciende rápidamente en los primeros 6 meses para luego estabilizarse).

	X	DS	IC 95%
Basal	1,37	1,18	1,08-,53
6 m	0,99	0,58	0,84-1,08
18 m	0,97	0,64	0,82-1,09
24m	1,02	0,60	0,86-1,12

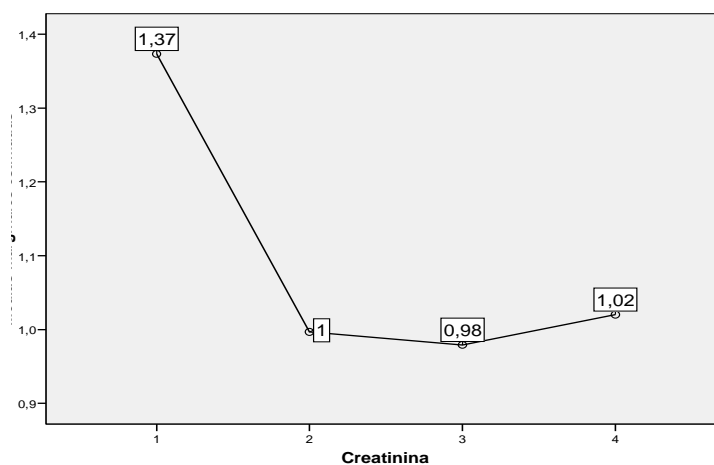


Figura 14. Medidas repetidas Creatinina (mg/dl) grupo global.



Con respecto a la **proteinuria** (figura 15), existe descenso significativo ($p < 0.001$) con el paso del tiempo, siendo la tendencia de este cambio también lineal en los primeros 6 meses y posteriormente cuadrática.

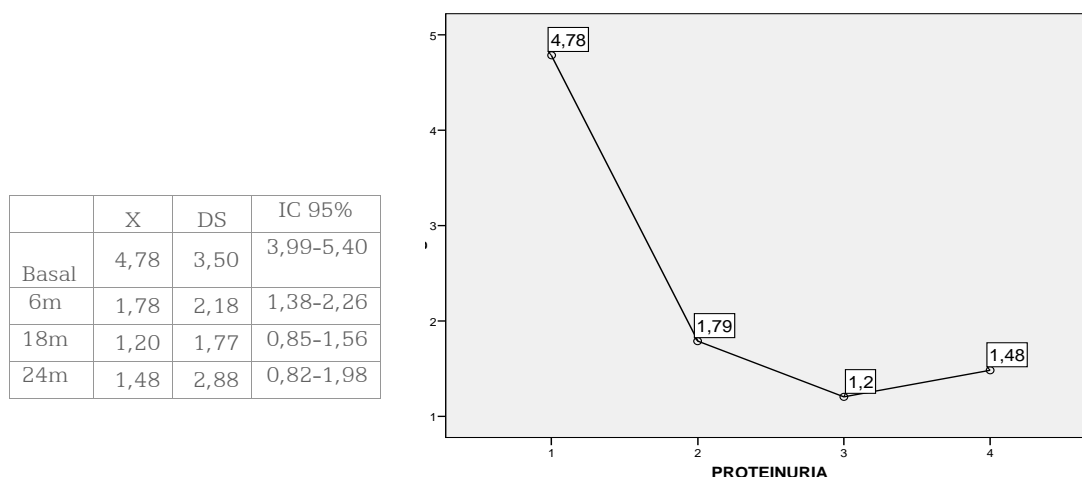


Figura 15. Medidas repetidas Proteinuria (g/24h) grupo global.

A grandes rasgos, el tratamiento consiguió normalizar los parámetros de **actividad inmunológica** del LES (C_3 y anti-DNA). Las cifras de C_3 en sangre aumentaron notablemente y de forma significativa ($p < 0.001$), hasta casi normalizarse en el transcurso de los 6 primeros meses (tendencia lineal), estabilizándose posteriormente (cuadrática) (figura 16).

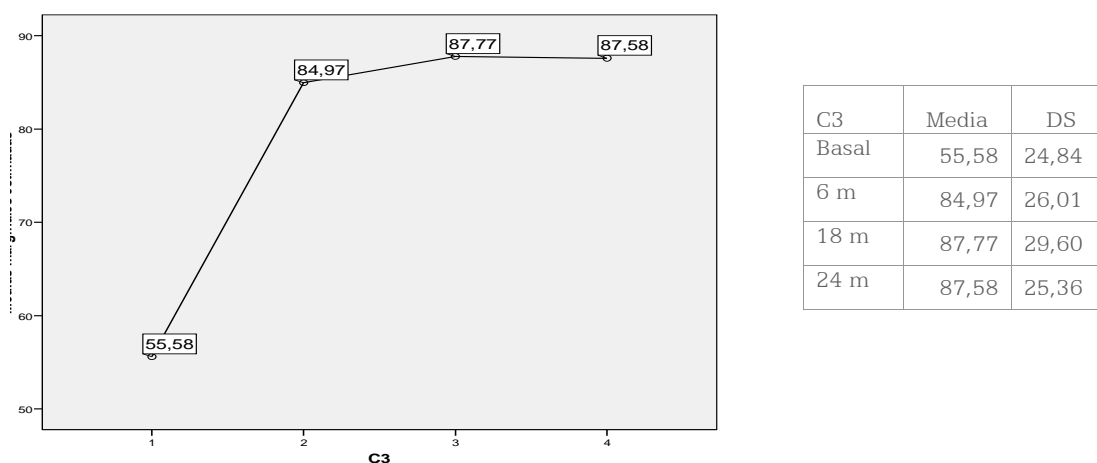


Figura 16. C_3 medidas repetidas grupo global (n=111).

Las cifras de C_4 aumentaron con el paso del tiempo, siguiendo un perfil similar a C_3 , aunque no alcanzó significación estadística (figura 17).



C4	Media	DS
Basal	11,51	12,89
6 m	16,70	8,71
18 m	16,93	13,08
24 m	16,14	9,57

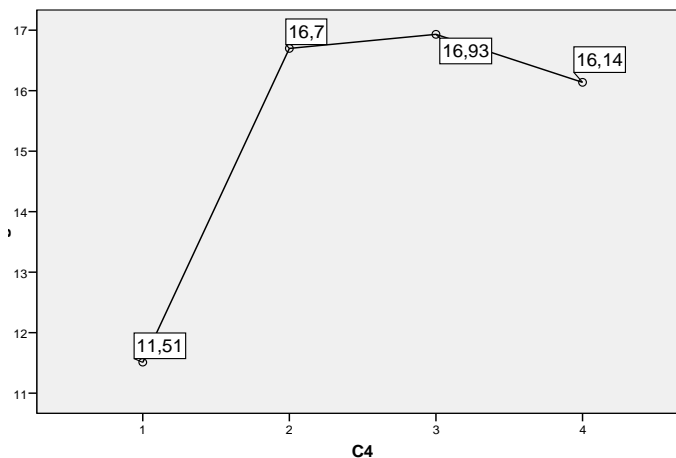


Figura 17. C₄ medidas repetidas grupo global (n=111).

Los niveles de anticuerpos **anti-DNA** disminuyeron también en los primeros 6 meses, observándose la misma tendencia (figura 18) que en parámetros previos.

DNA	Media	DS
Basal	213,59	442,75
6 m	54,71	103,36
18 m	59,40	99,70
24m	53,76	98,21

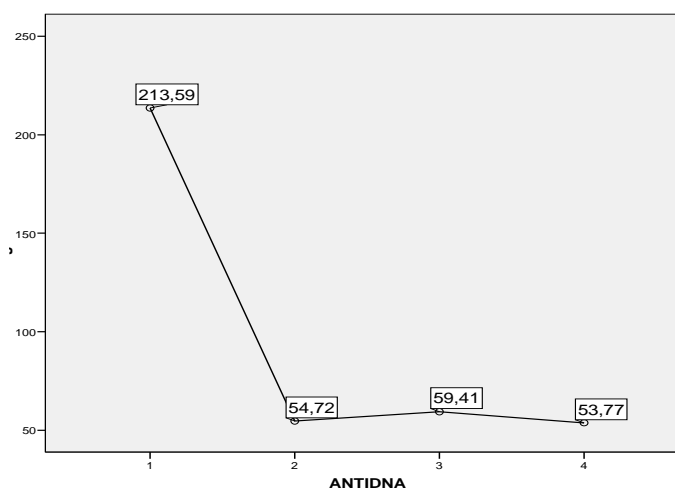
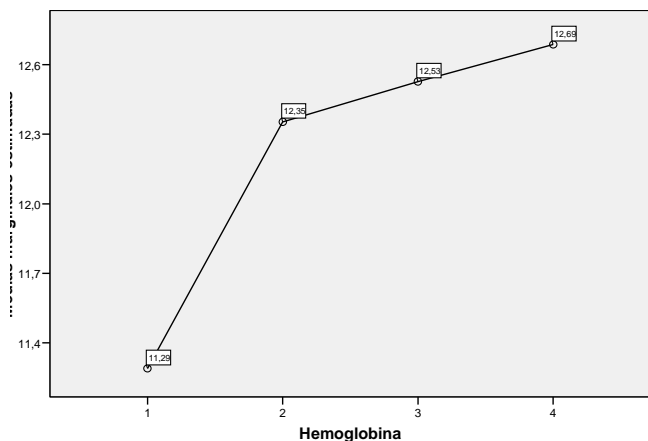


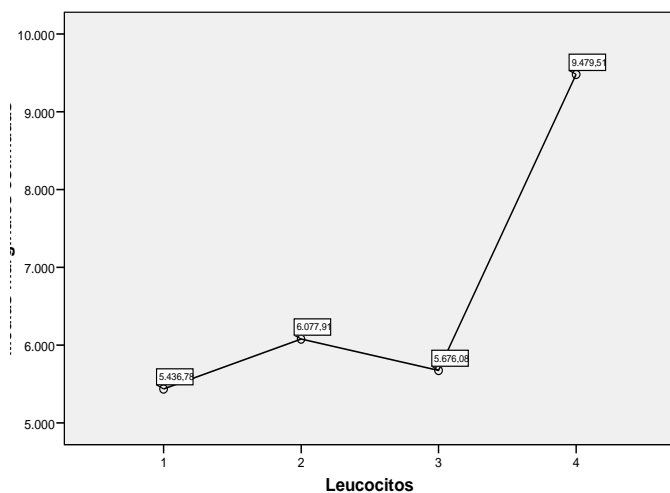
Figura 18. AntiDNA medidas repetidas grupo global (n=109).

Las cifras de **hemoglobina** y **plaquetas** mejoran de forma significativa en el conjunto total de los pacientes ($p < 0.001$ y $p = 0.002$). No ocurre así con los **leucocitos** ($p = 0.298$), si bien en todos los momentos de corte se mantuvieron dentro del rango considerado como normal para el laboratorio ($4-11.000$ leucos/ mm^3) (figuras 18-20).



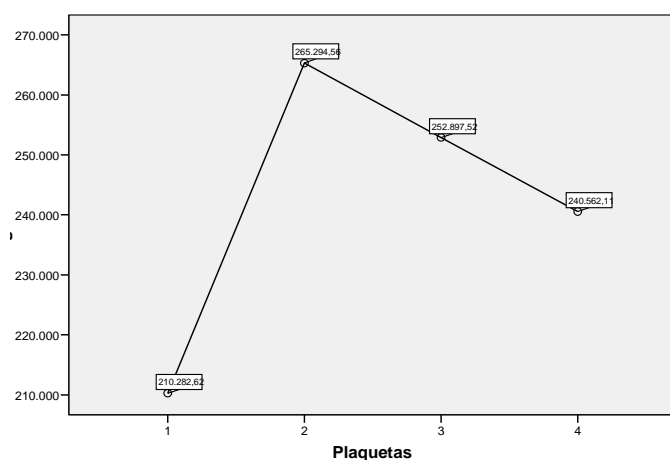
Hemoglobina	Media	DS
Basal	11,11	2,16
6 m	12,35	1,36
18m	12,51	1,44
24m	12,51	1,58

Figura 18. Hemoglobina medidas repetidas grupo total (n=121).



Leucocitos	Media	DS.
Basal	5436,77	2331,54
6 m	6077,90	2806,59
18m	5676,07	2219,16
24m	9479,50	2329,57

Figura 19. Leucocitos medidas repetidas grupo total (n=88).



Plaquetas	Media	DS
Basal	210282,61	102059
6 m	265294,55	141049
18m	252897,52	82582
24m	240562,11	88873,34

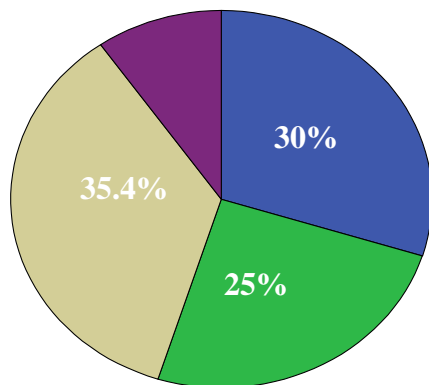
Figura 20. Plaquetas medidas repetidas grupo total (n=77).



1.5. Valoración de la Respuesta renal.

1.5.1 Respuesta al tratamiento de inducción de remisión a los 6 meses.

A los 6 meses, 87/130 pacientes (66.9%) habían alcanzado criterios de RC (39.2%) o RP (27.7%) (tabla 17).



	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No remision	43	29,9%	33,1%
Remision parcial	36	25%	27,7%
Remision completa	51	35,4%	39,2%
Total	130	90,3%	100%
Perdidos	14	9,7%	
Total	144	100%	

En el análisis **univariante** de regresión logística, tan sólo la proteinuria ($p=0.026$) y hemoglobina basales ($p=0.13$) mostraron relación con la respuesta al tratamiento de inducción a los 6 meses (tabla 18), permaneciendo la proteinuria en el modelo final **multivariante** ($p=0.03$, OR 1.1, IC 95% 1.01-1.34), de forma que, a mayor proteinuria basal, mayor probabilidad de no respuesta (tabla 19).



Tabla 18. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la respuesta renal a los 6 meses evaluada mediante análisis de regresión logística univariante

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (OR)	IC 95%	N
Edad	0,642	1,00	0,79-1,04	129
Sexo	0,617	0,78	0,31-1,97	130
Tipo de Nefritis	0,610			
III vs IV	0,422	0,65	0,22-1,86	121
III vs V	0,919	0,94	0,27-3,25	
V vs IV	0,449	0,69	0,26-1,79	
Índice de Cronicidad	0,599	1,13	0,71-1,78	81
Creatinina basal	0,901	0,98	0,71-1,34	129
Proteinuria basal	0,022	1,15	1,01-1,31	129
Hipertensión arterial	0,432	0,74	0,34-1,57	124
IECAs/ARA 2	0,575	0,81	0,39-1,68	130
Grupo de tratamiento (ref.A)	0,623			130
A vs B	0,886	0,92	0,35-2,43	
A vs C	0,325	0,55	0,16-1,79	
A vs D	0,744	1,22	0,37-3,93	
Grupo de tratamiento (ref.D)	0,625			130
D vs A	0,738	0,82	0,25-2,64	
D vs B	0,598	0,76	0,27-2,13	
D vs C	0,206	0,45	0,13-1,55	
Plaquetas basal	0,546	1,00	1,00-1,00	99
Hemoglobina basal	0,133	0,86	0,71-1,04	128
Leucocitos basal	0,992	1,00	1,00-1,00	113
DNA basal	0,940	0,99	0,99-1,00	126
C ₃ basal	0,671	1,00	0,98-1,01	128
C ₄ basal	0,478	0,98	0,95-1,02	128

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses+ trimestral 6 meses.
 Grupo C:CF 0.5g/15d x 3 meses+ AZT/MMF.Grupo D:MMF 2-3g/d 24 meses.

Tabla 19. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la respuesta a los 6 meses evaluada mediante análisis de regresión logística multivariante (n=126).

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (OR)	IC 95%
Sexo	0,610	0,77	0,28-2,09
Creatinina basal	0,371	0,84	0,59-1,21
Proteinuria basal	0,034	1,16	1,01-1,34
Grupo de tratamiento	0,570		
A vs B	0,970	1,01	0,33-3,12
A vs C	0,536	0,65	0,16-2,52
A vs D	0,470	1,65	0,41-6,70
Hemoglobina basal	0,131	0,84	0,68-1,05

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses.
 Grupo C:CF 0.5g quincenal 3 meses+ AZT/MMF.Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m.

1.5.2.- Respuesta al tratamiento de mantenimiento de remisión a los 24 meses.

Transcurridos los primeros 24 meses del tratamiento de mantenimiento, 92 de 120 pacientes de los que obtuvimos datos (77.3%) se mantuvieron en remisión.



De estos, 14.2% en RP y 62.5% RC (tabla 20).

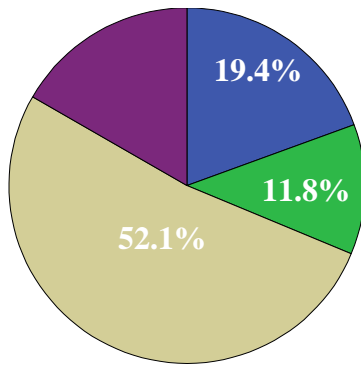


Tabla 20. Mantenimiento de la Remisión a los 24 meses.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No remision	28	19,4 %	23,3%
Remision parcial	17	11,8 %	14,2 %
Remision completa	75	52,1 %	62,5 %
Total	120	82,6 %	100 %
Perdidos	24	16,7 %	
Total	144	100 %	

En el análisis univariante de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la creatinina ($p < 0.001$), las plaquetas ($p = 0.164$), los IA ($p = 0.002$) e IC ($p = 0.003$) y el C_3 (0.124) basales mostraron relación con la remisión a los 24 meses, por lo que se incluyeron en el posterior análisis multivariante (tabla 21).

Tabla 21. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la respuesta a los 24 meses evaluada mediante análisis de regresión de Cox univariante Cox (n=62).

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%	N
Edad	0,828	1,00	0,96-1,04	135
Sexo	0,830	1,11	0,42-2,9	135
Tipo de Nefritis	0,894			
III vs IV	0,652	0,82	0,34-1,94	112
III vs V	0,705	0,81	0,27-2,41	
V vs IV	0,981	1,01	0,30-2,53	
Indice de Actividad	0,002	1,36	1,12-1,65	83
Indice de Cronicidad	0,003	1,87	1,23-2,85	83
Creatinina basal	0,001	1,31	1,12-1,53	134
Proteinuria basal	0,560	1,03	0,92-1,14	133
Hipertensión arterial	0,260	1,58	0,71-3,52	130
IECAs/ARA 2	0,572	0,80	0,36-1,74	135
Grupo de tratamiento	0,449			135
A vs B	0,135	0,53	0,23-1,21	
A vs C	0,747	0,80	0,22-2,90	
A vs D	0,381	0,39	0,47-3,20	
Plaquetas basal	0,164	1,00	1,00-1,00	101
Hemoglobina basal	0,624	0,95	0,78-1,51	131
Leucocitos basal	0,704	1,00	1,00-1,00	118
DNA basal	0,781	1,00	0,99-1,00	128
C₃ basal	0,124	1,01	0,99-1,02	132
C ₄ basal	0,944	0,99	0,96-1,03	132

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses.
 Grupo C: CF 0.5g/15d 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses



En el análisis **multivariante** de regresión de riesgos proporcionales de Cox, es la creatinina basal la única que queda en el modelo final como factor pronóstico independiente relacionado con la respuesta a los 24 meses; se realice el análisis con 65 pacientes (incluyendo los IA, IC y plaquetas, tabla 22) o con 131 (excluyendo dichas variables por considerable reducción de la n analizada, tabla 23).

Tabla 22. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la remisión a los 24 meses evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante (n=131)

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
C ₃ basal	0,048	1,01	1,00- 1,03
Creatinina basal	0,001	1,33	1,12-1,57
Grupo de tratamiento	0,805		
A vs B	0,511	0,74	0,30-1,81
A vs C	0,966	0,97	0,25-3,77
A vs D	0,423	0,41	0,05-3,61

Grupo A:CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B:CF 0.75g/m² mensual 6 meses+ trimestral 6 meses. Grupo C:CF 0.5g/15d x 3 meses+ AZT/MMF. Grupo D:MMF 2-3g/d 24 meses

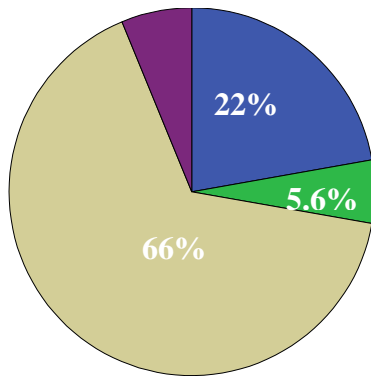
Tabla 23. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la remisión a los 24 meses evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante (n=65)

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Plaquetas basales	0,833	1,00	1,00-1,00
C ₃ basal	0,545	1,01	0,97- 1,04
Creatinina basal	0,039	2,16	1,04-4,49
Indice de Actividad	0,638	1,05	0,83-1,33
Indice de Cronicidad	0,100	1,86	0,88-3,91
Grupo de tratamiento	0,124		
A vs B	0,094	0,26	0,22-91,2
A vs C	0,325	4,52	0,58-48,0
A vs D	0,099	16,8	0,83-1,33

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses

1.5.3.- Remisión sostenida a final del seguimiento.

A fecha de finalización del estudio (junio 2010), 103 pacientes (72%) estaban en remisión, 95 (66%) de forma completa y 8 parcial (5.6%). Se perdieron de seguimiento el 6.3% de los pacientes (9/144) (tabla 24). De los 28 que no hubieron remitido a los 2 años del comienzo del tratamiento, 19 habían respondido al final del seguimiento y 9 no. De los 24 perdidos a los dos años, 5 continuaron perdidos al final del seguimiento del grupo, 9 habían respondido y 10 se mantuvieron sin responder.



	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No remisión	32	22,2 %	22,2 %
Remisión parcial	8	5,6 %	5,6 %
Remisión completa	95	66 %	66 %
Perdido	9	6,3 %	6,3 %
Total	144	100 %	100 %

En el análisis **univariante** de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la edad al diagnóstico ($p=0.012$), la creatinina ($p<0.001$), proteinuria ($p=0.030$) y C_3 ($p=0.18$) a los dos años (pero no basales) y el grupo de tratamiento ($p=0.014$) (tabla 25) mostraron relación con la respuesta sostenida al fin del seguimiento, por lo que se incluyeron en el posterior análisis multivariante.

Tabla 25. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la remisión al final del seguimiento evaluada mediante regresión **univariante** de Cox

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%	N
Edad	0,012	1,04	1,00-1,07	135
Sexo	0,81	1,12	0,42-3,00	135
Tipo de Nefritis	0,293			112
III vs IV	0,566	0,76	0,29-1,95	
III vs V	0,365	1,77	0,51-6,14	
V vs IV	0,120	0,43	0,15-1,25	
Indice de Cronicidad	0,28	1,27	0,82-1,98	82
Indice de Actividad	0,34	0,93	0,79-1,08	83
Creatinina basal	0,33	1,09	0,91-1,31	134
Creatinina 24meses	<0,001	3,45	2,05-5,79	116
Proteinuria basal	0,44	0,74	0,35-1,57	135
Proteinuria 24meses	0,030	1,08	1,00-1,16	116
Hipertensión arterial	0,93	1,03	0,48-2,19	131
Brote	0,56	1,24	0,59-2,58	133
Grupo de tratamiento	0,016			135
A vs B	0,14	2,08	0,78-5,54	
A vs C	0,01	6,58	1,54-28,1	
A vs D	0,003	10,9	2,28-52,1	
Grupo de tratamiento	0,014			135
AB vs C	0,030	3,97	1,14-13,8	
AB vs D	0,007	6,5	1,65-25,8	
Plaquetas 24m	0,37	1,00	1,00-1,00	89
Hemoglobina 24m	0,15	0,78	0,57-1,09	112
Leucocitos 24m	0,58	1,00	1,00-1,00	112
DNA 24m	0,58	1,00	0,99-1,00	109
C₃ 24m	0,18	0,98	0,97-1,00	116
C ₄ 24m	0,32	0,97	0,91-1,02	115

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 m + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m.



Finalmente, en el análisis **multivariante** de regresión de riesgos proporcionales de Cox, prevaleció la edad, la creatinina a los 24 meses y el tipo histológico de nefritis (tabla 26) como factores predictores relacionados con la respuesta sostenida al final del seguimiento. La NL clase III tuvo mejor pronóstico que la IV.

Tabla 26. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la remisión a fin del seguimiento evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante (n=100)

Variable Independiente	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Edad	0,031	1,06	1,00-1,11
Tipo de Nefritis	0,027		
III vs IV	0,032	0,22	0,05-0,87
III vs V	0,677	1,42	0,27-7,40
Creatinina 24meses	0,001	5,37	1,94-14,8
Grupo de tratamiento	0,220		
AB vs C	0,195	3,47	0,53-22,8
AB vs D	0,158	6,07	0,49-74,0
Hemoglobina 24m	0,146	0,79	0,58-1,08
Proteinuria 24m	0,850	1,01	0,91-1,11

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses

1.6.- Comorbilidades. Efectos secundarios.

1.6.1.- Infecciones:

De todos los procesos infecciosos presentados, la infección urinaria fue el más frecuente (22.7% de la muestra), seguida del zoster cutáneo (8,8%) y neumonía (4.4 %). Un paciente presentó tuberculosis laríngea, y otro peritonitis secundaria a pancreatitis aguda complicada. Otras infecciones fueron candidiasis orofaríngea o genital y herpes simple. Un 59.3% de la muestra no presentó ninguna infección clínica durante los primeros 24 meses del comienzo del tratamiento (tabla 27).

Un 30% de los pacientes a tiempo basal presentaron leucopenia (<4000 leucocitos totales), lo que volvió a ocurrir en un 25.4% a los 6 meses, un 15.3% a los 18 y un 21.8% a los 24.

La mayoría de las infecciones se resolvieron sin complicaciones, a excepción de dos pacientes que fallecieron por sepsis y fracaso multiorgánico (peritonitis y neumonía por CMV).



Tabla 27. Infecciones.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	no infeccion	80	55,2	59,3
	herpes zoster	12	8,3	8,8
	Neumonía	6	4,2	4,4
	Peritonitis	1	0,7	0,7
	infeccion urinaria	30	20,8	22,2
	TBC (laríngea)	1	,7	,7
	Otros	4	2,8	3,0
	Total	135	93,1	100,0
Perdidos	Sistema	10	6,9	
Total		144	100,0	

1.6.2.- Tumores:

De las 4 neoplasias malignas desarrolladas (2.9%), una ha sido de mama, una de endometrio, un Linfoma No Hodking y un carcinoma de colon que está actualmente en tratamiento por oncología. Ninguno ha causado muerte hasta el momento actual.

1.6.3.- Menopausia precoz:

De las 116 mujeres incluídas en el estudio, 19 (17%) comentaron abiertamente la presencia de amenorrea durante los siguientes 24 meses del comienzo de la terapia inmunosupresora. De 4 pacientes no se poseen datos, dos por fallecimiento antes de los 24 meses, 1 perdida de seguimiento y 1 hysterectomizada antes de comenzar el tratamiento.

1.6.4.- Alteraciones Óseas:

Las alteraciones óseas más graves descritas en la serie fueron la necrosis de cabeza de fémur (16 pacientes) y una fractura-aplastamiento vertebral, todas diagnosticadas clínicamente y precisando todos ellos reemplazamiento protésico. De las asintomáticas, en 8 se objetivó osteoporosis en la densitometría (tan sólo solicitada en 22, sin criterio clínico de indicación unánime) (tabla 28).



Tabla 28. Complicaciones óseas.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ninguna descrita	112	77,8 %	81,8 %
NOA cadera	16	11,1 %	11,7 %
fx-aplastamiento vertebral	1	0,7 %	0,7 %
Otras (Osteopenia, Oporosis)	8	5,5 %	5,8 %
Total	137	95,1 %	100 %
Perdidos	7	4,9 %	
Total	144	100 %	

1.7. Recidivas:

Se obtuvieron datos de 115 pacientes que hubieron remitido a lo largo del seguimiento. Cuarenta y cinco pacientes (39%) presentaron recidiva renal vs 70 (61%) que no (tabla 29). Veintiocho presentaron un solo brote (dos episodios) durante el tiempo de seguimiento, nueve pacientes presentaron 2 brotes, seis pacientes 3 brotes, un paciente 5 brotes y otro paciente 7 brotes, haciendo un total de 120 episodios entre los pacientes que recidivaron y 219 en el total de la serie. De los 45 pacientes que recidivaron, 42 (93%) eran mujeres. Entre los hombres, uno presentó 1 brote, otro 2 y otro 3.

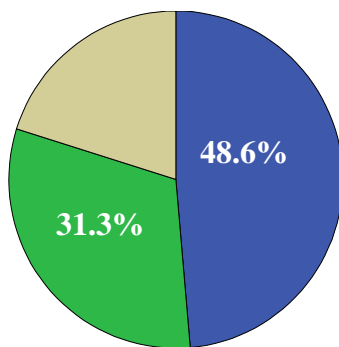


Tabla 29. Recidivas. Estadístico descriptivo.

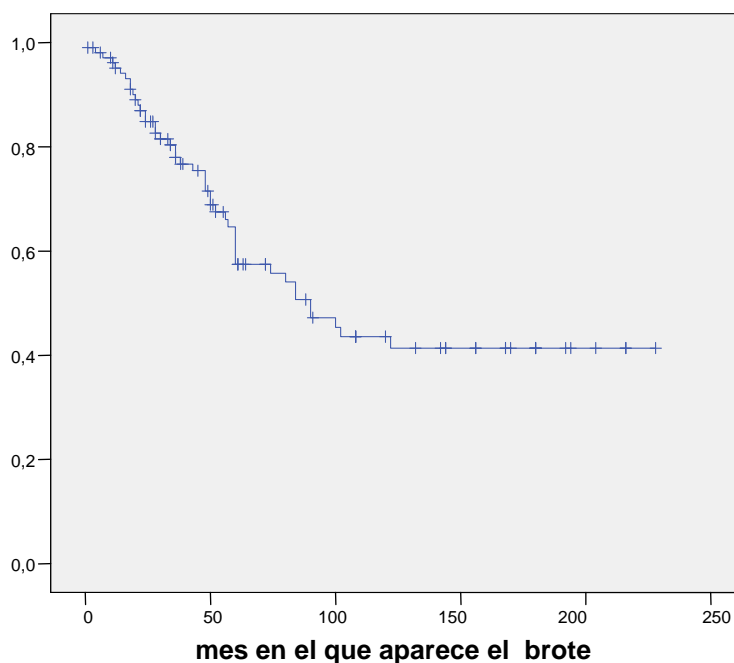
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Nobrote	70	48,6 %	60,9 %
si brote	45	31,3 %	39,1 %
Total	115	79,9 %	100 %
Perdidos	29	20,1 %	
Total	144	100 %	

La forma de presentación del primer brote fue: nefrótico en 30 casos (66.6%) y nefrítico en 9 (20%). En 6 no se pudo averiguar forma de presentación.

En el análisis de **supervivencia Kaplan Meier**, de un total de 105 casos analizados, 45 (42.85) presentaron recidiva renal vs 60 pacientes (57.14%) libres



de evento. El tiempo medio sin brote de la muestra global es de 124 meses \pm 10.48 (IC 95% 104-145) (figura 21).



mes	60	120	180
n	47	21	7

Figura 21. Recidiva renal. Kaplan Meier.

Se realizó un análisis **univariante** de regresión de riesgos proporcionales de Cox (tabla 30), en el que emergen el sexo ($p=0.031$), la proteinuria basal ($p=0.016$), el IA ($p=0.16$) y el grupo de tratamiento en sus diferentes análisis (ver tabla 30) como posibles predictoras de brote renal. Se decidió unir los grupos A y B dada la semejanza que asoman las cifras entre ellos ($p=0,450$) y también se obtuvo significación estadística ($p=0.019$). Al tomar de referencia el grupo D, no se obtuvo diferencia en la posibilidad de recidiva frente al grupo AB ($p=0.131$), y tampoco frente al C ($p=0.493$). Realizamos un análisis de subgrupos escindiendo al grupo C según hubieran recibido AZT o MMF tras los 3 meses de CF. La diferencia observada entre el grupo C total y el grupo A se debió al grupo que recibió AZT ($p=0.018$) y no al que recibió MMF ($p=0.062$).



Tabla 30. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la recidiva renal evaluada mediante análisis de regresión de Cox univariante

	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%	N
Edad	0,74	0,99	0,96-1,02	105
Sexo	0,031	0,27	0,85-0,88	105
Creatinina basal	0,213	0,80	0,57-1,13	104
Proteinuria basal	0,016	0,47	0,25-0,87	103
Hemoglobina basal	0,94	0,99	0,85-1,15	101
Leucos basal	0,25	1,00	1,00-1,00	92
Plaquetas basal	0,52	1,00	1,00-1,00	77
AntiDNA	0,47	1,00	1,00-1,00	100
C ₃ /C ₄	0,65/0,28	0,99/0,97	0,98-1,01/0,92-1,02	102
Grupo A/B/C/D (referencia A)	0,039	-	-	129
A vs B	0,450	1,30	0,65-2,59	
A vs C	0,007	3,73	1,44-9,66	
A vs D	0,095	2,49	0,85-7,32	
Grupo AB/C/D (referencia AB)	0,019	-	-	129
AB vs C	0,008	3,22	1,36-7,63	
AB vs D	0,131	2,56	0,79-5,83	
Grupo AB/C/D (referencia D)	0,019	-	-	129
D vs AB	0,131	0,46	0,27-1,25	
D vs C	0,493	2,49	0,47-4,73	
Grupo de tratamiento A/B/C/D escindiendo C en AZT/MMF (referencia A)	0,077	-	-	129
A vs B	0,455	1,30	0,65-2,60	
A vs C (AZT)	0,018	3,90	1,25-12,10	
A vs C (MMF)	0,062	3,50	0,94-13,13	
A vs D	0,097	2,49	0,89-7,31	
Grupo de tratamiento A/B/C/D escindiendo C en AZT/MMF (referencia D)	0,077	-	-	129
D vs A	0,097	0,40	0,13-1,18	
D vs B	0,219	0,52	0,18-1,47	
D vs C (AZT)	0,509	1,56	0,41-5,95	
D vs C (MMF)	0,640	1,41	0,33-5,94	
Indice de Actividad	0,16	0,93	0,84-1,03	99
Indice de Cronicidad	0,84	0,96	0,70-1,33	99
Hipertensión arterial	0,74	0,90	0,46-1,64	100
Infecciones	0,086	1,68	0,92-3,03	105

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses

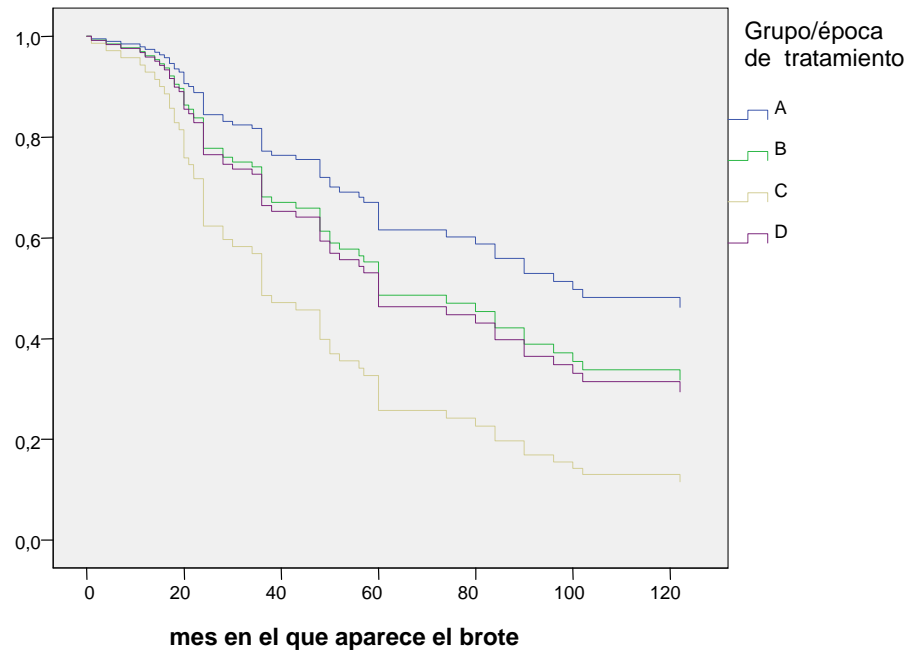


Figura 22. Recidivas por grupo A,B,C,D. Regresión Cox

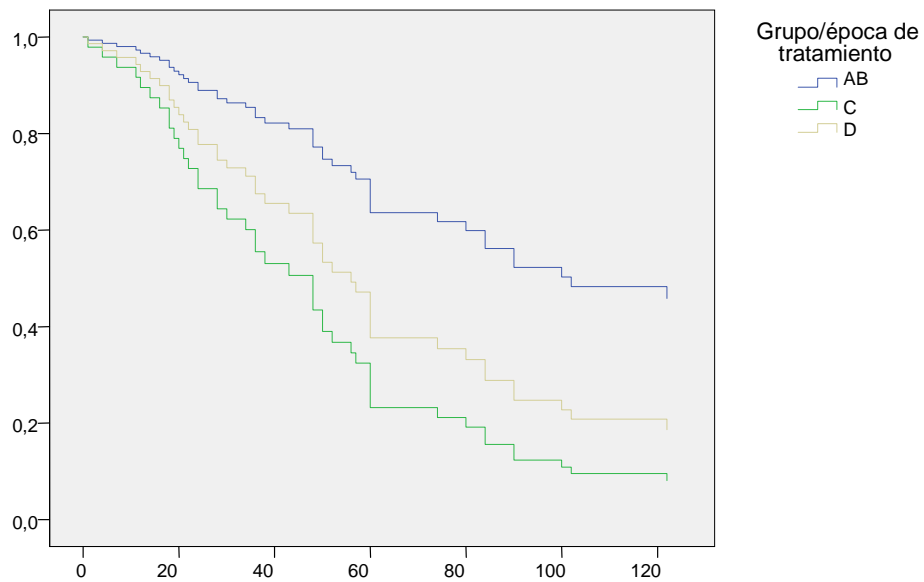


Figura 23. Recidiva por grupo AB,C,D. Regresión Cox



En el análisis **multivariante** de regresión de riesgos proporcionales Cox, el género, la proteinuria basal y la infección ($p=0.18$) pierden significación. La variable grupo de tratamiento en sus dos dimensiones indica que el grupo C presentó más riesgo de recaer que el A ($p=0.020$). Al escindir al grupo C en los pacientes que recibieron AZT o MMF, parece ser la AZT la responsable de la diferencia en recaídas con respecto al grupo A. Es decir, recibir AZT (y no así MMF) presenta mayor probabilidad de recaer que recibir CF 0.75g/m² trimestral. Parece que la amenaza de brote entre los grupos A,B y D no difiere (tablas 31 y 32).

Tabla 31. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la recaída renal evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante (grupo A/B/C/D)

	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Sexo	0,101	0,55	0,24-1,23
Proteinuria b	0,210	0,95	0,87-1,03
Grupo A/B/C/D	0,142	-	-
A vs B	0,236	1,45	0,78-2,72
A vs C	0,020	2,66	1,15-6,10
A vs D	0,487	1,45	0,50-4,16
Grupo A/B/C/D	0,140		
A vs B	0,722	1,14	0,50-2,34
A vs C (AZT)	0,043	3,25	1,04-10,22
A vs C (MMF)	0,069	3,42	0,91-12,89
A vs D	0,274	1,85	0,61-5,61

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 m. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 m. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m.

Tabla 32. Estimaciones de la fuerza de asociación de las variables predictoras sociodemográficas y clínicas y la recaída renal evaluada mediante análisis de regresión de Cox multivariante (grupo AB/C/D)

	Significación (p)	Fuerza de asociación (HR)	IC 95%
Sexo	0,080	0,34	0,10-1,13
Proteinuria b	0,191	0,93	0,84-1,03
Grupo AB/C/D	0,033	-	-
AB vs C	0,020	3,08	1,30-7,27
AB vs D	0,300	1,70	0,62-4,70

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 m. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 m + AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses.

Entre los que presentaron recaída renal, 6 pacientes (13.3%) no tomaban ningún fármaco inmunosupresor en el momento del brote, 16 (35.5%) tomaban distintas dosis de esteroides vía oral, 4 (8.8%) estaban bajo tratamiento con MMF



y la misma cantidad con AZT, 1 paciente (2.2%) con CF y otro tanto con MTX. No disponemos datos de 13 pacientes.

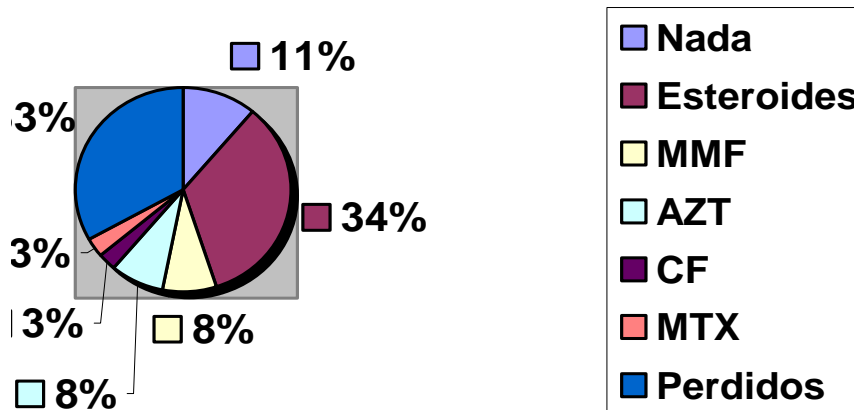


Figura 24. Tratamiento concomitante en el momento del brote.

El **tratamiento** de las 90 recidivas de las que se obtuvieron datos fue: esteroides en monoterapia en 6 episodios, Ciclofosfamida iv en 57, MMF en 15, Rituximab en 8, Ciclosporina en 2, Inmunoglobulina iv en 1, y multiterapia (MMF+Rituximab) en otro. De los 57 con CF, 8 recibieron la pauta A, 33 la B y 16 la C.

Se analizaron los episodios de los pacientes que recibieron CF y MMF (n=72). En la tabla 33 se detallan las características basales de la muestra en el momento de los brotes.

Tabla 33. Características basales de los brotes analizados

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Creatinina basal	71	0,50	9	1,49	1,26
Proteinuria de 24h	72	0,16	10	4,55	3,446
Edad al diagnóstico	78	14	72	34,59	10,63
C ₃	71	4	124	55,67	19,55
C ₄	71	1	40	10,68	6,91
Hemoglobina	67	7	14	10,93	1,43
Leucocitos	60	1100	24000	6110	3990
Plaquetas	58	30800	410000	190892	89393
DNA	68	0	640	137	153

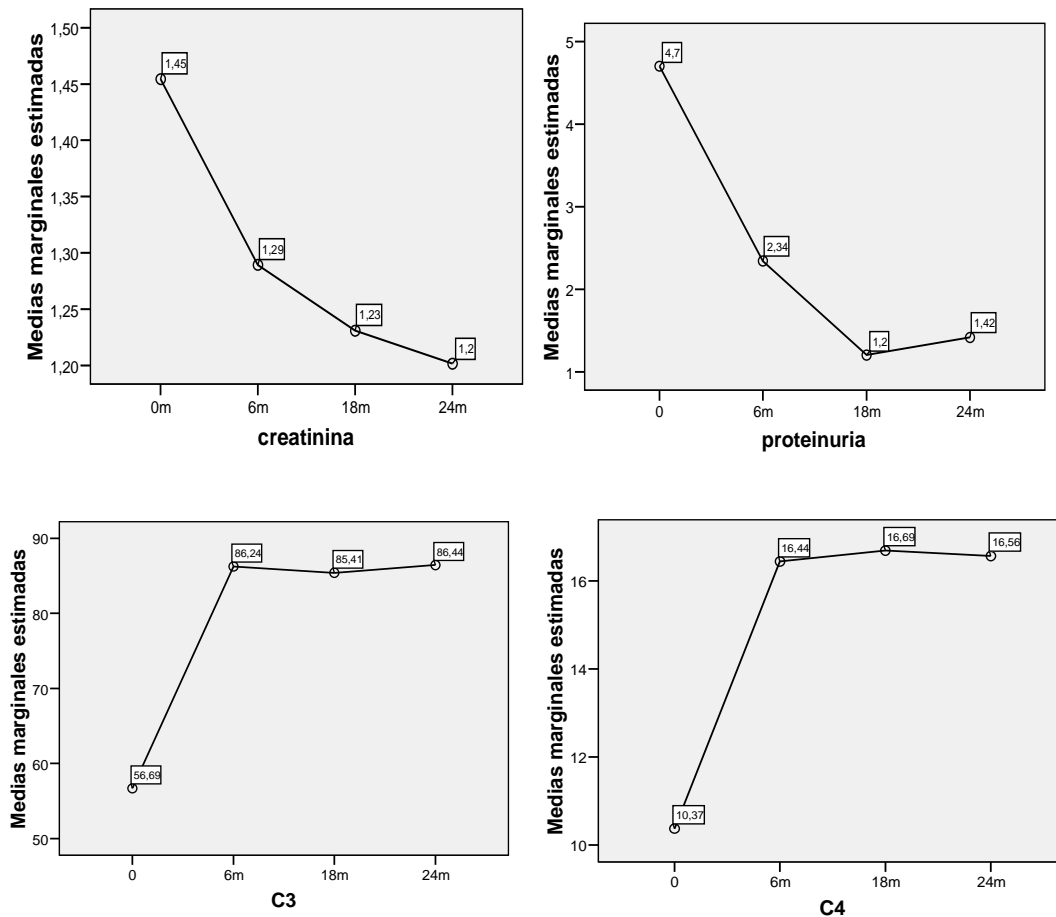
A los 6 y 24 meses, 39 (55%) y 44 (80%) casos habían alcanzado respuesta (tabla 34), sin significación por Chi² según fuera el brote nefrótico o nefrítico (p=0.63 y p=0.51 a los 6 y 24 meses, respectivamente).



Tabla 34. Respuesta de los brotes.

	6 meses (n=71)	24 meses (n=55)
No respuesta	32 (45%)	11 (20%)
Respuesta parcial	37 (52%)	43 (78%)
Respuesta completa	2 (3%)	1 (2%)

Incluidas en la definición de respuesta, las cifras de creatinina y proteinuria descienden significativamente en los primeros 24 meses ($0 < 0.0001$ para ambas). El complemento mejora de forma abrupta los primeros 6 meses para estabilizarse posteriormente ($p < 0.0001$).



Figuras 25-29. Medidas repetidas

Realizamos análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia renal. La creatinina a los 24 meses y la proteinuria basal tomaron significación pronóstica en el uni y multivariante ($p = 0.0225$, HR 1.25, IC 95% 1.03-1.52 y $p = 0.007$, HR 9.96, IC 95% 1.89-52.4, respectivamente). En cuanto



a la remisión a los 24 meses, la edad ($p=0.050$, HR 1.26, IC 95% 1.00-1.26) y el C₃ basal resultaron factores predictores ($p=0.56$, HR 0.95, IC 95% 0.90-1.00). La creatinina quedó en el límite ($p=0.067$).

1.8. Rebiopsias:

Se realizaron un total de 14 rebiopsias en 12 pacientes, en un tiempo medio desde la primera biopsia de 70.81 meses (mínimo 25-máximo 242). Las indicaciones de las mismas fueron: no respuesta o respuesta parcial en 7 casos, sospecha de recidiva renal en cinco y deterioro de función renal de etiología dudosa en dos. Seis evolucionaron a formas menos activas, fundamentalmente de IV a II/III; dos a formas más activas (III a IV), dos a formas más crónicas (IV a VI) y 4 de tipo proliferativo (III/IV) a membranoso (V). La media del IA del conjunto de los pacientes rebiopsiados fue de 2.57 (mínimo 1-máximo 9), siendo la basal de 10.64 (5-15), $p=0.001$. El IC medio del mismo conjunto asciende de 1.42 (0-3) a 2.78 (0-6), $p=0.005$.

2. ANÁLISIS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

2.1. Demográficos. Presentación Clínica.

Las características basales de los distintos grupos de tratamiento están plasmadas en las tabla 35 y 36.

El grupo A cuenta con 36 pacientes (25% de la muestra total), el grupo B con 61 (42.4%), el C con 21 (14.6%) y el grupo D con 26 (18%).

La distribución por **género** fue similar en los cuatro grupos, pero los pacientes de los grupos C y D tenían más **edad** al diagnóstico de la NL ($p=0,046$) (tabla 36). En el grupo A, tratado con pauta larga de CFiv, el perfil de **afectación renal** incluía mayoritariamente pacientes con nefritis lúpica tipo proliferativo; en cambio, los tratados en años posteriores presentaban mayor porcentaje de componente membranoso (tabla 37). En los Índices de Actividad, el grupo B mostró valores significativamente límites e inferiores respecto a los cuantificados para el resto de



los grupos ($p=0.054$). No se encontraron diferencias significativas intergrupos respecto al IC siendo bajo en los cuatro grupos (cerca a 1).

Tabla 35. Características basales sociodemográficas y clínicas por grupos de tratamiento

GRUPO DE TRATAMIENTO	Parámetro	edad al diagnóstico	Sexo (%H)	IA	IC	creatinina basal	proteinuria de 24h	HTA	IECAS	dosis de CFM acumulada
grupo A	Media	28,4	19%	10,7	1,1	2,08	6,11	74%	28%	14602,41
	N	36	36	23	23	35	35	34	36	36
	Desv. típ.	9,8		3,6	1,2	1,68	4,00			9435,04
	IC (95%)	28,6 -32,3		8,3-9,8	0,7-1,2	1,19-1,57	4,15-5,31			6630-9122
	Mínimo	11	Mujer	2	0	,50	0,10	ausente	"no"	1200
	Máximo	55	Hombre	18	4	9,70	16	presente	"si"	31200
grupo B	Media	28,9	21%	8,4	0,9	1,26	4,52	48%	39%	8940,16
	N	60	61	45	44	61	60	56	61	61
	Desv. típ.	10,5		3,2	1	0,82	3,41			4559,22
	Mínimo	14	Mujer	0	0	,48	0	ausente	"no"	1000
	Máximo	59	Hombre	16	4	3,60	13,50	presente	"si"	26400
grupo C	Media	32,6	19%	8,7	1	1,10	4,50	57%	62%	2940,47
	N	21	21	11	11	21	21	21	21	21
	Desv. típ.	12,9		3,4	1,2	0,96	2,94			954,93
	Mínimo	17	Mujer	2	0	0,60	0,78	ausente	"no"	500
	Máximo	68	Hombre	12	3	5,10	10,30	presente	"si"	6000
grupo D	Media	35,3	15%	8	0	0,93	3,53	42%	77%	0,00
	N	26	26	10	10	26	26	24	26	26
	Desv. típ.	12,7		3,9	0,7	0,45	2,92			0
	Mínimo	12	Mujer	3	0	0,40	0,50	ausente	"no"	0
	Máximo	68	Hombre	13	2	2,30	10	presente	"si"	0
Total	Media	30,5	19%	9	0,9	1,38	4,73	51%	0,47	7876,99
	N	143	144	89	88	143	142	135	144	144
	Desv. típ.	11,3		3,5	1,1	1,14	3,50			7564,18
	Mínimo	11	Mujer	0	0	0,40	0,00	ausente	"no"	,00
	Máximo	68	Hombre	18	4	9,70	16,00	presente	"si"	31200,00

IA: Índice de Actividad en la biopsia. IC: Índice de Crónica en la biopsia. Grupo A: CF 1 gr mensual 24 meses (1985-1991). Grupo B: CF 6 mensuales + 6 trimestral (1992-1999). Grupo C: CF quincenal + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF (2006-2010). Estadísticos ANOVA (cuantitativas) y

En valores de función renal, los pacientes del grupo A partían de creatinina más elevada (2.08 ± 1.68) con respecto al resto de los grupos (B 0.82 ± 0.48 , C 1.10 ± 0.96 , D 0.93 ± 0.45), $p < 0.001$. La proteinuria también fue mayor en el grupo A (6.11 ± 4) que en resto (B 4.5 ± 3.4 , C 4.5 ± 2.9 , D 4.7 ± 3.5), $p = 0.003$.



La presencia de hipertensión arterial fue más frecuente en pacientes del grupo A (74,2%) que en los grupos B, C y D (48, 57 y 42 % de los casos respectivamente), pero queda en el límite de la significación estadística en el análisis de intergrupos ($p=0.057$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes tratados con IECAs o ARA II sí alcanzó significación, siendo mayor en los más recientemente tratados (28% A, 39% B, 62% C, 77% D), $p=0.001$.

La diferencia en la cantidad total de CFiv administrada fue importante con un nivel elevado de significación ($p<0.001$), de forma que el grupo B recibió aproximadamente poco más de la mitad (8.9 ± 4.5 g) y el grupo C (3 ± 0.9 g) la quinta parte que el grupo A (15.1 ± 9 g). Ningún paciente del grupo D precisó cambio de terapia, por lo que ninguno recibió CF.

Tabla 36. Tabla comparativa entre grupos de tratamiento

	F Snedecor/ χ^2	Significación (p)
Edad al diagnóstico con la biopsia	2,731	,046
Sexo	0,411	,940
Tipo de nefritis	31,961	,001
Índice de actividad	2,655	,054
Índice de cronicidad	,489	,691
Creatinina basal	7,123	,001
Proteinuria 24h basal	3,080	,030
Hipertensión arterial	7,514	,057
IECAS	18,001	,001
dosis de CFM acumulada	40,443	,001

Valor F de Snedecor en las variables cuantitativas y χ^2 en las cualitativas

Tabla 37. Comparación por tipo de nefritis (OMS).

Grupo de tratamiento	Tipo de Nefritis		Total
	Proliferativa	Membranosa	
A	35 (97,2%)	1 (2,8%)	36 (100,0%)
B	48 (87,5%)	8 (14,3%)	56 (100%)
C	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)
D	9 (39,1%)	14 (60,9%)	23 (100%)
Total	104 (77,6%)	30 (22,4%)	134 (100%)

χ^2 31,96, $p<0.001$. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 m. Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 m+ trimestral 6 m. Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 m AZT/MMF. Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses.

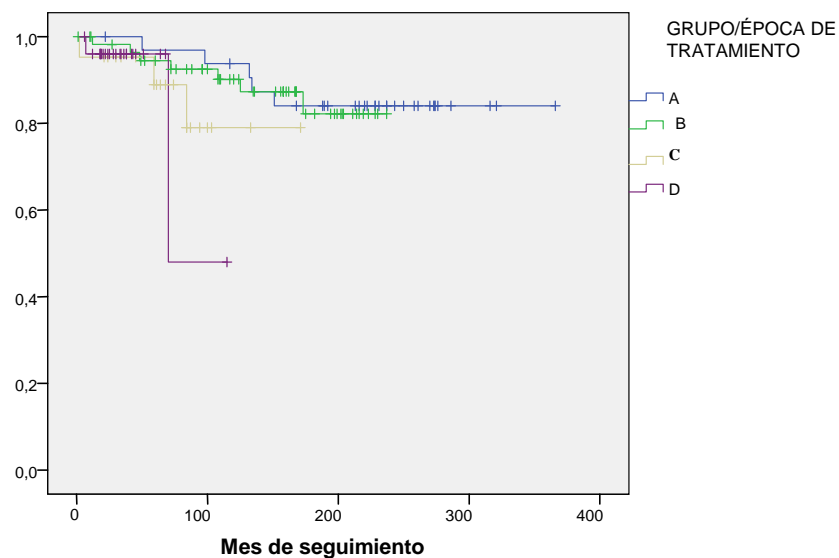


2.2. Análisis de Supervivencia de los Pacientes y Supervivencia Renal.

2.2.1. Análisis comparativo de la estimación de la Supervivencia de los pacientes mediante curvas de Kaplan Meier.

En el grupo A fallecieron 5/36 pacientes (14.3%), 8/61 (13.3%) en el grupo B, 3/21 (14.3%) en el grupo C y 2/26 (7.7%) en el grupo D.

El análisis de supervivencia a 5 y 10 años muestra un 97 y 94 % de pacientes vivos para Grupo A; 95 y 88 % en Grupo B, 89 y 80% en Grupo C, y 96 y 48% en grupo D (Figura 30). No hubo diferencias significativas entre grupos (Long-rank: χ^2 4.093, $p=0.252$).



n/mes	60	120	180	240
A	32	30	26	13
B	50	34	15	0
C	13	2	0	0
D	4	0	0	0

Figura 30. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier correspondientes a los cuatro grupos de tratamiento. La tabla inferior muestra los pacientes que permanecían en seguimiento en los distintos momentos del tiempo.

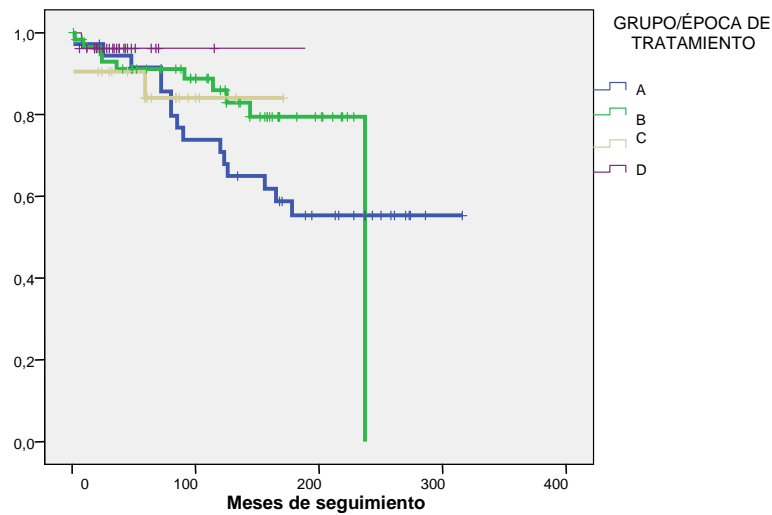
2.2.2. Análisis comparativo de la estimación de supervivencia renal mediante curvas de Kaplan Meier.

En el grupo A alcanzaron el evento "doblar creatinina sérica" 15/36 pacientes (41.7%), 10/60 (16.7%) en el grupo B, 3/21 (14.3%) en el grupo C y 1/26 (2.8%) en el grupo D.



El análisis de supervivencia a 5 y 10 años muestra un 92 y 97 % de pacientes sin insuficiencia renal para Grupo A (33 y 25 pacientes de 36), un 92 y 86 % en Grupo B (55 y 52 pacientes de 61), 84% en Grupo C (18 pacientes de 21 tanto a los 5 como a los 10 años) y 96% en grupo D (25 pacientes de 26 a los 5 años) (Figura 31).

La probabilidad de mantener las concentraciones de creatinina sérica en rango normal o inferior al doble de la basal, fue similar en los cuatro grupos (Long-rank test: χ^2 : 2.951, $p=0.399$).



n/mes	12	60	120	180	240
A	35	31	25	17	9
B	55	46	30	10	0
C	19	11	2	0	0
D	23	4	0	0	0

Figura 31. Kaplan Meier Supervivencia renal.

La siguiente tabla (38) refleja, a modo descriptivo, el porcentaje de pacientes que evolucionaron hacia insuficiencia renal crónica terminal precisando tratamiento renal sustitutivo. La comparación entre grupos sería inadecuada por diferente tiempo de seguimiento para cada uno. Dieciseis de cientodiecinueve pacientes (un 13.5%, retirados los incluidos en TRS o perdidos de seguimiento) presentaban proteinuria >1g/24h al cierre del estudio.



Tabla 38. Situación clínica renal de todos los pacientes tratados al cierre del estudio

GRUPO TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA RENAL AL FINAL DE SEGUIMIENTO					
	NO IR	IRC 2-3	IRC 4	DIÁLISIS-TRASPLANTE	PERDIDO	TOTAL
A	19 (52.8%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	10 (27.8%)	3 (8.3%)	36 (100%)
B	46 (75.4%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	5 (8.2%)	5 (8.2%)	61 (100%)
C	18 (86.7%)	2 (9.5%)	0	1 (4.8%)	0	21 (100%)
D	24 (92.3%)	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	26 (100%)
TOTAL	107(74.3%)	10 /6.9%)	2 (1.4%)	16 (11.1%)	9 (6.3%)	144 (100%)

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-1991). Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-1999). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m (2006-2010).

2.3. Análisis comparativo entre grupos de la evolución de las determinaciones analíticas renales e inmunológicas en los primeros dos años de tratamiento.

2.3.1. Medidas de función renal.

En la tabla 39 se exponen las cifras de todas las medidas repetidas a tiempo 0,6,18 y 24 meses.

El descenso de la creatinina en sangre y la proteinuria se produjo ya en los primeros seis meses de tratamiento, especialmente en el grupo A, estabilizándose posteriormente.

El grupo A partía de concentraciones mayores de **creatinina** al comienzo del estudio, alcanzando niveles similares al resto de los grupos a su finalización. Existe, pues, interacción en los niveles de creatinina según el momento del análisis que consideremos y en función de los grupos de tratamiento (p=0,009). Con respecto a éstos últimos, la diferencia se encuentra entre los niveles basales del grupo A y el resto de los grupos, no en el resto de las medidas, que se muestran similares (figura 32).

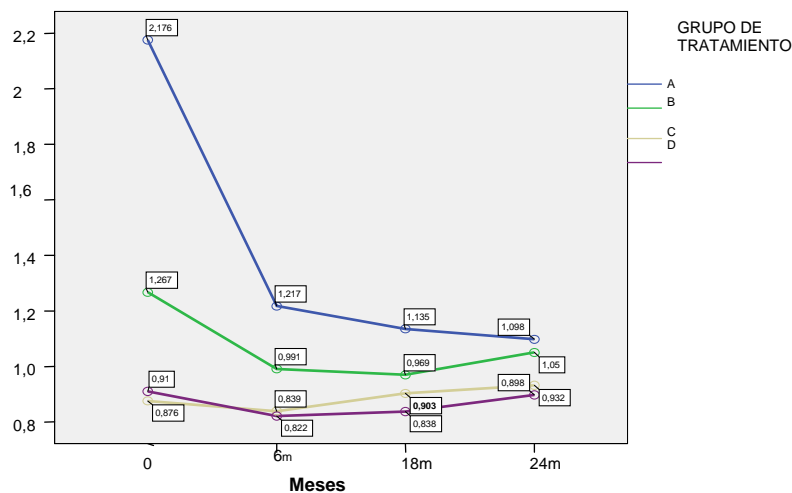


Figura 32. Creatinina. Medidas repetidas por grupos ABCD.

En términos de **proteinuria**, los tres grupos de tratamiento partieron y finalizaron con cifras similares, observándose un descenso significativo a lo largo de los 24 meses, también más acusado en los 6 primeros (figura 33). Existe diferencia significativa entre los distintos tiempos de evaluación (basal, 6m, 18m, 24m, $p < 0.001$), pero no entre los distintos grupos de tratamiento ($p = 0.328$).

Los pacientes tratados con IECA/ARA 2 presentaron mayor proteinuria basal (5.13, SE 0.47, 4.20-6.07 vs 4.02, SE 0.49, 3.04-4.99) y mayor descenso de la misma durante el seguimiento, pero ninguna de las dos estimaciones obtuvo significación estadística ($p = 0.070$ y $p = 0.097$, respectivamente) (figura 34)

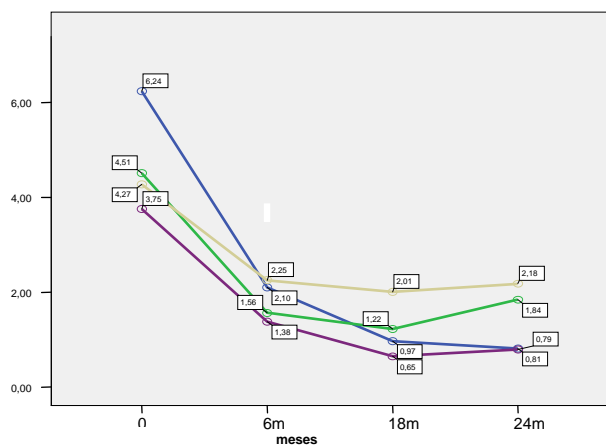


Figura 33. Proteinuria. Medidas repetidas/ABCD.

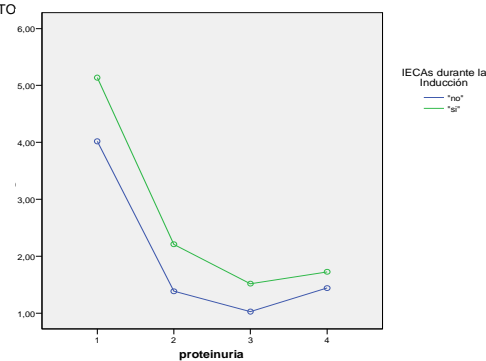


Figura 34. Proteinuria/IECA



El sedimento cambió de activo a inactivo con el paso del tiempo en el global de los pacientes tratados y en el análisis por grupos ($p < 0.001$) sin diferencias entre estos ($p = 0.321$).

2.3.2. Medidas de actividad lúpica.

No hubo diferencias entre grupos en cuanto a los parámetros de actividad lúpica considerados ($C_3, C_4, \text{antiDNA}$) ni al inicio ni durante el seguimiento (figuras 35-37)

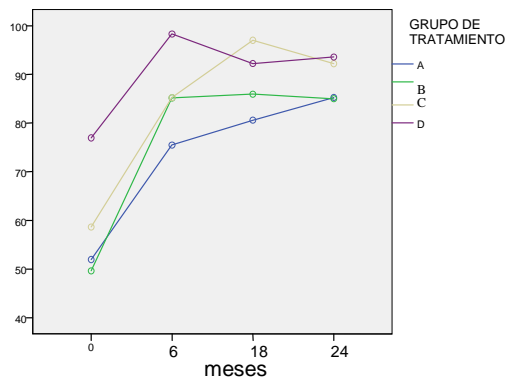


Figura 35. Medidas repetidas C_3 /ABCD

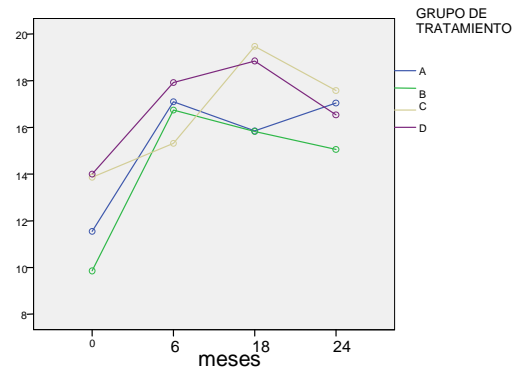


Figura 36. Medidas repetidas C_4 /ABCD

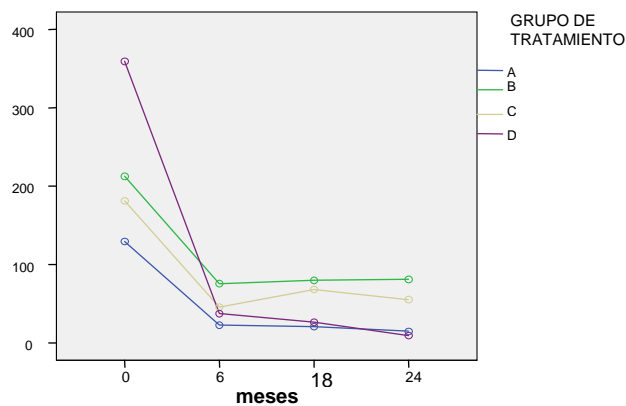


Figura 37. Medidas repetidas DNA-ABCD



Tabla 39. Evolución de las determinaciones analíticas renales e inmunológicas en los primeros dos años del tratamiento.

	Cr _s (mg/dl) ⊗ ⊛ * #	Proteinuria g/dia ⊗ * #	C ₃ (mg/dl) ⊗ #	C ₄ (mg/dl) *	1/ anti-DNA ⊗ ϕ
Grupo A ₆	2,17±1,86	6,23 ± 3,67	51,95 ± 21,9	11,55 ± 5,28	129,3 ± 125
Grupo B ₆	1,26±0,84	4,50 ± 3,59	49,62 ± 22,8	9,85 ± 7,96	212,52 ± 241
Grupo C ₆	0,87±0,19	4,27 ± 2,76	58,63 ± 25,4	13,87 ± 25,1	181,4 ± 207
Grupo D ₆	0,91±0,43	3,75 ± 3,20	76,93 ± 26,7	14,00 ± 9,9	359,23±105
Grupo D ₆	1,37±1,18	4,78±3,50	55,58 ± 24,8	11,51 ± 12,9	213,6 ± 442
Grupo A ₆	1,21 ± 0,65	2,10 ± 2,23	75,4 ± 20,2	17,1 ± 8,27	22,6 ± 23,7
Grupo B ₆	0,99 ± 0,67	1,56 ± 1,95	85,15 ± 27,7	16,75 ± 9,72	75,4 ± 125,6
Grupo C ₆	0,84 ± 0,17	2,25 ± 2,21	82,21 ± 20,49	15,32 ± 6,98	45,6 ± 91,6
Grupo D ₆	0,82 ± 0,22	1,37 ± 2,67	98,29 ± 30,52	17,92±8,18	37,3 ± 88,19
Grupo D ₆	0,99 ± 0,58	1,78 ± 2,18	84,97 ± 26,01	16,7 ± 8,71	54,7 ± 103,3
Grupo A ₁₈	1,13 ± 0,77	0,96 ± 1,21	80,57 ± 18,7	15,85 ± 5,5	20,66 ± 31,7
Grupo B ₁₈	0,96 ± 0,69	1,22 ± 1,76	85,94 ± 26,7	15,83 ± 13,0	79,70 ± 107
Grupo C ₁₈	0,90 ± 0,41	2,00 ± 1,94	97 ± 45,3	19,5 ± 20	68,16 ± 125
Grupo C ₁₈	0,83 ± 0,35	0,64 ± 2,16	92,21 ± 24,5	18,85 ± 8,9	26,38 ± 68,8
Grupo D ₁₈	0,97 ± 0,64	1,20 ± 1,77	87,7 ± 29,6	16,95 ± 13,0	59,40 ± 99,7
Grupo A ₂₄	1,09 ± 0,67	0,81 ± 1,32	85,24 ± 29,3	17,05 ± 12,2	14,66 ± 22,9
Grupo B ₂₄	1,05 ± 0,71	1,84 ± 3,48	84,9 ± 25,6	15,06 ± 9,3	80,90 ± 117
Grupo B ₂₄	0,93 ± 0,38	2,17 ± 3,13	92,21 ± 26,0	17,58 ± 8,5	55,16 ± 104
Grupo C ₂₄	0,89 ± 0,21	0,79 ± 2,41	93,37 ± 16,2	16,54 ± 8,2	9,28 ± 22,13
Grupo D ₂₄	1,02 ± 0,60	1,48 ± 2,88	87,58 ± 25,3	10,14 ± 9,6	53,76 ± 98

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-1991). Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-1999). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses (2006-2010). Análisis estadístico mediante ANOVA de medidas repetidas al inicio y a los 6, 18 y 24 meses de seguimiento. La variable grupo de tratamiento se incluyó como factor intersujetos.

- ⊗ Significación en los contrastes intragrupos (p < 0,05).
- ⊛ Significación de los contrastes entre grupos (p < 0,05).
- * Interacción entre variable tiempo y grupo (p < 0,05)
- # Significación en el contraste intragrupo a priori polinomial cuadrático (p < 0,05)
- ϕ Significación en el contraste intragrupo a priori polinomial cúbico. (p < 0,05)

2.4. Análisis comparativo entre grupos de la valoración de la respuesta renal.

2.4.1. Respuesta al tratamiento de remisión a los 6 meses.

A los 6 meses, un 67% de la muestra había remitido, 39% de forma completa y 28% de forma parcial, sin diferencias entre grupos en ningún grado (tablas 40-41)

Tabla 40. Remisión 6 meses por Grupo/Época de tratamiento (NR/RC/RP)

Grupo	No remisión %	Remisión Parcial %	Remisión Completa %	Total (%)
A	31	41.4	27.6	29 (100%)
B	32.7	25.5	41.8	55 (100%)
C	45	25	30	20 (100%)
D	27	19	54	26 (100%)
Total (%)	43 (33.15)	36 (27.7%)	51 (39.2%)	130 (100%)

$\chi^2 = 6.93$, $p=0.33$. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-91). Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-99). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses (2006-2010).



Tabla 41. Remisión 6 meses por Grupo/Época de tratamiento (NR/R)

Grupo	No remisión %	Remisión %	Total (%)
A	31	69	29 (100%)
B	32.7	67.3	55 (100%)
C	45	55	20 (100%)
D	27	73	26 (100%)
Total (%)	43 (33.15)	36 (66.9%)	130 (100%)

$\chi^2 = 1.78$, $p = 0.61$. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-91). Grupo B: CF 0.75 g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-99). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses (2006-2010).

2.4.2. Respuesta al tratamiento de mantenimiento de remisión a los 24 meses.

A los 24 meses de la biopsia, había alcanzado la remisión 28/32 pacientes (87.5%) del grupo A, 36/51 (70.6%), 14/19 (73.7%) del grupo C y 14/17 (82.4%) del grupo D. No se observaron diferencias entre grupos (LR test: χ^2 3.31, $p = 0.34$) (tablas 42-43).

Tabla 42. Remisión 24 meses por Grupo/Época de tratamiento (NR/R)

Grupo	% No remisión	% Remisión	Total (%)
A	12.5	87.5	32 (100%)
B	30.8	69.2	51 (100%)
C	26.3	73.7	19 (100%)
D	17.6	82.4	17 (100%)
Total (%)	28 (23.3)	92 (76.7%)	120 (100%)

Grupo A:CF 0.75g/m² mensual durante 24 m (1985-91).Grupo B:CF 0.75g/m² mensual 6m+ trimestral 6 m (1992-99). Grupo C:CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses (2006-2010).

Tabla 43. Remisión 24 meses por Grupo/Época de tratamiento (NR/RP/RC)

Grupo	% No remisión	% Remisión Parcial	%Remisión Completa	Total (%)
A	12.5	15.6	71.9	32 (100%)
B	30.8	9.6	59.6	52 (100%)
C	26.3	36.8	36.8	19 (100%)
D	17.6	0	82.4	17 (100%)
Total (%)	28 (23.3%)	17 (14.2%)	75 (62.5%)	120 (100%)

Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-91). Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-99). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 m + AZT/MMF (2000-05). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 m (2006-10)

2.5. Comorbilidades. Efectos secundarios

Entre los principales efectos adversos acontecidos en este periodo de tratamiento, y de menor a mayor trascendencia, hay que destacar los gastrointestinales que padecieron, en mayor o menor intensidad, 7 pacientes de 26 que constituían el grupo D, siendo responsables de cambio de metabolito en el caso de micofenolato mofetil a ácido micofenólico en 4 pacientes. En los grupos A,



B y C la recogida de datos es escasa al respecto como ya se ha mencionado, al igual que la provocada por la infusión de CF.

Otros efectos adversos como alopecia fueron siempre transitorios y sin consecuencias.

A lo largo del seguimiento en los primeros 24 meses de tratamiento, hasta un 21% del grupo A, un 30% del grupo B, un 28% del grupo C y un 27% del grupo D experimentaron leucopenia, sin diferencias significativas entre grupos en ninguna de las mediciones (los grupos A,B y D presentaron su mayor índice de leucopenia en el momento cero, mientras que el grupo C fue a los 24 meses del tratamiento). Tampoco se detectaron diferencias entre grupos en cuanto a infecciones en estos primeros 24 meses (χ^2 3.86, $p=0,27$). Presentaron eventos infecciosos, la mayoría bacterianos, 13/33 pacientes (39.4%) del grupo A, 22/55 (40%) del grupo B, 12/20 (60%) del grupo C y el 8/25 (32%) del grupo D.

El número de mujeres con alteraciones menstruales persistentes tras el tratamiento que se calificaron de menopausia precoz fue de 10 (37 %) en el Grupo A; 9 (19.6 %) en el grupo B, y ninguna en los grupos C y D (χ^2 16,86, $p=0,001$).

De los cuatro (2.7%) pacientes que desarrollaron neoplasias malignas, dos (50%) fueron del grupo A y dos del B.

Las alteraciones óseas descritas en el grupo total se distribuyeron principalmente en los grupos A (25% de los pacientes) y B (26.3%). En el grupo C se describió un 5% de patología ósea. Y en el grupo D un 4%.

2.6. Recidivas:

De los 45 pacientes que presentaron recidiva renal, 14 (31%) fueron del grupo A, 16 (36%) del grupo B, 12 (27%) del grupo C, y 3 (6%) del grupo D. De los que presentaron más de 2 brotes, 5 pertenecían al grupo A, 7 al B, 2 al C y 1 al D. La media del tiempo libre sin brote para cada colectivo fue de 143.7 meses para el grupo A (error típico SE 15.8, rango 113-174, figura 38), 106 meses para el grupo B (SE 12, rango 83-130), 48 meses para el grupo C (SE 8.4, rango 30-63) y 47 para el grupo D (SE 6, rango 35-59), LR: χ^2 9.23, $p=0.026$. En el análisis



multivariante del grupo total con la variable brote considerada como dependiente, el grupo de tratamiento también emergió como factor predictor señalando al grupo C como el de mayor riesgo (ver apartado 1.7).

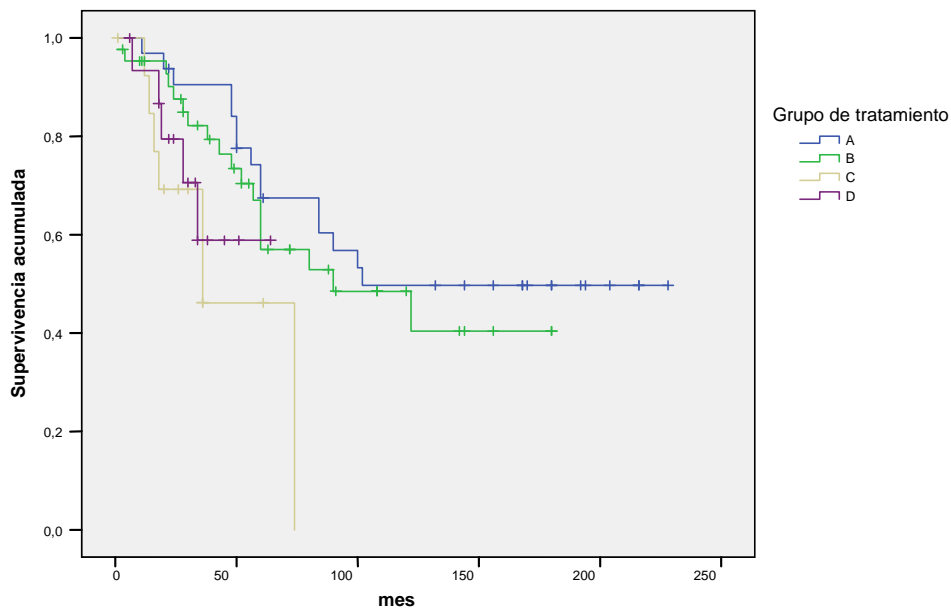


Figura 38. Kaplan Meier. Recidivas por grupo de tratamiento.

3.- ANÁLISIS POR ESPECIALIDAD MÉDICA:

Curiosamente, existen algunas diferencias entre los pacientes que acuden a los distintos servicios hospitalarios descritos en nuestra serie. Hemos nominado esta subclasificación según el paciente acudía ó ingresaba en primera instancia en Nefrología (n=76) o en Medicina Interna-Reumatología (n=68).

Durante los primeros años de inclusión, Nefrología aportó entre un 61 y 75% de la muestra, mientras que esto se invierte en los últimos 10 años a favor de Medicina Interna y Reumatología (tabla 44).



Tabla 44. Tabla contingencia Servicio Hospitalario por Grupo de tratamiento

GRUPO/EPOCA DE TRATAMIENTO	SERVICIO HOSPITALARIO		Total
	INTERNA-REUMA	NEFROLOGÍA	
A	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
B	24 (39,3%)	37 (60,7%)	61 (100%)
C	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21 (100%)
D	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26 (100%)
Total	68 (47,3%)	76 (52,8%)	144 (100%)

χ^2 24.6, $p < 0.0001$. Grupo A: CF 0.75g/m² mensual durante 24 meses (1985-1991). Grupo B: CF 0.75g/m² mensual 6 meses + trimestral 6 meses (1992-99). Grupo C: CF 0.5g quincenal 3 meses + AZT/MMF (2000-2005). Grupo D: MMF 2-3g/d 24 meses (2006-2010)

La edad en el momento de la biopsia fue de 32 ± 10.6 (rango 15-68) para Interna-Reumatología y 29 ± 11 (rango 11-68) para Nefrología ($p = 0.14$).

La forma de presentación de la NL difiere según el especialista al que le llega el primer episodio. El que más que le llega al nefrólogo es el tipo Proliferativo (III y IV), con una prevalencia de 90.5% con respecto al 9.5% de Membranosa (V). El mismo perfil diagnostican los internistas-reumatólogos, pero entre su serie, hay más NL membranosa (III-IV 61.7% vs V 38.3%), siendo significativas estas diferencias (χ^2 15,89, $P < 0.001$) (tabla 45).

Tabla 45. Tabla contingencia Servicio Hospitalario por Tipo de nefritis (OMS)

	Tipo de nefritis				Total
	Sin biopsia	Poliferativa (III-IV)	Membranosa (V)	Mixta (III/IV + V)	
Interna-Reumatología	7 (10,6%)	37 (55%)	15 (22,4%)	8 (12%)	67 (100%)
Nefrología	2 (2,5%)	67 (88%)	4 (5,5%)	3 (4%)	76 (100%)
Total	9 (6,3%)	104(72,7%)	19 (13,3%)	11 (7,7%)	143(100%)

χ^2 19.6, $p < 0.0001$

Además de por el tipo de nefritis, los paciente que llegaban a Nefrología presentaban más insuficiencia renal que los que procedían de Interna-Reumatología (χ^2 21.57, $p < 0.001$) (tabla 46).

Tabla 46. Tabla contingencia Servicio Hospitalario y Función renal basal

	No IR (Creat < 1.3)	Sí IR (Creat > 1.3)	Total
M.Interna-Reumatología	58 (86.6%)	9 (13.4%)	67 (100%)
Nefrología	38 (50%)	39 (50%)	76 (100%)
Total	96 (67.1%)	47 (32.9%)	143 (100%)

χ^2 21.57, $p < 0.001$



En cuanto a Proteinuria, el paciente nefrológico de primeras presentó proteinuria nefrótica con mayor frecuencia que el resto, aunque no alcanza significación (χ^2 3.26, $p < 0.071$) (tabla 47).

Tabla 47. Tabla contingencia Servicio Hospitalario y Proteinuria basal

	Proteinuria <3.5g/24h	Proteinuria \geq 3.5g/24h	Total
M. Interna-Reumatología	36 (52.9%)	32 (47.1%)	68 (100%)
Nefrología	28 (37.8%)	46 (62.2%)	74 (100%)
Total	64 (45.1%)	78 (54.9%)	142 (100%)

Estas diferencias en la forma de presentación no interfieren en los resultados finales de supervivencia renal (log rank: $\chi^2 = 0.007$, $p = 0.933$, figuras 39) ni del paciente (LR χ^2 1.58, $p = 0.209$, figura 40).

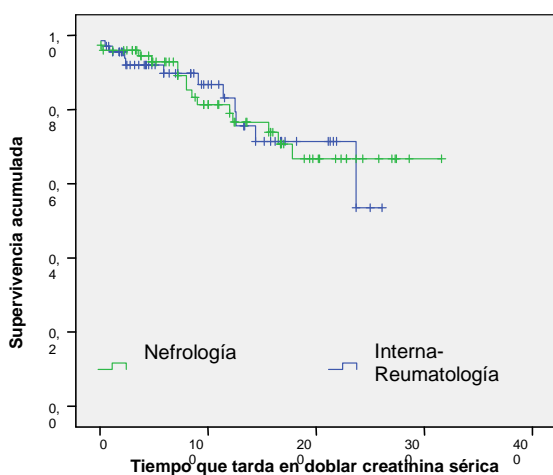


Figura 39. Supervivencia renal

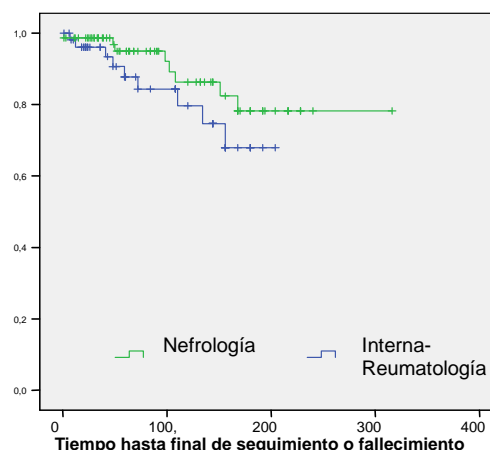


Figura 40. Supervivencia del paciente.

En cuanto a infecciones en general, a pesar de la diferente actitud en la profilaxis del pneumocystis, no hubo ninguna infección por dicho microorganismo y tampoco diferencia en cuanto a infecciones urinarias ($P = 0,098$).



DISCUSIÓN

"Acápite fundamental en la redacción del artículo científico".

"Momento en que se examinan e interpretan los resultados obtenidos con el marco conceptual de referencia, en el que se discute la coherencia y las contradicciones halladas, en el que se evalúan y califican las implicaciones logradas".

"Espacio donde se produce el vuelo teórico del investigador, de donde emergen los nuevos conocimientos y las hipótesis a verificar en nuevos estudios".

Visbal LA

El artículo científico

Rev. Cubana Endocrinol 1996





VI. DISCUSIÓN

La glomerulonefritis lúpica es la complicación más grave que puede presentarse en los pacientes lúpicos¹⁵⁻¹⁷, ya que conlleva un aumento adicional en la mortalidad que ya *per sé* supone el LES^{15,21-3}. Engloba a un conjunto heterogéneo de manifestaciones clínicopatológicas³¹⁻² que, junto con los diferentes criterios utilizados en diferentes estudios¹³⁴⁻⁵ y el componente que supone el paso del tiempo en la actitud terapéutica, hace difícil la predicción de su evolución.

Sí parece quedar claro la mejoría en la supervivencia global del paciente en los últimas décadas^{12, 16-21}. En dos estudios controlados por distintas décadas se refleja, según nos acercamos a la actualidad, una presentación más larvada de la NL (menor proteinuria basal $p=0.008$, menor insuficiencia renal $p=0.02$ y menor IC $p=0.01$)²⁶ y una mejor supervivencia renal (40% *vs* 0% IRCT)²⁶ y del paciente (81% *vs* 56% $p<0.001$)¹³⁷. Esto se atribuye, en parte, a un mejor conocimiento de la enfermedad en general y la nefropatía en particular⁵¹⁻⁶², pero, sobretodo, al avance en el tratamiento inmunosupresor, fundamental para estos pacientes. Todo ello conjuntamente ha supuesto un mejor manejo clínicoterapéutico del paciente afecto de nefritis lúpica.

Nuestro estudio incluye un gran número de pacientes con NL, valorados en un gran intervalo de tiempo (desde 1985 a 2010), en el que tanto la visión nefroprotectora como inmunosupresora ha variado considerablemente. Pese a ello, a la hora de la división en grupos, nos inclinamos por las diferentes pautas inmunosupresoras vigentes en cada intervalo de tiempo, aunque, para la interpretación de resultados, hemos tenido en cuenta ambos aspectos arriba citados.

La **edad** de presentación y el **género** de nuestro grupo coinciden con la mayoría de los estudios publicados^{4,26,44,67,137-40}.

El **debut** de la enfermedad renal se asemeja también a lo publicado hasta el momento: un 97% de la muestra presentó proteinuria⁴⁴, de la cual en rango nefrótico un 79% con una media de 4.73g/24h^{67,69,144}; sedimento activo en un



72%⁴⁴, e insuficiencia renal en un 33%^{4,18,67,69,71,92-4}. La media de creatinina fue de 1.38 mg/dl pese a que no se excluyó ningún paciente en función de la misma, a diferencia de otros estudios en los que sí se consideró como criterio excluyente^{91,111-2}. Aunque no se recogieron otros factores de riesgo cardiovascular, en nuestro estudio la hipertensión arterial se presentó en la mitad de los pacientes^{51,54}, menos que en otras series de la misma época⁶⁹.

La realización casi constante de **biopsia renal** en esta amplia serie coincide con la práctica habitual de los nefrólogos en España, al ser la lúpica la primera de las glomerulonefritis secundarias biopsiadas¹⁴. De este modo se puede acreditar objetivamente la severidad de la lesión renal y plantear con rigor el tratamiento inmunosupresor no exento de complicaciones. En este sentido, los **tipos de NL** que nos encontramos se distribuyeron de forma uniforme a la literatura (tabla 48)^{44,69,138-40}, con predominancia de la clase proliferativa difusa (55%), seguida de la proliferativa focal (17%) y la membranosa (13%). La nueva clasificación histopatológica que amplía las clases III,IV y V⁴⁰⁻³, podría facilitar interpretaciones futuras sobre respuestas terapéuticas o pronósticas, pero en el trabajo que nos concierne, hemos de interpretar estos datos con cuidado dado que no se revisaron retrospectivamente las muestras.

Tabla 48. Tipos histológicos de Nefritis Lúpica de las series más importantes.

Estudio	n	Tipo de NL (OMS) (%)				
		II	III	IV	V	VI
Martín-Gómez MA. Málaga. 1985-2010	144	1	17	55	13	0
Sisó A ⁴⁴ . Barcelona 1970-2006	190	17	24	38	15	2
Huong DL ¹³⁹ .París. 1980s-90s	180	22	22	27	20	1
Neuman K ¹³⁸ Los Angeles. 1980s	150	-	13	47	12	6
McLaughlin JR ¹⁴⁰ . Toronto1970-1984	123	-	16	26	6	3
Bono L ¹³⁷ .Londres. 1963-1986	110	21	25	37	17	0
Rivera F ⁶⁹ . Alicante 1993-1998	25	8	12	72	8	0
ELNT ⁷¹ .1996-2000	90	0	21	62	7	0
Austin HA ⁷⁰ Bethesda.1969-1981	107	6	7	56	15	0
Boumpas DT ⁸⁹ . 1981-86	65	0	8	87	5	0



Los bajos valores en los índices de cronicidad de nuestra serie se explican por ser todos pacientes recién diagnosticados y tratados en su primer brote, siendo posible que esta circunstancia haya influido positivamente en la buena respuesta al tratamiento del grupo global.

La **supervivencia del paciente**, como variable resultado principal, fue bastante satisfactoria en el global de la serie (92 y 80% a los 5 y 20 años, respectivamente). Así mismo, el análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los casos perdidos, arrojó parecidos resultados. Comparándonos con otras series, tanto los porcentajes de mortalidad como el número de muertes por paciente-año de seguimiento (12/1000 pacientes-año) nos sitúan dentro de las cifras descritas por otros autores. La etiología se mueve principal e igualmente entre la cardiovascular (55%) e infecciosa (17%)^{12, 44,123,137-8,140}. La edad media de fallecimiento, aunque joven (41 años) también es equiparable al resto de publicaciones⁴⁴ (tabla 49)

Tabla 49. Supervivencia y causa de fallecimiento de las series con NL más importantes

Estudio y época de tratamiento	n	Supervivencia del paciente (%)			Causa principal
		5 años	10 años	15 años	
Martín-Gómez MA Málaga 1985-2010	144	92	87	80	Cardiovascular, infecciosa
Sisó A ⁴⁴ . Barcelona 1970-2006	190	96	92	91	Infecciosa, IR, cardiovascular
Bono L ¹³⁷ . Londres. 1963-1986	110	84	72	62	Infecciosa, cardiovascular
Neuman K ¹³⁸ Los Angeles. 1980s	150	97	92	-	Cardiovascular, infecciosa
Moroni G ¹²³ . Milán. 1970s-90s	70	-	100	-	Cardiovascular infecciosa
Huong DL ¹³⁹ .París. 1980s-90s	180	95	89	76	-
Mok CC ²⁰ . Hong Kong. 1978-1998	212	89	83	71	-
Appel GB ¹⁸ . Nueva Cork. 1970s-80s	56	-	74	-	Infección, cardiovascular

IR: insuficiencia renal. NL:nefritis lúpica

En nuestro análisis multivariante, cada año de edad al diagnóstico aumenta un 5% la probabilidad del evento muerte, de la misma forma que la evolución a IRC (doblar la creatinina sérica) condiciona una probabilidad de 55% más con respecto a los que conservan la función renal, asunto ya observado por numerosos autores^{12, 16-7,19,25,140}. El padecimiento de infecciones no supera el cribado multivariante, al igual que en el grupo de Liang y cols¹⁴¹, pero en contra de la



lógica y de otros estudios^{12,140}, quizás por el tipo de análisis realizado con las mismas (no se separó entre infección grave o leve-moderada). Tampoco la presencia ni el grado de remisión influyó en nuestro test uni ni multivariante, al contrario que Korbet y col¹⁴²⁻³. En ello puede influir la diferencia en la definición propia de remisión (ver más abajo). La época de tratamiento, aunque no alcanzó significación estadística, sí que refleja una tendencia a una mejora en los resultados de supervivencia de los grupos actuales (C y D) con respecto a los anteriores en el tiempo (A y B), lo que puede reforzar lo comentado previamente, un mejor manejo de la enfermedad *per sé* y, quizás, del tratamiento inmunosupresor.

Se han descrito a lo largo de la historia de la NL múltiples **factores pronósticos para el desarrollo de IRC**^{15,44,91,125-8}. Aunque varían las variables resultado estudiadas en cada uno de ellos (doblar creatinina sérica^{15,44,118,121,123}, ó ERCA estadio 5^{26,119,137-9,142-4}), la mayoría coinciden en que la creatinina basal, los índices de actividad-cronicidad y la aparición y número de brotes, sobretodo nefríticos, son determinantes en la evolución de la nefropatía (tabla 50). En nuestra serie, los resultados en IRC (8%) e ERCA 5 (11%) al final del seguimiento son satisfactorios, superponibles^{126,140} e incluso mejores^{19,49,139} que los de otras series. Nuestra **supervivencia renal** a los 5 y 10 de 91 y 81%, respectivamente, también se asemeja a estas otras series que concurren en la misma época de tratamiento^{121,123} (tabla 50). No se ha incluido en la tabla comparativa aquellos estudios con menos de 5 años de seguimiento.

Los **factores predictores de IRC** encontrados en nuestra muestra en un primer tiempo, con el análisis univariante, fueron: ambos índices histopatológicos (IA,IC), creatinina sérica y presión arterial basales, el haber alcanzado la remisión a los 24 meses y el hecho de presentar algún episodio infeccioso. Sin embargo, la remisión precoz a los 6 meses (que se consiguió en un 77% de los pacientes) no pareció haber influido en el desarrollo de IRC, definida como duplicación permanente de creatinina sérica; al contrario de lo objetivado por el *Eurolypus Nephritis Trial*¹²⁸, quizá por la diferencia de criterios de respuesta. El número de brotes tampoco obtuvo significación, atribuido esto a los pocos pacientes que presentaron más de un brote. Y, por último, la proteinuria basal (analizada de forma cuantitativa u



ordinal según fuera nefrótica o no), que en algunos estudios emerge como factor independiente de riesgo^{20,119}, en nuestro caso no alcanza significación al igual que en el de Chan y cols⁹³. Probablemente influya el elevado nivel del que partimos ambos estudios (4.73 g/24h nosotros y 5 g/24h Chan) si nos comparamos con otros (ELNT: 3g/24h).

Tabla 50. Definición, frecuencia y factores predictores de Insuficiencia renal establecidos mediante análisis uni y multivariante, de las series de pacientes con NL más importantes.

Estudio	n	Supervivencia renal		Variables predictores de IR/ERCA 5	
		IRC (Creat:mg/dl) ^ψ	ERCA 5 (HD/Tx)	Univariante	Multivariante
Martín-Gómez MA Málaga 1985-2010	144	8.3% (Creat > 1.3- 1.5)	11%	IA, IC, HTA Creat.basal, Remisión, Infección	Creat.basal, (grupo, IC remisión)
Sisó A ⁴⁴ . Barcelona 1970-2006	190	33% (Creat > 1.5)	9%	Sexo, edad, creat.basal, antimaláricos	Sexo, creatinina basal
Arce-Salinas ¹⁵ Méjico. 1970-1988	121	28% (Creat > 2.8)	-	Infección, HTA, IA, IC, 95reductor nec.fibrinoide.	Infección, IA, HTA, sexo, semilunas.
Fiehn C ¹⁴⁰ . 1980- 2000. Alemania.	56	53/24% (Creat > 1.25)	40/0%	Época de tratamiento (diagnóstico y tratamiento precoz). IC, HTA, Creatb	
Bono L ²⁶ . Londres. 1963-1986	110	18% (⁵¹ Cr EDTA)	13%	Nada	-
Neuman K ¹³⁷ Los Angeles. 1980s	150	-	26.6%	Raza negra, Clase V, Sd.nefrótico	
Huong DL ¹³⁸ . París. 1980s-90s	80	-	7.7%	Creat.basal, HTA, Raza no caucasica, Proliferación celular	
Mok CC ²⁰ . Hong Kong. 1978-1998	212	14% (Creat.b x 2)	6.5%	IC, Proteinuria o HTA persistentes, no remisión, Alb < 3.5, brote nefrótico	Brote nefrótico
Chan TM ⁹³ . Hong Kong. 1991-2002	66	6% (15% > creatb)	0%	Creat.basal y al año.	Creatinina al año
Mosca M ¹¹⁸ . Pisa 1976-2000	91	27% (Creat > 2)	14.28%	Creat.basal, IC, cariorrexis, n° brotes, brote nefrótico	-
Illei GG ¹¹⁹ . Bethesda. 1981- 1990	145	-	18%	IC, IA, brote, no RC, Hto < 33%*, Creat > 2*, Prot > 0.5g/24h*	No realizado (insuficient e n° eventos)
Moroni G ¹²³ Milan. 1970s-90s	70	15% (Creat.b x 2)	-	brote, n° brotes	Sexo, Hto < 36%,
Cortés-Hdez ¹⁴⁴ . Barcelona. 1990s	38	-	13%	IC, Fibrosis intersticial, HTA ó C ₃ persistentes.	-
Korbet SM ¹⁴² . Chicago. 1980-2000	86	-	6%	Creat.basal, AntiRo, No remisión	
Gourley MF ⁸⁵ . 1990s	77	6.5% (Creat.b x2)	5%		

*En el momento de la remisión. ^ψCriterio de IR. Creat:creatinina. Prot:proteinuria. Hto: hematocrito. IR:insuficiencia renal. ERCA:enfermedad renal crónica avanzada. IC:indice de cronicidad. IA:indice de actividad. .



Al controlar por todos estos factores en el multivariante, y, dado que no todos los pacientes tenían toda la información recogida, el enfoque ha sido la realización de diferentes análisis (con el número total de pacientes, y limitado a los obtenidos al incluir IA e IC). El resultado obtenido fue el siguiente:

- * En todos los análisis se ha demostrado que, a mayor creatinina basal, peor supervivencia renal ($p=0.022/0.012$, HR 1.30/2.71), luego la evaluación de los otros análisis se ha realizado controlando siempre por dicha variable.
- * En el subgrupo de pacientes que tienen recogida toda la información ($n=62$, tabla 17), el índice de actividad pierde significación, pero el de cronicidad ($p=0.011$, HR 2.71) se mantiene en el modelo como rige la literatura, aunque los pacientes que aportaban información eran predominantemente de los periodos A y B ($n=21$ y 40 , respectivamente). El valor pronóstico del IC parece, pues, superior al reportado para los índices de actividad, ya que para valores superiores a 3, la posibilidad de regresión de las lesiones es considerablemente menor^{31,145}.
- * En este modelo incluimos el efecto que el grupo/época de tratamiento pudiera tener sobre la IRC, ya que se ha controlado por dicha variable. Parecía ser que, dentro de los grupos de tratamiento con CF a dosis elevadas, el grupo A con respecto al B presentaba mejores resultados pero sin diferencias significativas. El grupo D también obtuvo mejores resultados pero con tan sólo 11 pacientes incluidos, por lo que la interpretación de estos datos debe limitarse y realizarse con cuidado, más aún cuando el análisis de supervivencia por Kaplan Meier no encontró diferencias entre grupos. Las diferencias en los resultados según el número de pacientes estudiados puede ser debida al azar o algún tipo de subdivisión que desconocemos.
- * El hecho de alcanzar o mantener la respuesta alcanzada a los 2 años del seguimiento influye en la función renal final. Parece que la mayor significación es para la remisión completa (HR 0.012), aunque la remisión parcial en el subgrupo de pacientes con toda la información también parece colaborar en la supervivencia del riñón, tal y como también exponen Chenn y cols¹⁵⁷.



Los criterios de **respuesta completa** utilizados en nuestro trabajo (proteinuria 24h \leq 0.5 g), algo más exigentes que los estudios iniciales de la NIH⁷⁰, pero menos estrictos que las recomendaciones europeoamericanas¹³⁴⁻⁵, coinciden con las nuevas guías KDIGO (pendientes de publicación en la primavera de 2011). No ocurre lo mismo con los criterios utilizados para **respuesta parcial**, pudiendo dificultar la comparación de los resultados obtenidos con otras series. Aún así, nuestros criterios en RP coinciden con los expuestos por Rivera y cols⁶⁹ (30% de reducción de la proteinuria basal), y por el subanálisis del MANTAIN¹⁰¹ (50% reducción).

En nuestra muestra, un 67% de los pacientes **respondieron precozmente a los 6 meses** (RC 67%, RP 27%). Tales datos son equiparables o mejores a los obtenidos por Ginzler¹¹² (70%), Ong¹¹¹ (54%) y el estudio ALMS⁶⁷ (55%); y ya se ha demostrado su importancia en la supervivencia renal final^{68,128}, aunque no logramos hacerlo en nuestro estudio. En el análisis multivariante, la proteinuria basal supuso, por cada gramo más, un riesgo de no respuesta de un 15%, al contrario que la hemoglobina, que actuó como factor de protección. Sisó y cols⁴⁴, con 60% de remisión, subrayan también la proteinuria como factor predictivo; en nuestro estudio ninguna otra variable tomó significación al respecto.

Las cifras de creatinina y proteinuria mejoraron significativamente en los primeros **24 meses** en el global de la muestra con un patrón similar a otros estudios^{69,101}, manteniéndose en remisión hasta en un 77% (14% RP, 62% RC). Por regresión logística univariante, la creatinina, el C3, las plaquetas y los IA e IC basales se incluyeron en el modelo multivariante posterior. Se confirman la creatinina basal con un 33% por cada mg/dl y el C3 basal con un 1%, como factores de riesgo independientes para no alcanzar la remisión en este tiempo. Esto concuerda con lo demostrado por otros estudios. Sin embargo, no todas las series se han encontrado con resultados tan evidentes (tabla 51).

De manera no significativa pero que confirma lo aportado por otros autores, la edad mayor del paciente en el momento de la biopsia ($p=0.111$) y el sexo masculino ($p=0.120$), sugieren influir en la misma variable resultado (respuesta a los 24m). En esas diferencias pueden participar otros factores que van desde los



socioeconómicos a los étnicos¹⁴⁶⁻⁷. No encontramos relación con la proteinuria basal aún estratificándola según su intensidad (mayor o menor de 3.5g/24h).

Analizamos el grado de **respuesta sostenida al final del seguimiento**, y alcanzamos un 72% total, comparable a lo descrito en la literatura (tabla 51). Puede encontrarse diferencia si se compara con el subanálisis del ALMS⁶⁷ pero ha de tenerse en cuenta la época de tratamiento de cada estudio.

Tabla 51. Definición, frecuencia y factores predictores de Respuesta Renal establecidos mediante análisis uni y multivariante, de las series de pacientes con NL más importantes.

Estudio	n	Criterios	Respuesta (RC/RP/NR)	Factores predictores de respuesta	
Martín-GómezMA Málaga 1985-2010	144	RC: Prot<0.5, sed.N, Creat.estable/25% RP: reducción prot 50%, Sed.N, Creat. estable/mejoría 25%.	77% (63/14/23)	24m: edad, Creat.b, Hb, DNAb, HTA Final: edad, Creat24m, Prot.24m, Grupo ABCD	24m:Creat.b, HTA Final: edad, Creat.24m, IV
Ioannidis JPA ¹¹⁷ . Atenas.1980-98	85	a) Prot<3, b) reducción prot 30%, c)ClCr estable o mejoría 30% si creat.b.>2.5, d)sed.N	74%	Retraso tratamiento, proteinuria, edad joven	Retraso tratamiento, proteinuria
Korbet SM ¹⁴² . Chicago.1980s-2000	86	Prot<0.33, Creat>1.4	43%	Función renal estable durante 4 sem, NL IV, IC, Raza, Proteinuria.b, Creat.b.	
Cortés-Hdez ¹⁴⁴ . Barcelona. 1990s	38	Prot<1	74%	Atrofia tubular, HTA, C ₃₋₄ .	
Mok CC ⁹¹ . Hong Kong. 1995-1998	55	RC: prot<1, C ₃ N, Creat.<20% basal. RP: Prot<3/mejor 50%, Creat.<20% basal	89% (67/22/11)	Creat.b, IC, HTA	Creat.b
Rivera F ⁶⁹ . Alicante 1993-1998	25	RC: prot<0.5, sed. Inactivo, creat.N RP: mejoría 30% prot ó creat	(48/30/22%)	-	
Barber CE ¹⁴⁸ . Canadá. 1990s	35	Prot<0.5, Creat.N, Sed.N	46%	SLEDAI, SDI	Sexo ♀, edad >, SLEDAI
MANTAIN. Europa. 2000s ¹⁰¹	105	R ₁ : prot<1g, creat <1.4, sed.N R ₂ :Mejoría prot>50%	93%	-	
ELNT ⁷¹ .2000s	89	Prot<1, sedN, Creat<2x (creat.b)	63%	-	
Chan TM ⁹³ . Hong Kong. 1991-2002	66	RC:prot<0.3,sed.N, Creat.<20% basal RP:prot<3, reducción 50%, Creat.<20%basal.	(82/12/6%)		
Gourley MF ⁸⁵ .1990s	77		45%		

RC:respuesta completa. RP:respuesta parcial. NR:no respuesta. Sed: sedimento. N:normal. Creat:creatinina (mg/dl). Prot:proteinuria (g/24h).Hb:hemoglobina.b:basal.24m:24 meses.HTA:hipertensión arterial.>:mayor. ♀:femenino.

La edad al diagnóstico, la creatinina a los 24 meses y el tipo histológico de nefritis (tabla 25) se confirman como factores predictores de no respuesta,



considerándose que para cada mg/dl de creatinina, existe un 37% más riesgo de no respuesta, y un 6% por cada año de edad. La proteinuria a los 24 meses no superó el cribado multivariante. El motivo por el que en nuestro pacientes es la edad mayor la que confiere un sentido perjudicial al contrario que en otras series¹¹⁷ lo desconocemos, atribuyéndose empíricamente a poblaciones diferentes desde el punto de vista étnico y cultural. Ocurre lo mismo con el género en el trabajo de Barber y cols¹⁴⁸, sin tampoco otra explicación que el escaso número de pacientes estudiados por rama.

Los **parámetros de actividad lúpica** (DNA y C3) mejoraron de forma significativa y con el mismo patrón que los **renales** (creatinina y proteinuria), demostrando eficacia en el tratamiento de la enfermedad de base. Los niveles de C4 mejoraron sin alcanzar significación, lo cual no fue motivo de preocupación dado el dudoso papel que posee dicho parámetro como indicador de actividad lúpica⁸.

Entre los **efectos secundarios** atribuidos al tratamiento inmunosupresor describimos la patología ósea, ginecológica, neoplásica e infecciosa. A pesar de que la sintomatología **gastrointestinal** es la más frecuentemente descrita en estos pacientes^{100,113}, no disponemos de datos que lo avalen en nuestra serie, aunque la impresión de los clínicos y según registro de enfermería, los antieméticos estuvieron entre los principales fármacos de apoyo, además de protocolizados como profilaxis. Al contrario que otros grupos de la misma época^{85,89}, ningún paciente se trató con Mesna y ninguno sufrió cistitis hemorrágica, descrita en muy bajo porcentaje del tratamiento con CF oral^{70,91-3}, y menor aún con la vía iv⁸⁹.

La proporción de **necrosis avascular** varía de un 1-18% según las series, la época de tratamiento y el tiempo de seguimiento de cada estudio^{71,85,89,93,101,137}. Nuestro 11% concuerda con lo publicado en las primeras décadas del tratamiento con CF^{69,85-9}. La norma unánime era acompañar de calcio y vitamina D al tratamiento esteroideo, pero no está recogido ese dato ni la dosificación concreta de esteroides, así como tampoco el estado antifosfolípico, patología determinante en la necrosis avascular.



En un 17% de las pacientes se objetivó **amenorrea** transitoria o permanente durante los primeros 24 meses, por ser cuando mayor dosis de CF se recibe y de acuerdo con lo registrado en la literatura^{69-71,85,89-93,100-1,110}. Más recientemente, el uso de bajas dosis de CF ha hecho disminuir la incidencia de alteraciones menstruales^{69,71,100-1}

La patología **cancerosa** fue poco frecuente y similar a estudios con equiparable tiempo de seguimiento^{44,70,85,93,137} y hasta el momento no ha supuesto aumento en la mortalidad del grupo.

Entre un 15 y un 30% de nuestros pacientes presentaron **leucopenia** en algún momento de los primeros 24 meses, lo cual da paso a las temidas **infecciones** que se describieron en un 40%, aparentemente algo más que lo publicado hasta ahora^{44,70,79,86,89,91,93,109,137}. Además de tener en cuenta la diferencia cultural, sociosanitaria y étnica¹⁵⁰, muchos autores sólo han hecho públicos los episodios graves según consenso¹³⁶ y nosotros no hemos separado según gravedad. Si nos comparamos con los resultados del Euro lupus Nephritis Trial⁷¹ o del MANTAIN¹⁰¹, que sí han publicado todos los eventos, nos situamos dentro del intervalo habitual (39% y 33%, respectivamente). Rivera y cols⁶⁹ objetivó un 15% en la misma época, si bien la n (=25) fue más pequeña; y el grupo de Contreras¹⁰⁰ un 27%, siendo la mayoría leves y del tracto respiratorio. La localización más frecuentemente descrita en nuestro grupo y en general fue la urinaria. Aunque sólo dos pacientes fallecieron por causa infecciosa, en el análisis univariante alumbra su importancia en la supervivencia global del paciente. Un grupo mejicano atribuye este resultado al retraso en el tratamiento inmunosupresor y el consiguiente aumento de recaídas¹⁷¹, cosa que, como decimos, fue sugerente en nuestro análisis univariante pero no se confirmó en el multivariante.

Hay que puntuar que la quimioprofilaxis para *Pneumocystis* se realizó con Trimetropin-Sulfametoxazol, dada la heredada pauta de otras enfermedades autoinmunes¹⁵¹ y del trasplante renal. A pesar de la distinta actitud según los servicios, no se describió ninguna enfermedad por dicho microorganismo, así como tampoco brote lúpico ni elevación de creatinina tras su administración, aunqueno se controló por ese dato.



Una preocupación habitual cuando se tratan pacientes con LES y NL grave es la posibilidad de **recurrencia de la enfermedad**, cómo evitarla, y, si sucede, detectarla y tratarla precozmente^{20,119,123}. Lo habitual es que la recidiva suceda en los primeros años tras la respuesta; sin embargo, no son excepcionales los brotes tardíos después de un largo periodo de quiescencia^{121,152}. He ahí uno de los motivos por los que en los pequeños y grandes foros se discute sobre el mantenimiento prolongado del tratamiento inmunosupresor^{48,116}, sobretodo a pacientes de riesgo, por otra parte, no fáciles de identificar.

La incidencia de brote renal oscila entre 27 y 66 % según diferentes estudios^{69,100,121} (tabla 52). En el límite inferior de esta amplia horquilla parecen situarse los trabajos más recientes^{75,117}, y en el superior los más antiguos a cuyos pacientes trataban con esteroides en monoterapia una vez alcanzaban la remisión^{85,153}. Nuestra serie se encuentra en la media con un 39%. Las diferencias entre los distintos trabajos pueden deberse a múltiples factores, entre ellos, los criterios de recidiva y el tiempo de seguimiento.

Clasificar a pacientes en riesgo o descubrir precozmente la amenaza real de recidiva, ha llevado a la realización de numerosos estudios para esclarecer factores premonitores que nos permitan intervenir rápidamente y frenar la evolución a cronicidad¹⁵⁴. Se han descrito la edad joven, el sexo varón, los IA, IC, C₃, C₄, creatinina y proteinuria basales, la ausencia de respuesta completa, la HTA ...etc (tabla 52). En nuestro estudio, tan sólo la variable grupo de tratamiento se alzó como variable predictora, a favor del uso de CF a elevadas dosis *vs* la pauta quincenal de CF más AZT del grupo C. Hay que considerar la escasa muestra a la hora de dividir al grupo C (21 pacientes, 7 con AZT y 14 con MMF); y los distintos tiempos de seguimiento de los 5 grupos, aunque el análisis de supervivencia controla este dato.

No hemos encontrado ninguna publicación que compare la variable brote entre estos mismos grupos de tratamiento. Desde que se comenzó a reducir la dosis total de CF en los años ´90, algunos autores encontraron mayor número de recaídas que con las dosis mayores previamente utilizadas. Estos son, entre otros, Boumpas y cols. en 1992⁸⁹ (6 *vs* 30 pulsos mensuales), Mosca y cols.⁹⁰ en 2001 (4 pulsos mensuales \pm 1-3 trimestrales) y Mok y cols. en 2002¹²¹ (CF oral + AZT).



Posteriormente, en el ELNT⁷¹ (6 pulsos de CF mensuales + 2 trimestrales + AZT vs 6 pulsos de CF quincenales a mitad de dosis + AZT) no pudimos corroborar tales diferencias (27 vs 29%, $p=0.80$).

No conseguimos demostrar diferencias en la variable brote entre el grupo D y el resto de los grupos. Quiere esto decir que, a pesar de no poder establecer una línea divisoria al respecto, el mantenimiento con MMF parece de eficacia similar a la CF a dosis elevadas, corroborando lo publicado por Chan en año 2000 (15 vs 11%, $P>0.05$)¹¹⁰. Cuatro años después y con una población valorada entre 1996 y 2003, Contreras y cols¹⁰⁰ sí describieron superioridad del MMF o AZT vs CF trimestral pero no así entre el MMF y la AZT, para la variable tiempo libre de brote y en una compuesta por muerte + IRC. No es extrapolable perfectamente a nuestro trabajo porque, a pesar de que lo evaluado es el tratamiento de mantenimiento, la inducción de ambas ramas se realizó con CF en el grupo de Contreras y en el nuestro el grupo D tomó MMF para ello. Nosotros no encontramos diferencia entre el mantenimiento con AZT y MMF dentro del grupo de pacientes que recibieron el mismo tipo de tratamiento de inducción (grupo C) ni entre el MMF (grupo D) y la AZT (grupo C) aunque recibieran diferente terapia de inducción. En el estudio ALMS¹¹³, sin embargo, sí se objetivó superioridad del MMF con respecto a la AZT en mantenimiento. Pero dicho ECC y también el MANTAIN¹⁰¹ comparan ramas de fármacos diferentes a los nuestros.

Es de notar que en muchas ocasiones es complicado dividir entre inducción y mantenimiento, y contrastar diferentes pautas de tratamiento. Extrapolándolo a nuestro trabajo, la comparación entre el grupo C cuyo periodo de inducción dura 3 meses y el grupo D que dura 6, puede conducir a error sistemático duro de salvar.

Teniendo en cuenta esto, la disparidad entre los protocolos terapéuticos comparados y los tiempos de seguimiento de cada estudio, se hace difícil interpretar nuestros resultados y contrastarlos con el resto de los estudios. Serían necesarios ECC al respecto para verificar el tipo y duración de la terapia de mantenimiento.

Con respecto al tratamiento de estos brotes, cuando son de leve intensidad, a veces con matices e incertidumbre, un sencillo incremento transitorio de



corticoides puede ser suficiente. En otras ocasiones, administrar otros inmunosupresores es la norma. En el pasado y en paralelo a otros centros, nuestro grupo recurrió en mayor medida a pulsos adicionales de CFiv (n=51/95)^{69,44,117,153,156}. En el presente, disponemos también de MMF (n=19/95) para alcanzar de nuevo la remisión^{105-9,156}. En las formas membranosas que pueden presentar cierta refractariedad a la CF, la experiencia con ciclosporina, recogida en algunas series, ha conseguido remisiones satisfactorias¹¹⁶.

Tabla 52. Frecuencia y factores predictores de brote renal evaluado mediante análisis uni o multivariante de las series de pacientes con NL más importantes.

	n	% Recidivas (Nefroticas/Nefríticas)	Tiempo (x) hasta recidiva (meses)	Factores predictores
Martín-Gómez España 1985-2010	144	39 (66/20)	124	Grupo de tratamiento
Ioannidis ¹¹⁷ 1980-98. Grecia	85	27	79	Retraso tto, proteinuria↑
Mosca ¹¹⁸ Italia 1976- 2000	91	54 (57/43)	42	Edad joven, IA>10
El Hachmi ¹²⁰ Bélgica 1985-2002	46	37 (65/35)	40	C ₄
Mok ¹²¹ HongKong 1988-2001	189	38 (42/58)	32	C ₃
Illei ¹¹⁹ 1981-90 EEUU- Grecia	145	45 (20/80)	36 (RC), 18 (RP)	C ₄ , RP
Chan ⁹³	66	39	79	Creat, IC basal.
Moroni ¹²³ Italia 1960-90	70	66	127	Sexo, HTA

RC:respuesta completa.RP: respuesta parcial. Creat:creatinina. IA: índice de actividad. IC:índice de cronicidad.

En los casos recidivantes analizados, las características analíticas basales (creatinina, proteinuria, C_{3,4} y hemograma) fueron muy semejantes a las del primer episodio, reflejando escasa secuela tras este. Como factores pronósticos para supervivencia renal se alzaron la proteinuria basal -cosa que no pudimos demostrar con la casuística de los primeros episodios-, y la creatinina a los 24 meses, restando importancia a la basal que sí había conseguido significación en el primer episodio. Ioannidis y cols. publicaron en el año 2000 un trabajo sobre la re-remisión de recidivas renalestratadas con CF, definiendo al tiempo desde la primera remisión hasta el brote como factor pronóstico para alcanzar la segunda remisión (p=0.002)¹¹⁷. Nosotros no conseguimos descubrir esa asociación (p=0.65), pero sí se mantuvo el C₃ basal, paralelamente a lo descrito para el primer episodio, quedándose la creatinina al límite de la significación estadística



($p=0.067$). La edad se añadió como pronóstico, teniendo en cuenta que fueron 5 años los que separaron el brote del primer episodio.

A pesar de la buena respuesta de la serie, cierto grado de proteinuria alrededor de 1 g/día ha sido una constante en no pocos pacientes independientemente del grupo de tratamiento y clase de nefritis. Cuando esta proteinuria no se asoció a microhematuria y los controles serológicos del LES no mostraron actividad, se interpretó como secundaria al proceso de cicatrización glomerular tras la agresión inflamatoria aguda. Parece evidente que, en lo que respecta a la proteinuria, cuanto menos mejor y, en este sentido, la administración continuada de fármacos IECA o ARA-II solos o combinados, debe ser contemplada, según tolerancia, en la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica que presentan alteraciones de la función renal^{52-54,149}, principalmente proteinuria con/sin elevación de creatinina.

La **rebiopsia renal** en las recidivas de pacientes previamente diagnosticados de NL está todavía en discusión, y mayor aún las realizadas por protocolo al final del tratamiento inmunosupresor^{99,111,124}. La mejoría en la técnica ha hecho de la biopsia renal un método rutinario de diagnóstico, aunque no exento de complicaciones. Por ello, nuestra indicación ha sido siempre resolver la incertidumbre sobre la actitud terapéutica, es decir, dilucidar con mayor objetividad si la medicación inmunosupresora debe ser reintroducida, mantenida, incrementada o suspendida²⁸. Nuestras 14 rebiopsias aportan escasa información pronóstica, aunque sí describimos la tendencia general hacia menores datos de actividad y mayores de cronicidad en las sucesivas muestras histológicas^{44,99,111-2,124}.

A la hora de analizar los **grupos estipulados ABCD** hay que señalar las dos grandes diferencias entre los cuatro: una más concreta es el fármaco inmunosupresor y otra más amplia la época de debut y tratamiento no inmunosupresor que abarca nada menos que 25 años entre el primero y el último.

El uso de pulsos de CFiv ha sido, durante muchos años, el tratamiento de primera elección en casos de nefritis lúpica grave^{70,79-84,154}. Con el tiempo, la dosis total ha ido progresivamente a menos, de forma paralela a la tendencia general, y



con cautela teniendo presente que los tratamientos cortos podrían asociarse a mayor número de recidivas⁹⁰, y los prolongados a efectos adversos⁷⁶⁻⁸. El principal cambio se produjo al reducir la duración del ahora llamado periodo de inducción, de 24 a 6 meses, facilitando la división en los grupos A y B. Los pacientes recibían ahora dosis trimestrales adicionales durante 12-18 meses, en una fase que ahora llamamos de mantenimiento, y que busca consolidar los efectos conseguidos en la fase de inducción evitando brotes^{85-9,69}. En los últimos años se propuso reducir todavía más el tiempo de administración de la CFiv e incluso sustituirlo en la fase de mantenimiento por otras drogas como azatioprina^{91-3,100-1} o micofenolato mofetil^{100-1,113}, persiguiendo disminuir complicaciones sin renunciar a la eficacia probada. Esa filosofía se aplicó en los pacientes incluidos en el grupo C. El grupo D nació a partir de la participación en el estudio ALMS⁶⁷, modifica la historia del tratamiento de la nefritis lúpica^{67,106-112} y pretende completar la que podría haber sido la mejor etapa de tratamiento inmunosupresor de esta enfermedad. No se midieron niveles de MMF, dada la experiencia acumulada en trasplante renal y lo posteriormente publicado en LES^{103,130}, aunque parece haberse abierto de nuevo la controversia en la relación entre las dosis recibidas, los niveles alcanzados y la eficacia del fármaco¹³¹.

Por otra parte, la experiencia adquirida durante estos 25 años hace que no sólo sea el tratamiento inmunosupresor el motor del cambio, sino que, la profundización en el conocimiento de la nefropatía lúpica como entidad autoinmune y arterioesclerótica⁵¹ ha hecho emerger un pool de fármacos y actitudes coadyuvantes que, sin duda, han contribuido a la mejora de la terapéutica en general⁶². Hablamos de la minimización del tratamiento esteroideo⁶⁵⁻⁷, del calcio, de la vitamina D como antiosteopénica y antiproteinúrica⁵⁵⁻⁸, de los inhibidores del sistema renina angiotensina^{52-4,149}, de las estatinas, de los antiagregantes y anticoagulantes, de la protección solar, de los fármacos nefrotóxicos, de la técnica de la biopsia renal²⁸, de la concienciación sobre el tabaco y la obesidad, de un seguimiento cercano en consulta...etc. Todo ello, aunque no recogido "exhaustivamente" en la base de datos, puede influir sobremanera sobre los resultados conseguidos. Por ejemplo, la mayor creatinina y proteinuria en el momento de la biopsia en el grupo A puede obedecer a la lucha argumentada actualmente por un diagnóstico precoz. Fiehn²⁶ se encuentra con



datos idénticos cuando compara las mismas décadas de tratamiento que nosotros (1980-89 y 1990-2000); en su serie, la proteinuria, la creatinina y el IC basal son mayores en los pacientes procedentes de la primera década de tratamiento. Igual nos exponen Bono L y cols¹³⁷ con unas diferencias entre grupos (1980-90 y 1991-2000) para proteinuria, creatinina e IC basales de $p=0.008$, $p=0.02$ y $p=0.01$, respectivamente, a favor de la última década. De nuevo se vuelve a atribuir a un diagnóstico más precoz concretado por menor tiempo medio transcurrido desde el debut clínico de la nefritis y la biopsia.

El decalaje en la **edad** de la biopsia de nuestros grupos más recientes puede atribuirse a las medidas arriba citadas, extrapolables a la paciente lúpica, en principio sin nefritis, de las consultas de Medicina Interna y Reumatología²⁷. Por otra parte, cada año más de edad al diagnóstico se acentuó en nuestro análisis como factor de riesgo para mortalidad y ausencia de remisión sostenida. Aún así, la **supervivencia del paciente** en el análisis de Kaplan Meier y en regresión logística fue similar para los 4 grupos, a diferencia de lo transmitido por Bono¹³⁷, en cuya cohorte previa a 1976, la supervivencia fue significativamente menor que la posterior a esa fecha. En dicho trabajo, el tratamiento inmunosupresor no separaba los grupos; sí hubo un cambio progresivo en el de inducción de AZT a CF y de corticoides orales a iv a partir de los años 60, pero la fecha que escinde las décadas comparadas no coincide con la de la modificación terapéutica. Fiehn y cols²⁶ rompen el conjunto de sus pacientes por 1989, pero no analizan la diferencia en mortalidad por apenas presentar un evento por grupo.

La diferencia entre los **tipos histológicos de NL**, si bien no se realizó revisión retrospectiva de las biopsias y la nomenclatura ha cambiado en varias ocasiones, parece atender al mejor conocimiento y mayor confianza adquirida en el manejo del paciente lúpico, circunstancia que condicionó la admisión de pacientes con tipos de nefritis lúpica proliferativa focal o membranosa que en periodos previos no habían sido contemplados.

Otra heterogeneidad detectada en las características basales de los distintos grupos que resultó casi significativa fue una mayor prevalencia de **HTA** en el grupo A ($p=0.057$) y la progresivamente mayor prescripción de **IECAs/ARA 2** conforme nos acercamos a la época actual (28% en el grupo A, 39% B, 62% C y



77% D), concorde a la tendencia de uso de estos fármacos como antiproteinúricos y no únicamente como tratamiento para la presión arterial. En la cohorte de Fiehn²⁶, no detectaron diferencias intergrupos en la presencia de HTA al diagnóstico, pero sí precisaron más antihipertensivos los pacientes más antiguos (80% vs 51%, $p=0.026$). El uso de IECAs, fue, sin embargo, mayor en el grupo más reciente (47 % vs 25%).

Por último, para cualquier comparación entre grupos habrá de tenerse en cuenta que el grupo B cuenta con el doble numérico de pacientes que el resto de las ramas (lo mismo ocurre en los trabajos de Fiehn²⁶ y Bono¹³⁷), y el tiempo de seguimiento, lógicamente, no es el mismo, aunque los análisis de supervivencia lo controlan.

En el **análisis de medidas repetidas**, no se objetivaron diferencias significativas entre grupos en los parámetros de actividad lúpica ni en proteinuria, paralelamente a lo mostrado por otros estudios^{71, 79, 67,93,101}. Las diferencias en la creatinina son reflejo de la peor situación basal del grupo A que, a pesar de partir de cifras superiores, consiguió el mismo grado de mejoría que el resto, en esa época y con CF a elevadas dosis, lo cual no indica que sea esa la pauta a seguir en pacientes con función renal deteriorada. Al respecto hay bastante controversia, basada, en parte, en la ausencia de estudios con pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, ya sea por la rareza de tal presentación como que cuando se ha presentado, han sido excluidos de las publicaciones. Realizando una búsqueda por creatinina basal, el número de pacientes con IR que incluyen los estudios con CF^{18,69-70,89-93,96,99} y MMF^{67,110-112} es mínimo y no se indica el grado de IR grave sino medidas de centralización. Ni en uno ni en otro grupo hay datos concernientes que puedan dar luz sobre el tratamiento acertado en este tipo de pacientes. Sin embargo, algunos expertos como Bertias y Boumpas¹¹⁴ se inclinan por la CF, quizás por la cierta sensación de seguridad que da el conocimiento sobre el manejo de un fármaco con el que la nefritis lúpica ha crecido y desarrollado.

Controlando el tiempo de seguimiento por Kaplan Meier, la **supervivencia renal** medida como "no doblar creatinina basal" fue similar en toda la cohorte (LR: χ^2 2.95, $p= 0.399$). Fiehn²⁶ sí encontró mejor supervivencia renal en la década de los 90 (95% vs 65% a los 10 años, $p= 0.045$), pero hemos de puntuar el escaso



número de pacientes incluidos en esta etapa (n=15) y la diferente medida resultado (Creat>1.25mg/dl). Bono¹⁴⁰ relató una supervivencia actuarial de 61% a los 10 años, pero no realizó análisis intergrupos.

Tampoco descubrimos diferencias, ni por estadístico χ^2 ni por regresión logística, en la **respuesta renal precoz** tras el tratamiento de inducción a los 6 meses (69% A, 67% B, 55% C, 73% D, $\chi^2 = 1.78$, $p = 0.61$). Entre los trabajos que comparan distintos tratamientos de inducción análogos al nuestro se encuentra el ELNT⁷¹, que no objetivó diferencias entre el grupo de CF mensual (respuesta 84%) y quincenal (80%), lo que equivaldría a nuestros grupos AB (69-67%) y C (55%), siendo su variable resultado compuesta y más exigente (suma de remisión 6m, brote resistente a esteroides e insuficiencia renal). Aunque ambos estudios comparten pacientes, los periodos de inclusión fueron distintos (1996-2000 para ELNT, 1985-2010 para nosotros). Chan y cols¹¹⁰ publicaron en el 2000 un trabajo con 21 pacientes por rama con CF mensual vs MMF, a dosis similares a nuestros grupos AB y D, respectivamente. No encontraron distinción entre ambos tratamientos, ni en respuesta completa ni parcial ($p = 1$ en ambas), con tan sólo de un 5 a 9% de fallo terapéutico. Reseñar que excluyeron pacientes con creatinina >3.4 mg/dl y sólo 12/42 pacientes presentaban creatinina >1.3 mg/dl. Ong y cols¹¹¹ tampoco hallaron diferencias entre CF mensual y MMF con unos índices de remisión solapables con los nuestros (52% CF vs 58% MMF, $p = 0.70$). Ginzler y cols¹¹² publicaron en el mismo año un trabajo parejo de no inferioridad, alcanzando un 79% de respuesta en la cohorte tratada con MMF (cercano a nuestro 73% del grupo D) y un 61% en la de CF (también cercano a nuestros 69-67% de los grupos AB). Sí que fueron diferentes al combinar cualquiera de las respuestas a priori identificadas (parcial ó completa), es decir, un 52 vs 30% ($p = 0.009$) a favor del MMF. Hay que acentuar que excluyeron pacientes con Creatinina >3mg/dl o aclaramiento <30 ml/min, no así en el ELNT. Por último, el estudio ALMS⁶⁷ tampoco consigue superioridad del MMF vs CF para la respuesta precoz a los 6 meses, con unos índices de 56% para MMF y 53% para CF, ligeramente peores que lo previamente publicado, pero a elogiar la inclusión en este ejemplar estudio de un considerable número de pacientes con aclaramiento < 30 ml/min (20 en la rama de MMF y 12 en la de CF). No hemos descubierto



ningún trabajo que no sea el nuestro que compare 500 mg/15 días de CF *vs* MMF que no sea el nuestro, en el que no hemos hallado discrepancias entre ambos protocolos en la variable respuesta temprana.

La **respuesta a los 24 meses** tampoco varió entre los grupos de tratamiento (87% A, 70% B, 74% C, 82% D, $p=0.34$).

Sí varió la frecuencia o el tiempo libre de **recidiva**, en contra del grupo C ($p=0.026$), al compararla con los grupos que recibieron elevadas dosis de CF, tema ya discutido en páginas anteriores.

Dentro de las **complicaciones** posibles atribuidas al tratamiento, se analizó intergrupos la patología infecciosa y ginecológica. La ósea, aunque mayor en los grupos A,B que C,D no se tuvo en cuenta por diferente tiempo de seguimiento.

No hubo DS entre grupos en el porcentaje de leucopenia ni de infecciones durante los primeros 24 meses, de modo semejante a los que describen en el ELNT⁷¹ pero a diferencia que el grupo de Contreras¹⁰⁰, que sí atribuyó más eventos infecciosos a los pacientes bajo tratamiento con CF, aunque el porcentaje de leucopenia fuera similar.

La incidencia de amenorrea, transitoria o permanente, fue notablemente mayor en los grupos con dosis elevadas de CF (37% A, 20% B y 0% en los grupos C y D), lo que confirma una vez más¹⁰⁰ la atribución de este efecto adverso a dicho tratamiento.

En nuestro trabajo no está recogida la información acerca del tiempo transcurrido entre el diagnóstico del LES y el debut de la nefritis. En la práctica clínica de nuestro centro, el paciente que diagnostica **Nefrología** suele diagnosticarse simultáneamente de ambas entidades. Sin embargo, aunque esto también puede ocurrir en los derivados de **Medicina Interna** o **Reumatología**, el prototipo de paciente de estas especialidades suele ser uno ya diagnosticado de LES y que, en el transcurso más o menos temprano de su enfermedad, presenta nefritis. Subclasificamos así la muestra en estos dos prototipos de pacientes que presentan características basales distintas: mayor insuficiencia renal y clase proliferativa en los pacientes nefrológicos.



El que el paciente ya esté diagnosticado de LES puede dar la oportunidad a un diagnóstico más precoz de la nefritis, dado el seguimiento periódico en consulta con análisis de función renal; de ahí la presentación más larvada que el cuadro clínico florido que acude a Nefrología remitido de urgencias. El hecho de que la mayoría de los pacientes de los primeros grupos (A y B) fueran de Nefrología, ha podido influir también en la presentación más agresiva de nuestro grupo, ya que el grupo A, independientemente del especialista, partía con una creatinina significativamente mayor que el resto.

De forma paralela, el diagnóstico de los distintos tipos de nefritis entre especialidades también puede deberse al decalaje temporal (los grupos A y B cuentan con más biopsias de tipo proliferativo). En este sentido, Sisó⁴⁴ y Huong¹³⁹ describen similares clases en pacientes ya diagnosticados previamente de LES que los que debutaron con nefritis.

Por último, las **limitaciones** de nuestro trabajo se extienden a las implícitas en cualquier trabajo retrospectivo. Es una ventaja disponer de una nefropatóloga experta que, además, supone una misma visión objetiva de las muestras, aunque la no revisión de las biopsias y su consecuente recategorización según las diferentes clasificaciones que han ido estipulándose, hace que debamos ser cautos en la comparación de estos datos en el tiempo. La patóloga no fue ciega al cuadro clínico, en contra de lo recomendado para ensayos clínicos por recientes consensos al respecto¹³⁴⁻⁵. De igual forma, la interpretación de clase e índices de actividad y cronicidad es lo suficientemente objetiva y no dependiente de la clínica para no incidir en este aspecto.

Por otro lado, hemos reunido a un colectivo de pacientes procedentes de distintas épocas, médico y tratamiento inmunosupresor. Todo ello puede influir en los resultados y de ello hablamos en esta discusión. Pero, aunque distintos clínicos han valorado a distintos pacientes, la doctrina base fue, en lo importante, común para todos ellos.



CONCLUSIÓN

"Fórmula o proposición que sea resultado de un proceso de experimentación o desarrollo y que establezca parámetros finales sobre lo observado".

"Se elabora por quién/es realiza/n las investigaciones, a modo de expresar nuevos datos o sistemas de información que servirán en el campo científico para la obtención de nuevos conocimientos".

<http://www.definicionabc.com/general/conclusion.php>





VII. CONCLUSIONES:

Describimos una casuística de 144 pacientes seguidos durante un máximo de 25 años, pretendiendo transmitir unos resultados globalmente satisfactorios antes de cerrar lo que podría haber sido la mejor etapa de tratamiento inmunosupresor en pacientes con nefritis lúpica grave.

Nuestra experiencia confirma que:

- 1.- En términos de supervivencia global, cualquiera de los cuatro protocolos terapéuticos expuestos desde 1985 a 2010, permite alcanzar, sin diferencias, una real y esperanzadora tasa de supervivencia para los pacientes.
- 2.- La presencia de insuficiencia renal y una mayor edad al diagnóstico se alcanzan como predictores de mortalidad.
- 3.- Las principales causas de muerte son infecciosas y cardiovasculares.
- 4.- Cualquiera de los cuatro tratamientos utilizados a lo largo de estos 25 años, logra exitosamente y sin diferencias, mantener la creatinina sérica estable o normal.
- 5.- La creatinina sérica, un índice de cronicidad bajo al diagnóstico y el hecho de alcanzar la remisión por los criterios aquí establecidos son factores de buen pronóstico en supervivencia renal.
- 6.- En la actualidad diagnosticamos nefritis lúpicas más leves, con menor insuficiencia renal y proteinuria. Se atribuye a mayor precocidad en dicho diagnóstico.
- 7.- No existen datos objetivos que se inclinen por alguno de los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, sugiriendo la utilidad de la realización de ECC en estos grupos.



8.- Los tratamientos administrados, sin diferencias entre grupos, lograron normalizar los parámetros de función renal (creatinina, proteinuria) y de actividad lúpica (DNA y complemento) en los primeros 6 meses, permaneciendo estable hasta los 24. Se ha logrado una exitosa tasa de remisión precoz a los 6 meses de 55-73% y a los 24 de 71-88%, sin diferencias entre grupos.

9.- La proteinuria y hemoglobina basales son factores predictores de respuesta precoz.

10.- Un porcentaje considerable de pacientes (43%) presentaron recidiva renal, al menos un 22% estando bajo tratamiento inmunosupresor. En nuestra serie, el mantenimiento con AZT parece favorecer la aparición de estos brotes en comparación con el resto de tratamientos.

11.- El precio pagado por lograr los objetivos arriba expuestos ha sido, en general, escaso y asumible.

12.- La incidencia de neoplasias ha sido baja (3%) y conforme a lo publicado en otras series, sin haber contribuido hasta el momento, a la tasa de mortalidad.

13.- La toxicidad ovárica parece relacionada con la dosis de CF administrada siendo menor en los grupos con menor exposición a la misma.

14.- Ninguno de los tratamientos inmunosupresores utilizados parece contribuir más que los otros en la aparición de infecciones, que han sido, en su mayoría, de gravedad leve-moderada.

En base a nuestra experiencia y a la revisión de los trabajos publicados, podemos afirmar que el presente del tratamiento de la NL con CF o MMF en inducción y CF, MMF o AZT en mantenimiento, está bastante consolidado y ha mejorado considerablemente los resultados con prednisona en monoterapia en



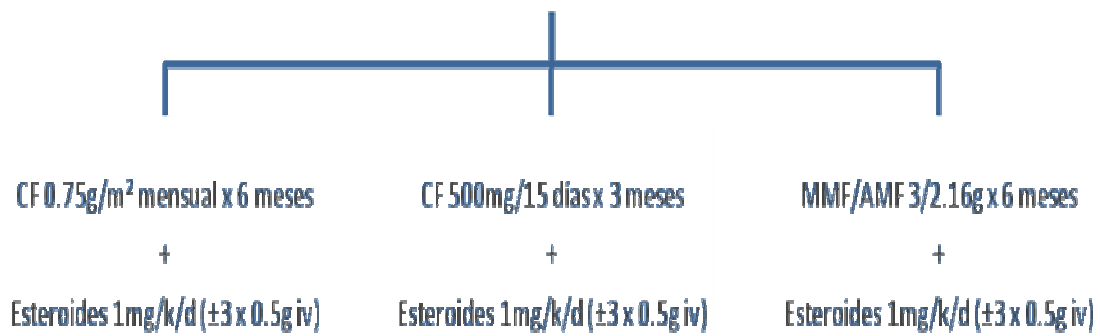
supervivencia renal y del paciente. La duración de la terapia estipulada como de mantenimiento está todavía por definir de forma más consistente. Un considerable porcentaje de resistencias y recidivas nos obliga también a seguir investigando al respecto.

Doy paso a un algoritmo de tratamiento presente y a datos esperanzadores de futuro.



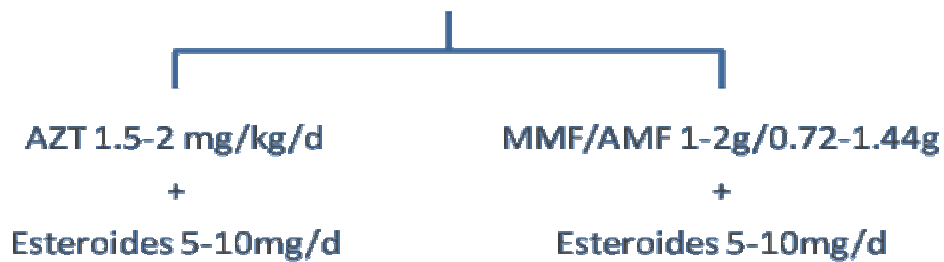
TRATAMIENTO DE LA NL GRAVE. ALGORITMO SUGERIDO

TERAPIA INDUCCIÓN NL III,IV,V



* Las recomendaciones actuales (aún no publicadas) de grupos de trabajo de expertos recomiendan no más de 30 mg diarios de prednisona y descenso rápido en los primeros meses.

TERAPIA MANTENIMIENTO NL III,IV,V (2 años)





VIII. EXPECTATIVAS DE FUTURO. Líneas de investigación:

Los factores que influyen en la etiopatogenia de la nefritis lúpica, la heterogeneidad en los estudios publicados sobre los factores pronósticos de su evolución, la disminuída pero no ausente toxicidad de los tratamientos de que disponemos y la terapia de los casos resistentes son temas de actualización sobre los que se intenta investigar para profundizar en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

1. Toxicidad por CF. Publicados en 2004 y 2006, se están desarrollando líneas de investigación sobre la toxicidad ovárica de la CF. La meta será conocer a priori la cuantía del riesgo gonadal para así elegir el mejor tratamiento inmunosupresor. Genotipos de la enzima citocromo P450¹⁵⁷ y de la Glutacion s-trasferasa¹⁶⁵ parecen condicionar una amenaza para ello. Se han ensayado análogos de la hormona de crecimiento y otros productos más que parecen aminorar la intensidad de esta toxicidad gonadal¹⁵⁸.

2. Diagnóstico precoz de recidivas. En el desarrollo de técnicas de laboratorio para adelantarnos a la recidiva clínica, se está estudiando la detección del anticuerpo antiC1q en suero¹⁶⁰ y el RNAm en orina de IL 10, TGFb, MCP-1 e IFN gamma, relacionado con actividad de NL y respuesta a tratamiento¹⁶¹. Aún está lejos la extrapolación y factibilidad a la práctica clínica habitual.

3. Duración del tratamiento de mantenimiento. Saber a qué pacientes alargar el tratamiento inmunosupresor y a quienes no, es algo que todavía queda por descubrir y uno de los puntos importantes a desarrollar en el futuro de la NL¹⁶². Algunos abogan por 5 años en las tipo III-IV, con posterior reducción, lenta y estrechamente monitorizada si la serología y clínica permanecen quiescentes y no existen factores de riesgo que puedan hacer pensar en recidiva⁴⁸.

4. Nuevas terapias. Gracias a la investigación básica en inmunología⁶, el conocimiento de la terapia inmunosupresora ha mejorado notablemente en los últimos años, ofreciéndonos nuevas moléculas de las que disponer en el 10-30%



de los casos refractarios al tratamiento convencional¹⁶³ (tabla 50). Existen varias opciones con/sin respaldo estadístico en ECC, algunas de las cuales sólo nombramos debajo:

- Terapias Multitarjet procedente del hábito en el mundo del trasplante.

Tacrólimus y MMF¹⁶⁴.

- Rituximab (studio LUNAR no demostró beneficio)¹⁶⁵; Ocrelizumab (BELONG, ECC suspendido antes de su finalización por tasa inasumible de infecciones atribuídas en Oriente)¹²⁹; Belimumab (antiBLyS)¹⁶⁶, recientemente aprobado por la FDA americana; Atacicept¹⁶⁷.

- Anticuerpo monoclonal antiCD 40L¹⁶⁸, Abetimus (LJP 394)¹⁶⁹

- Trasplante de Médula Ósea (TMO) o progenitores hematopoyéticos autólogos¹⁷⁰, dosis ablativas de CFsin TMO¹⁷¹.



OPCIÓN A MENCIÓN DE DOCTORADO EUROPEO

Estancia en The Rayne Institute

Lupus Research Unit

Guy's & St.Thomas' Hospital



Guy's & St Thomas'
HOSPITAL TRUST

RESUMEN EN LENGUA INGLESA





DD'C/smh

21st December 2010



Guy's & St Thomas'
HOSPITAL TRUST

TO WHOM IT MAY CONCERN

Re: **Adoración Martín Gómez**
Ctra.Málaga, num. 119, 04700, El Ejido, Almería, Spain.

This is to confirm that Dr Dorita Martin was a Visiting Research Fellow in the Louise Coote Lupus Unit at St Thomas' Hospital for a period of 4 months, from April to July 2006.

During this time she gained extensive knowledge in the clinical management of autoimmune diseases, and was actively involved in our routine weekly clinics, which included the lupus clinic, lupus pregnancy clinic, vasculitis clinic, the antiphospholipid clinic and the combined renal clinic. She was also present on ward rounds and attended our weekly Grand Rounds, as well as taking a full and active part in our weekly research meetings. Dr Martin also participated in the EuroLupus Project from her own Carlos Haya hospital.

Dr Martin's main areas of research were as follows:

1. APS and Lupus Nephritis. Studying biopsy reports from patients with lupus nephritis and +/- APS, and relating the pathology findings (arteriolar, hyalinosis, thrombotic microangiopathy, arteriolar necrosis etc.) with the presence of anticardiolipin or lupus anticoagulant antibodies. Transferring the results on to the database in collaboration with Dr Yousuf Karim.
2. Pregnancy and Lupus Nephritis. Studying charts from 100 patients in the Lupus Pregnancy Clinic and comparing final outcome with babies and APS +/- and nephritis +/-.

This data should complement her doctoral thesis on lupus nephritis. It was a pleasure having Dr Martin as a member of our team. She was an excellent ambassador for her university and would be welcome back at any time.

Signed:

Dr David D'Cruz MD FRCP
Consultant Rheumatologist and Reader
Lupus Research Unit





LUPUS

AN INTERNATIONAL JOURNAL

Editor:
Graham R.V. Hughes MD, FRCP

Lupus Research Unit
The Rayne Institute
St Thomas' Hospital
London SE1 7EH, UK

Tel: +44 (0)20 7620 2567
Fax: +44 (0)20 7620 2658
Email: lupusjournal@compuserve.com

MK/dlf

19th June 2006

TO WHOM IT MAY CONCERN

Re: Maria Adoracion Martin Gomez

This is to confirm that Maria Adoracion Martin Gomez joined our Lupus Unit at St Thomas' Hospital for 3 months from April-June 2006.

During her time in our Unit she attended the Pregnancy, Vasculitis and Renal Clinics and was present on weekly ward-rounds. She collaborated on several ongoing research projects in our department including: Outcome of pregnancy in previous lupus nephritis, Histopathologic patterns of APS in lupus nephritis and Risk of bleeding after renal biopsy in patients with Antiphospholipid Syndrome. She also attended weekly research, x-ray, histopathology, general hospital and seminars research meetings and our postgraduate yearly Ten Topics in Rheumatology meeting. During her stay with us, her contribution has been significant. She has been polite and punctual and has worked very well both independently and as part of a team. It has been a pleasure having her with us.

Signed.....

Munther A Khamashta MD, FRCP
Senior Lecturer/Consultant Physician
Director: Lupus Research Unit





IX. MENCIÓN A DOCTORADO EUROPEO. RESUMEN EN LENGUA INGLESA.

INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multi-systemic autoimmune disease that mainly affects younger women. The incidence of SLE is around 7.3 per 100,000.¹

Though the pathogenesis of SLE is still uncertain, it is known that a loss of immune tolerance leads to pools of antibodies that result in self-lesion of several systems.^{3,4} One of the most important systems that is affected is the kidney.

The diagnosis of SLE is based on clinical and laboratory criteria. The American College of Rheumatology criteria are the most widely used (Table 1).^{9,10} The natural history of SLE is characterized by episodes of relapses or flares alternating with remissions, and the outcome is difficult to predict^{2,4} because of the wide clinical range seen, ranging between permanent and asymptomatic remission to death.

In 1943, mortality of lupus patients was around 95% at 18 months, with renal and neurological damage being the major causes¹⁶. These figures have now improved¹⁸ and the 5- and 10-year survival rates are now 95% and 80%, respectively.^{19,20} Despite improvement in renal replacement therapy,²¹ infections, thrombosis and chronic renal disease are the major causes of mortality in all stages of SLE.¹²

Lupus nephritis (LN) therefore remains a prevalent and important problem in patients with SLE, occurring in up to 40-75% of SLE patients¹¹⁻¹³ and accounting for most of the mortality and morbidity among these patients.¹⁵ Moreover, the Spanish Registry of Glomerulonephritis disclosed that LN is the third most usual biopsied glomerulonephritis in Spain, the second among adults (prevalence 9.5%) and the first among all the secondary glomerulonephritis (Figure 1).¹⁴



Lupus nephritis classification and clinicopathological correlation.

The clinical characteristics of LN patients are very variable, as the renal involvement presents with diverse features (from mild asymptomatic proteinuria to severe renal failure). In addition, no exact correlation exists between the histological and clinical type of LN (Table 7), which thus prevents prediction of the type and degree of the lesions according to the laboratory findings. This highlights the importance of performing a kidney biopsy, which is decisive when deciding the type and aggressiveness of the treatment. The main aim of doing a biopsy is to provide safety and certainty that the treatment applied, which is not exempt from risks, is in accordance with the severity of the disease and that the information about the short- and long-term prognosis will be useful for the duration and intensity of the therapy.^{28,31-4}

The first kidney biopsy was done during the 1950s. In 1974, in Buffalo, New York, Pirani and Pollak designed the first classification of LN admitted by the WHO (Table 2). This classification has since been revised on several occasions: 1982 (Table 3), 1995 (Table 5) and 2003 (Table 6). Anything that is revised and reclassified over the years is said to reflect a certain degree of uncertainty and lack of knowledge, but the main aim is to standardize opinions, emphasise the relevant clinical lesions and encourage the elaboration of uniform, reproducible reports by all centres.⁴²⁻³

Until about 30 years ago, the prognosis for patients with LN was very poor, but it has improved noticeably with immunosuppression therapy and disease management.¹⁷⁻²¹

Treatment

As well as treatment for proteinuria and general therapy for the cardiovascular risk, immunosuppression has been and remains the basis of all therapy for LN.

Though steroids were introduced in the 1950s we have still not found another molecule to replace them, concerning either their beneficial or their harmful



effects.⁶³ In the long term, the side effects of prednisone are clearly dose-dependent. The doses used have mostly been random, and conclusions are therefore difficult.⁶⁴ At the present time attempts are being made to reduce the dose, both during flares and in maintenance therapy, where doses no higher than 5-10 mg/d are recommended.⁶⁵⁻⁷

Treatment with cytotoxic immunosuppressors has been considered the first option by different groups,⁶⁹⁻⁷¹ including ours,⁷² applying different therapeutic strategies that have been modified over time.⁷³

The early studies with **cyclophosphamide** date from 1976 in patients at the Mayo Clinic,⁷⁹ showing improved conservation of renal function and a lower index of relapses over the long term ($p=0.04$) than monotherapy with prednisone (PD). With effect from this time, several studies were published in patients with severe forms of LN.⁸¹ The best known of these studies were undertaken by the US Health Institute,^{70,82} backed up by several meta-analyses (80,85) which showed the superiority in terms of kidney survival of immunosuppressors versus steroids and, in particular, of cyclophosphamide.^{80,84}

Agreement now exists about the combined therapy with PD and IS in the proliferative forms of LN, and given that the toxicity of cyclophosphamide is related with the total accumulated dose,⁷⁰ the tendency over time has been towards the already mentioned reduction in dose.⁷¹ Austin *et al*⁸⁵ described an intermittent schedule consisting of induction of remission with monthly intravenous pulses of 0.5-1 g/m² for 6 months, followed by three-monthly pulses for two more years. This became the most widely used regime during the following years.^{73,91-3} This led to what became known as "induction therapy" with the later "maintenance therapy". Other later protocols⁹⁰ also shortened the duration of maintenance treatment, showing acceptable results in induction of remission, fewer side effects, but greater rates of relapse than those reported with longer-lasting treatments. To alleviate this and as an alternative to cyclophosphamide in maintenance, regimens were designed that preserved cyclophosphamide as induction therapy but changed to azathioprine for maintenance of remission.⁹¹⁻³



In 1991 preliminary data were published by the London group at St. Thomas hospital analyzing the induction therapy with low doses of 500 mg of cyclophosphamide given weekly, followed by oral cyclophosphamide or azathioprine in patients with LN⁹⁴ or other autoimmune disorders.⁹⁵ After the initial success, in 1996 Houssiau and Hughes led the *Eurolypus Nephritis Trial*,⁷¹ a European multicentre study to compare therapy with 6 fortnightly low-dose cyclophosphamide pulses (500 mg) as induction *vs.* 6 monthly pulses (0.75g/m²) + two quarterly pulses. The results were very promising, as no significant differences were found in terms of renal failure or relapse between the two treatment groups.

At the end of the 1990s there appeared the first reports about the use of **Mycophenolate mofetil (MMF)** in humans with LN, as induction therapy in refractory cases, generally to cyclophosphamide.¹⁰⁵⁻⁷ Later, the indication for MMF as the first choice was endorsed. The first of these reports was by Chan *et al*,¹¹⁰ who found no differences in terms of kidney survival, relapse or complications between patients treated with MMF for 12 months and cyclophosphamide + AZT (6m+6m), although only 21 patients were included in each group. Another group¹¹¹ undertook a controlled trial in 44 patients, and found no differences in remission at six months between the groups (IV cyclophosphamide for 6 months *vs.* oral MMF for 6 months). In a non-inferiority trial in 2005 with the main outcome measure also of remission at six months, Ginzler *et al*¹¹² reported the superiority of MMF *vs.* cyclophosphamide at achieving complete remission (p=0.005), but not so for partial or joint. The results have recently been published of one of the best CCT from the systematic viewpoint (international, multicentre, multiracial with 360 patients), which examined the main outcome of induction of remission after 6 months of MMF (3g/d) *vs.* cyclophosphamide (6 monthly pulses of 0.75g/m²); no significant differences were found between the two, nor in terms of safety.⁶⁷

Concerning maintenance therapy, Contreras *et al*¹⁰⁰ were the first who, using a CCT, noted the superiority of MMF compared with cyclophosphamide in terms of kidney survival (p=0.05), relapse-free time (p=0.02) and side effects, such as



amenorrhoea, infection and gastric symptoms; though no significant differences were seen in any of the comparisons between the two drugs. The *MANTAIN Nephritis Trial of the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus* study reinforced these results by means of a multicentre study involving 105 patients followed-up for 48 ± 14 months, and in which our group also participated.¹⁰¹ The maintenance phase of the ALMS study, which compared AZT vs. MMF in patients who had previously experienced remission in the induction phase, extended to 36 months¹¹³ and showed the superiority of MMF for the main outcome variables, with a significance of $p=0.003$ for death, ESRD and renal failure, defined as doubling the baseline creatinine; $p=0.027$ for the time to renal relapse; and $p=0.017$ for requiring rescue treatment with steroids. The incidence of adverse events was similar in both groups.

With all these data, MMF has become the first-line choice with cyclophosphamide for Classes III, IV and V LN. According to the experts,¹¹⁴ cyclophosphamide would only prevail in patients with severe kidney failure, which cases are mostly excluded when analyzing the efficacy of both drugs in the various studies published to date.

METHODS

The present study aimed to evaluate the experience of a multidisciplinary group with a large series of patients diagnosed with severe LN by means of kidney biopsy and treated with pulses of cyclophosphamide or MMF for induction of remission.

In 1982 Carlos Haya Hospital and the Virgen de la Victoria Hospital started attending lupus patients in Malaga. Three groups of specialists (Rheumatologists, Internists and Nephrologists) treated patients similarly. Treatment was given to patients diagnosed with SLE between 1985 and 2010 in accordance with the criteria of the *American College of Rheumatology*,⁹ and with class III, IV or V nephritis according to the relevant classification for each period (1982, 1995, 2003).

Between 1985 and 1990 the patients were given cyclophosphamide approximately 1 gram (0.75 g/m^2) monthly for 24 months, as well as a tapering



schedule of steroids (Group A, n=36). With effect from 1991, in an attempt to reduce adverse effects and based on the preliminary results obtained by the NIH,⁷⁰ it was jointly decided to change the monthly treatment schedule with effect from 6 months to quarterly pulses, thereby establishing a clearer limit between induction therapy and maintenance therapy (Group B, n=61).⁷⁰ In the 21st century, as a result of the participation by our centre in the multicentre "EuroLupus Nephritis Trial" study,⁷¹ we again modified the regimen, this time focusing on both the treatment of induction (monthly pulses of 500 mg fortnightly) and of maintenance therapy, replacing cyclophosphamide by AZT (2 mg/Kg) or MMF (1-2g/d) for 36 months in those patients who had achieved remission¹⁰¹ (Group C, n=21). In 2006 we participated with the inclusion of patients in the ALMS/ASPReVA study,⁶⁷ and thus, at the same time, started considering the use of MMF as induction therapy (initial dose of 0.5 or 0.36 g/12h during the first week and increasing by 1 g weekly to reach 3 or 2.16 g/d in the third week and throughout the induction phase) and also for maintenance (1-2 g/d) (Group D, n=26).

The steroid regimen was as follows: 3 pulses of 500 mg of 6-methylprednisolone on three consecutive days in the following circumstances: a) Acute renal failure, b) Signs of severe systemic involvement of SLE, and c) Nephrotic syndrome. Then, up until 2000, the patients received prednisone 1 mg/Kg/d the first month (maximum 60 mg/d), 0.6 mg/Kg/d the second month, 0.4 mg/Kg/d the third month, 0.3 mg/Kg/d the fourth month, 0.25 mg/Kg/d the fifth month, and 0.2 mg/Kg/d as a maintenance dose. With effect from 2001, the starting dose was 30 mg/d and, at the discretion of the attending physician but with no fixed dose, the general idea was, and still is, the quickest reduction possible depending on the course of the symptoms.

The biopsies were all studied by the same expert nephropathologist, Dr. Isabel García, with the clinical and analytical information available for each case (not blind).

The patients were included in the study retrospectively, and followed prospectively and periodically in the outpatient office every few months, depending on the clinical and analytical stability (maximum, yearly).



OBJECTIVES

We aimed to determine precisely the results for the whole population treated in general and comparatively between the different groups or treatment periods, mainly in terms of overall and kidney survival, and thus determine the optimum dose of cyclophosphamide, its comparison with MMF and AZT and similarity in efficacy and secondary effects with data reported by others.

1. Primary aim:

- To determine, in statistical terms, the overall mortality of the group and kidney survival.

2. Secondary aims:

- To establish or confirm independent variables predicting risk or protection in kidney and patient survival.

- To determine the optimal dose of cyclophosphamide as induction therapy in terms of kidney survival.

- To assess the implication of the accumulated dose of cyclophosphamide in the various treatment groups in side effects.

- To determine the efficacy in medium- to long-term maintenance of remission in the various treatment groups, as well as the percentage of relapses and the factors influencing them.

3. Outcome variables. Definitions.

- Patient survival: death.

- Kidney function survival: time from start of immunosuppressive treatment to doubling of initial serum creatinine for, at least, two months.

- Kidney failure (reduction of filtrate or renal clearance): creatinine >1.3 mg/dl in women, >1.5 mg/dl in men.

- Nephrotic proteinuria: >3.5 g/24h in 24h urine or urinary proteinuria/creatinine ratio >3.5 mg/g.¹³⁴

- Active sediment: (>5 red cells per field or >5 leukocytes per field, without a catheter).



- Complete remission/response:¹³⁵ Complete remission of lupus nephritis was considered to be the reduction in proteinuria to at least 500 mg/d, absence of activity in the sediment and normalization or stabilization of the serum creatinine (\pm 25% of baseline level).

- Partial remission/response: reduction in proteinuria by at least 50% compared with baseline, absence of activity in the sediment and normalization or stabilization of the creatinine.

- No remission/response: absence of any of the criteria of complete or partial remission.

- Relapse or flare: presence of a) or b) \pm c):

a) Nephrotic relapse or flare: reappearance of proteinuria at over 0.5 g/d if there had been complete response or an increase in proteinuria (>50% from baseline) if the response had been partial, with or without mild active sediment and/or mild increase in creatinine.

b) Nephritic relapse or flare: reappearance of active sediment (>5 red cells per field and/or >5 leukocytes per field) and a habitual but not necessary increase in creatinine more than 25% above baseline, with or without proteinuria in the non-nephrotic range.

c) Increase in titres of anti-DNA antibodies and/or reduction in C3 and/or blood disorders (leucopenia, lymphopenia, anaemia).

- Hypertension (>140/90 in two repeated supine measurements). If the history failed to record the use of ACE inhibitors or ARA 2, the treatment was considered to be taken.

- Side effects:¹³⁶ analysis of the adverse effects are described according to their description or otherwise in the clinical history of the patient, during the first 2 years of follow-up with effect from the start of immunosuppressive therapy. Scientific rigor has to be considered in the supposition of data collection in a retrospective study of this nature with so many years of follow-up.

- Osteoporosis: clinical fractures (not BMD). In the absence of any mention in the clinical history, absence of the effect is assumed.

- Infections: clinical or analytical UTIs, pneumonias, peritonitis, meningitis...

- Fertility: early amenorrhoea (no hormone analysis). Similar to the other AEs, the clinical onset was analyzed if the patient reported it during the first two years.



1. Statistical study.

4.1. Descriptive analysis.

The statistical summary is expressed in absolute and relative frequencies. The central measure used for the quantitative variables is the mean and for dispersion variables the standard deviation (SD) and 95% confidence interval.

4.2. Comparative analysis. Baseline characteristics and results.

One-way ANOVA was used to compare quantitative variables and the Chi square for qualitative variables. Comparison of the results obtained in the four treatment groups was done by repeated measures ANOVA, with the various measures over time (6, 18 and 24 months) being the intragroup factor and the immunosuppressive treatment (cyclophosphamide in its various doses and MMF or AZT) or treatment period (1985-1991, 1991-1999, 1999-2004, 2004-2010) being the intergroup factor. Contingency tables for comparison of ordinal variables were done with Pearson Chi square line-by-line association.

4.3. Survival analysis.

Survival functions were calculated with Kaplan-Meier analysis. The comparative analysis was measured by Log Rank. Significance was considered to be an alpha error <5% in two-tailed tests. The 95% confidence intervals were calculated with statistics software. The models resulting from the univariate and multivariate analyses were done by Cox Regression with the Wald statistic for stepwise introduction of data, considering an input level of significance of 0.10 and output of 0.20.

4.4 Binomial logistic regression.

The consistency of the model was estimated by the Hosmer and Lemeshow test. The multivariate analysis was done by stepwise introduction with the Wald statistic, considering an input level of significance of 0.10 and output of 0.20, retaining the 95% CI.



RESULTS

2. GLOBAL.

1.1. Demographic.

The study included 144 patients, 28 men and 116 women, with a mean age of 30.48 ± 11.3 years at the time of biopsy. The mean follow-up period was 124.82 months, SD 86.20.

1.2. Clinical presentation.

A total of 135 kidney biopsies were performed, with the following diagnoses: one case of type II mesangial GN (0.7%), 25 (17.4%) focal proliferative GN, 79 (54.9%) diffuse proliferative, 19 (13.2%) type V pure membranous, 8 (5.6%) mixed type V+III and 3 (2.1%) V+IV. No type VI was found (Table 9).

The clinical forms of presentation detected were (from most to least): proteinuria in 139 patients (97% of the cases), of which it was nephrotic in 78 (54.2%); 104 patients (72.2%) had active sediment; 47 patients (32.8%) manifested with creatinine >1.3 mg/dl.

Table 10 reflects the baseline characteristics of the series, most of which were normal (Figures 2-10).

Hypertension at the onset of the disease was found in 51.4% of the cases. The percentage of patients who took ACE inhibitors or ARA 2 during the induction was 46.5%.

1.3. Survival analysis.

1.3.1. Patient survival.

The overall survival of the whole group at 5, 10, 15 and 20 years was 92%, 87%, 80% and 80%, respectively (Figure 11). The number of patients who died was 18 (12.6%) after 1495 patient-years of follow-up. The mean age at death



was 41.58 ± 11.62 years. The cause of death was known in 15 of the 18 patients: cardiovascular in 10, sepsis-multiorgan failure in three, one traffic accident and one haemorrhagic stroke.

The **Cox multivariate analysis** confirmed the independent prognostic factors of death to be age at diagnosis of the nephritis ($p=0.023$, Hazard Ratio 1.05, CI 1.01-1.10), kidney survival ($p=0.046$, HR 1.55, CI 1.01-2.55) and having an infection ($p=0.044$) (Table 12).

1.3.2. Kidney survival

The **Kaplan Meier analysis** showed that the mean event-free kidney survival for the whole group was 239 months (CI 214-263), with a standard error (SE) of 12.36. At 2, 5, 10, 15 and 20 years the kidney survival, by Kaplan Meier analysis, was 94% ($n=120$), 91.2% ($n=91$), 80.7% ($n=56$), 67.1% ($n=25$) and 61.5% ($n=9$), respectively (Figure 12).

In the **Cox multivariate analysis** (Table 15), the final model retained the variables baseline creatinine ($p=0.022$, HR 1.30, 95% CI 1.10-1.61) and complete remission ($p=0.004$, HR 0.23, 95% CI 0.08-0.63).

1.4. Analytical course of renal and immunology parameters in the first two years of following.

The repeated measures analysis showed a significant reduction in levels of creatinine and proteinuria in the overall group over time ($p<0.001$) (Figures 14,15).

The treatment managed to normalize the parameters of SLE immunological activity (C_3 and anti-DNA) significantly ($p<0.001$) in the first 6 months, after which it was stable (Figures 16-18).

The figures for haemoglobin (Figure 18) and platelets (Figure 19) improved significantly in the overall group of patients ($p<0.001$ and $p=0.002$).



1.5. Renal response.

1.5.1. Induction of response at 6 months.

At 6 months, 87 of the 130 patients (66.9%) had attained criteria of remission (complete: 39.2%, and partial: 27.7%) (Table 17).

In the multivariate logistic regression only baseline proteinuria ($p=0.034$) remained as predictive factor in the final multivariate model (Table 19).

1.5.2. Maintenance of remission at 24 months.

At the stipulated end of maintenance treatment (24 months), 92 of 120 patients for whom data were available (77.3%) remained in remission (14.2% partial and 62.5% complete) (Table 21).

In the **Cox** multivariate regression analysis (Table 22,23), baseline creatinine ($p=0.039$) was the only variable remaining in the final model as an independent predictive factor.

1.6. Adverse effects.

An infectious AE was seen in 39% of the patients during the first 24 months after starting therapy. Urinary tract infections were the most common (22.7% of the sample), followed by cutaneous herpes zoster (8.8%) and pneumonia (4.4%). One patient had laryngeal tuberculosis, and another peritonitis secondary to complicated acute pancreatitis. Other infections included oropharyngeal or genital candidiasis and herpes simplex (Table 27). At baseline, 30% of the patients had leucopenia, which reoccurred in 25.4% at 6 months, 15.3% at 18 months and 21.8% at 24 months. Most resolved with no complications, except for two patients who had septic multiorgan failure (peritonitis and pneumonia due to CMV).

Of the four malignant neoplasms that developed (2.9%), one was of the breast, one endometrial, one non-Hodgkin lymphoma and one colon carcinoma that is currently under treatment by the oncologist. None has yet resulted in death.

Of the 116 women in the study, 19 (17%) openly mentioned the presence of amenorrhoea during the 24 months after starting immunosuppressive therapy.



The most severe bone alterations in the series were necrosis of the femoral head (16 patients) and one vertebral fracture-compression, all diagnosed clinically and requiring prosthetic replacement (Table 28).

1.7. Relapses.

Data were obtained for 115 patients who had relapsed during treatment (Table 29); 45 (39%) had renal relapse. Twenty-eight had one single flare during the follow-up period, nine had two flares, six had three flares, one had five flares and another had seven flares, giving a total of 120 episodes among the patients who relapsed and 219 in the whole series.

The form of presentation of the flare was: nephrotic in 30 cases (66.6%) and nephritic in 9 (20%). In 6 it was not possible to determine the form of presentation.

In the Kaplan Meier survival analysis, the mean relapse-free time (survival time) of the whole sample was 124 months (CI 104-145), SE 10.48 (Figure 21).

In the Cox multivariate regression, gender ($p=0.075$), baseline proteinuria ($p=0.210$) and infection ($p=0.18$) lost their significance. The variable treatment group in its two dimensions indicated that group C had a higher risk of relapse than group A ($p= 0.020$). The threat of a flare did not appear to differ between groups A, B and D (Tables 31 and 32).

Among those who had renal relapse, 13.3% (6 p) were not taking any immunosuppression at the time of the flare, 35.5% (16 p) took differing doses of oral steroids, 8.8% (4 p) were receiving MMF and the same AZT, 2.2% (1 p) cyclophosphamide and another MTX. Data were not available for 13 patients.

The treatment of the 90 relapses for which data are available was: steroids in monotherapy in 6 episodes, IV cyclophosphamide in 57, MMF in 15, rituximab in 8, cyclosporine in 2, IV immunoglobulin in 1, and multitherapy (MMF+rituximab) in another one. Of the 57 with cyclophosphamide, 8 received regimen A, 33 B and 16 C. Analysis was made of the episodes in the patients who received cyclophosphamide and MMF ($n=72$).



2. ANALYSIS BY TREATMENT GROUP

2.1. Demographic. Clinical presentation.

The baseline characteristics of the various treatment groups are shown in table 35. Group A contained 36 patients (25% of the whole sample), group B 61 (42.4%), group C 21 (14.6%) and group D 26 (18%).

An initial evaluation of the four study groups (table 36) shows similar values for gender, but with time nephritis was increasingly diagnosed in older patients ($p=0.046$). In group A, the profile of renal involvement mostly included patients with proliferative type LN, whereas those treated in later years had a higher percentage of membranous component (Table 37). In the disease activity indexes, group B almost had significantly lower levels as compared with those of groups A and C ($p=0.054$). No significant intergroup differences were found concerning CI, which was low in all four groups and near 1. Concerning renal function, the patients in group A started with higher creatinine levels (2.08 ± 1.68) compared with the other groups (B 0.82 ± 0.48 , C 1.10 ± 0.96 , D 0.93 ± 0.45), $p<0.001$. Proteinuria was also higher in group A (6.11 ± 4) than the other groups (B 4.5 ± 3.4 , C 4.5 ± 2.9 , D 4.7 ± 3.5), $p=0.030$.

The presence of hypertension was more common in group A patients than those in groups B, C and D, but was at the limit of significance in the intergroup analysis ($p=0.057$). However, the percentage of patients treated with ACE inhibitors or ARA II did reach a significant difference, being greater in the most recently treated patients ($p=0.001$).

The difference in the total amount of IV cyclophosphamide administered was important ($p<0.001$), with group B receiving approximately little more than half (8.9 ± 4.5 g) and group C (3 ± 0.9 g) one fifth that of group A (15.1 ± 9 g).



2.2. Survival analysis.

2.2.1. Patient survival.

Survival analysis at 5 and 10 years showed that 97% and 94% of group A patients were alive (35 and 34 of the 36 patients); 95% and 88% in group B (58 and 54 of the 61 patients), 89% and 80% in group C (19 and 17 of the 21 patients) and 96% and 48% in group D (25 and 13 of the 26 patients) (Figure 30). No significant differences were found between groups (Log-rank 0.252).

2.2.2 Kidney survival.

Survival analysis at 5 and 10 years showed 92% and 97% of patients without renal failure in group A; 92% and 86% in group B, 84% in group C and 96% in group D (Figure 31).

The likelihood of still maintaining serum creatinine concentrations within a normal range or lower than double the baseline was similar in the four groups (Log-rank 0.399).

2.3. Evolution of the outcome variables (repeated measures ANOVA).

Table 39

An interaction existed in the levels of creatinine according to the time of study considered and the treatment group ($p=0.009$). Concerning the latter, the difference was found between baseline levels in group A and the other groups, but not in the other measurements, which were all similar (Figure 32).

In terms of proteinuria, the three treatment groups started and finished with similar figures, noting a significant reduction over the 24 months (Figure 33). No difference was seen between the groups ($p=0.328$).

The sediment changed from active to inactive over time in the whole sample of treated patients and in the group analysis ($p<0.001$), with no difference between the different groups ($p=0.321$).



No differences were seen between groups regarding the parameters of lupus activity studied (C3, C4, antiDNA), either at the start or during the follow-up (Figures 35-37)

2.4. Renal response.

2.4.1. Remission at 6 months.

At 6 month, 67% of the sample had experienced remission, 39% completely and 19% partially, with no differences between groups in any grade (χ^2 0.33, 0.61) (Tables 40,41)

2.4.2 Remission at 24 months.

At 24 months after the biopsy, remission had been experienced by 87% of group A, 70% of group B, 74% of group C and 73% of group D, with no differences between groups (LR test 3.31, $p=$ 0.34) (Tables 42,43).

2.5. Adverse events

The main adverse events during the treatment period, from least to most important, included gastrointestinal, experienced by 7 of the 26 patients in group D, and which led to change in the metabolite in 4 patients. Relevant data collection in groups ABC was scarce, as mentioned earlier.

In the first 24 months of treatment, 21% of group A, 30% of group B, 28% of group C and 27% of group D experienced leucopenia, with no significant differences between groups in any of the measures. Infections occurred in 39.4% of the patients in group A, 40% in group B, 60% in group C and 32% in group D, with no significant differences between groups (χ^2 3.86, $p=$ 0.27).

The number of women with persistent menstrual alterations after treatment that were qualified as early menopause was 10 (37%) in group A, 9 (19.6%) in group B, and none in groups C and D (χ^2 16,86, $p=$ 0.001).

2.6. Relapses:



The mean flare-free time was 143.7 months for group A (SE 15.8, range 113-174), 106 months for group B (SE 12, range 83-130), 48 months for group C (SE 8.4, range 30-63) and 47 months for group D (SE 6, range 35-59), LR 9.23, $p=0.026$ (Figure 38).

In the multivariate analysis for the whole group with the variable flare considered as the dependent variable, the treatment group also emerged as a predictive variable, with group C having the highest risk (see section 1.7).

DISCUSSION

Lupus glomerulonephritis is the most severe complication that can present in lupus patients.¹⁹⁻²¹ There seems to have been a clear improvement in overall survival in recent years.^{12, 16-21} This is partly due to a better understanding of the disease in general, and nephropathy in particular,⁵¹⁻⁶² and also to advances in immunosuppressive treatment. Our study includes a large number of patients with LN over a long period of time during which all these factors vary considerably.

In our group, the age at presentation and the gender coincide with those of most studies.^{4,67,26,44,137-40} The same can be seen with the disease debut.^{4,18,44,67,69,71,92-3} The mean creatinine was 1.38 mg/dl even though no patient was excluded due to this, unlike in other studies.^{91,111-2}

The almost constant performance of a kidney biopsy in this large series coincides with the general practice of nephrologists in Spain, as lupus glomerulonephritis is the leading secondary glomerulonephritis that undergo a biopsy.¹⁴ The various types of LN were distributed similarly to published data^{44,69,138-40} (Table 48). The new histopathological classification that enlarges the subtypes III, IV and V⁴⁰⁻³ may facilitate future interpretation relating to therapeutic or prognostic responses, but in this study we have to interpret these data with caution as the biopsies were not checked retrospectively.

The low values in the chronicity indices can be explained by the fact that all the patients were recently diagnosed and treated in their first flare. Thus, it is



possible that this circumstance may have influenced positively the good response to treatment in the whole group.

Patient survival was very satisfactory for the overall series. Compared with other series, we are within the range aimed for. The aetiology was also mainly cardiovascular (55%) and infectious (17%).^{12,44,123,137-8,140} The age of death, though young (41 years) was still comparable to other series⁴⁴ (Table 49).

In our multivariate analysis, each year of age increased by 5% the probability of death, just as doubling the serum creatinine was associated with a 55% higher probability, as also seen by many others.^{12, 16-7,19,25,140} Having an infection did not pass the multivariate screening, as also in the case of the group of Liang *et al*,¹⁴¹ though against logic and unlike other studies,^{12,140} perhaps due to the type of analysis (no difference was made between severe and mild-moderate infection). Nor did the presence or degree of remission have an influence in our univariate or multivariate tests, unlike the study of Korbet *et al*.¹⁴²⁻³ This may be influenced by the difference in the definition of remission.

The results for **CRF and ESRD** at the end of the follow-up were satisfactory, similar^{121,139} and even better^{15,44,138} than in other series. Our indexes for kidney survival are also similar to those of other series with the same treatment era^{121,123} (Table 50). During the history of LN several prognostic factors have been described for the development of CRF^{15,44,91,125-8} (Table 50). In our sample, given that not all the information was available for all the patients, the focus was on the various analyses, with the following results:

- * All the analyses showed that the higher the baseline creatinine, the worse the kidney survival.
- * In the subgroup of patients for whom all the information was collected (Table 17), the chronicity index (p=0.011, HR 2.71) remained in the multivariate model, though the patients providing this information were mainly in the periods A and B. The prognostic value of the CI seems greater to that reported for activity indexes, as for values above 3 the likelihood of regression of the lesions is considerably lower.^{31,145}



* In the groups treated with high doses of cyclophosphamide, group A seemed to have better results than group B. Group D also had better results, though as it only contained 11 patients interpretation of these results should be limited and made with caution, even more so considering that the Kaplan Meier survival analysis showed no differences between groups.

* A majority (67%) of the patients responded early at 6 months, data that are similar or even better than those seen by Ginzler,¹¹² Ong¹¹¹ and in the Aspreva study.⁶⁷ Each gram of proteinuria represented a 15% risk of no response, as opposed to the haemoglobin which acted as a protective factor. Sisó et al⁴⁴ also highlighted the importance of proteinuria as a predictive factor. The criteria for a complete response used in our study (proteinuria 24h \leq 0.5 g/24), slightly more demanding than the early studies of the NIH⁷⁰ but not less strict than the European and American recommendations,¹³⁴⁻⁵ coincide with the new KDIGO guidelines (pending publication in the spring of 2011). The same did not occur with the results for partial response which, though they coincide with the study of Rivera *et al*⁶⁹ and a subanalysis of MAINTAIN¹⁰¹ hinder comparison of the results seen in other studies.

* Reaching or maintaining the response at 2 years of follow-up influenced the final renal function. The greater significance seemed to be for complete remission (HR 0.012), though partial remission in the subgroup of patients with complete information also seemed to have a beneficial influence on kidney survival, as also seen by Chenn *et al*.¹⁴³

The figures for **creatinine** and **proteinuria** improved significantly over the first 24 months in the whole sample, with a similar pattern to that seen elsewhere.^{69,101} Multivariate logistic regression confirmed baseline creatinine with 33% for each mg/dl and baseline C₃ with 1% as independent risk factors for failing to reach remission (Table 51). We found no association with baseline proteinuria, even stratifying it according to its intensity (more or less than 3.5g/24h).

⁵ The parameters of **lupus activity** (DNA and C₃) improved significantly and with the same pattern as the renal data, demonstrating efficacy in the treatment of the underlying disease. The levels of C₄ improved, though not significantly, which is



not of concern given the doubtful role of this parameter as an indicator of lupus activity.⁸

Even though gastrointestinal symptoms are among the most frequent **side effects** attributed to immunosuppressive therapy in these patients,^{100,113} the data from our series do not support this.

The proportion of avascular necrosis varies from 1-18% depending on the series, the treatment era and the follow-up period of the study.^{71,85,89,93,101,137} Our 11% agrees with data published during the early decades of treatment with cyclophosphamide.^{69,85-9} The particular dose of steroids is not reported, nor the antiphospholipid state, which is a determinant condition in avascular necrosis.

Amenorrhoea was reported by 17% of the patients during the first 24 months, which is when the highest doses of cyclophosphamide are given and which agrees with the literature.^{69-71,85,89-93,100-1,110} More recently, the use of low doses of cyclophosphamide has also reduced the incidence of menstrual alterations.^{69,71,100-1}

Neoplastic disorders were uncommon and similar to other studies with an equivalent follow-up,^{44,70,85,93,137} and have as yet not resulted in an increased mortality in the group.

From 15% to 30% of our patients had leucopenia at some stage during the first 24 months, which led to the feared infections described in 40%, apparently somewhat higher than previously published.^{44,70,79,85,89,91,93,109,137} As well as considering the cultural, sociosanitary and ethnic differences,¹⁵⁰ many authors have only reported the severe episodes, as per the consensus,¹³⁶ but we did not make any separation according to severity. If we compare our results with those of the EuroLupus Nephritis Trial¹⁰¹ or MANTAIN,⁷¹ which did indeed publish all the events, we are within the usual interval (39% and 33%, respectively). Although only two patients died from infection, the univariate analysis showed its importance in the overall patient survival. A Mexican group attributed this result to the delay in immunosuppressive treatment and the subsequent increase in relapses,¹²⁷ which was suggested in our univariate analysis but not confirmed in the multivariate analysis.



The incidence of **renal flares** ranges from 27% to 66% in the various studies.^{69,100,121} (Table 52). Our series was in this range, with 39%. The differences between the various studies are due to many factors, such as the criteria for relapse, the follow-up period and the maintenance treatment used.

Just the variable treatment group was shown to be predictive of a flare, in favour of the use of high-dose cyclophosphamide versus the quarterly regimen of group C. Mosca *et al*⁹⁰ noted something similar, though later, in the ELNT we were unable to corroborate this (27% vs. 29%, $p=0.80$), but we should bear in mind the follow-up period of our series.

Analysis of the four **groups ABCD** shows two important differences: one was the immunosuppressive agent used and the other concerns the debut and non-immunosuppressive therapy used,⁶² covering 25 years between the first and the last. Finally, any comparison between the groups should consider that group B had twice the number of patients than the other arms (the same occurred in the studies of Fiehn²⁶ and Bono¹³⁷), and the follow-up period, logically, was not the same, though this was controlled for in the survival analysis.

The greater creatinine and proteinuria at the time of the biopsy in group A may be related with the currently argued debate for an early diagnosis. Fiehn²⁶ found identical data when comparing the same treatment decades. Likewise, Bono *et al*,¹³⁷ who had baseline differences between groups in proteinuria, creatinine and CRF, in favour of the last decade.

Patient survival was similar for the 4 groups, unlike the study by Bono,¹³⁷ in whose cohort survival was significantly lower prior to 1976 than afterwards.

Another heterogeneity detected in the baseline characteristics of the various groups was a greater prevalence of hypertension in group A ($p=0.057$) and the progressively increasing prescription of ACE inhibitors or ARA 2 as we approached the current period, in agreement with the tendency to use these drugs as antiproteinuric agents and not just for the treatment of hypertension. In the cohort of Fiehn²⁶ no intergroup differences were detected in the presence of hypertension at diagnosis, though antihypertensive drugs were more often



required in the older patients (80% vs. 51%, $p=0.026$). The use of ACE inhibitors, however, was greater in the more recent group (47% vs. 25%).

In the **repeated measures analysis**, no significant differences were seen between groups in the parameters of lupus activity or proteinuria, similar to what is found in the literature.^{67,71,79,93,101} The differences in creatinine reflect the worse baseline status of group A which, despite starting with higher figures, achieved the same degree of improvement as the rest, at that time and with high-dose cyclophosphamide, which shows that this is not the regimen to follow in patients with worsening renal function. In this respect there is great disagreement, based partly on the lack of studies with patients with moderate-severe renal failure, either due to the rarity of this presentation or because when it is present the patients have been excluded.^{18,67,69-70,89-93,99,110-2} Some experts, like Bertias and Boumpas,¹¹⁴ favour the use of cyclophosphamide in these situations, perhaps because of a certain feeling of safety provided by knowledge of the management of a drug that has grown and developed with LN.

Controlling the follow-up period with Kaplan-Meier, **kidney survival**, measured as "not doubling baseline creatinine", was similar in the whole cohort (Log-rank 0.399). Fiehn²⁶ found a better kidney survival in the 1990s (95% vs. 65% at 10 years, LR 0.045), but we should recall the low number of patients included at that time ($n=15$) and the different outcome measure (Creatinine >1.25 mg/dl).

Nor did we detect differences in **early renal response** after induction treatment ($p=0.61$). Among those studies that compare different induction treatment similar to ours is the ELNT,⁷¹ which found no differences between the monthly and fortnightly cyclophosphamide groups, equivalent to our groups AB and C, with their outcome variable being compound and more strict. Though the two studies share patients, the inclusion periods differed. Chan *et al*¹¹⁰ in 2000 studied 21 patients per arm with monthly cyclophosphamide vs. MMF, at similar doses to our groups AB and C, respectively. They found no difference between the two treatments, either in complete or partial response. They did, however, exclude patients with creatinine >3.4 mg/dl and just 12/42 had creatinine >1.3 mg/dl. Nor did Ong *et al*¹¹⁵ find differences between monthly cyclophosphamide



and MMF, with remission indexes similar to ours. In the same year, Ginzler *et al*¹¹⁶ published a non-inferiority study, showing 79% response in the cohort treated with MMF (near our 73% in group D) and 61% in the cyclophosphamide group (also near our 69-67% in groups AB). Notably, they excluded patients with creatinine >3mg/dl or clearance <30 ml/min, though this was not so in the ELNT. Finally, nor did the ALMS study⁶⁷ show superiority of MMF vs. cyclophosphamide for an early response at 6 months, with indices of 56% for MMF and 53% for cyclophosphamide, slightly worse than previously published, though this exemplary study did include a considerable number of patients with clearance < 30 ml/min (20 in the MMF arm and 12 in the cyclophosphamide arm). I have been unable to find any other study comparing 500 mg per fortnight of cyclophosphamide vs. MMF and which, indirectly, was not ours.

The **response at 24 months** was no different between the groups (p=0.34). The frequency and the relapse-free time did vary, against group C (p=0.026) in comparison with the groups that received high doses of cyclophosphamide, as described by Mosca in the Lupus of 2000.⁹⁰ Contreras *et al*¹⁰⁰ found better results with MMF than quarterly cyclophosphamide in the variable flare-free time and a compound variable of death + CRF. This is not completely similar to our study as the induction in both arms was done with cyclophosphamide and in our study group D took MMF. The MANTAIN¹⁰¹ and ASPREVA⁶⁷ studies compared different drugs to ours. In addition to what has already been commented, it is notable that on many occasions division between induction and maintenance is difficult when comparing the different protocols. That is, comparison between group C, with an induction period of 3 months, and group D, of 6 months, sometimes leads to a systematic error that is hard to interpret.

No significant difference was found between the groups in the percentages of **leucopenia** or **infections**, similar to the findings of the ELNT⁷¹ but unlike the group of Contreras,¹⁰⁰ who found more infections in the patients treated with cyclophosphamide, though the percentage of leucopenia was similar.

The incidence of amenorrhoea, temporary or permanent, was notably higher in the groups with high doses of cyclophosphamide, which yet again confirms the association of this adverse event with this treatment.¹⁰⁰



Finally, the **limitations** of this study include those implicit to any retrospective work. It is an advantage to have an expert nephropathologist available, with the same objective view of all the samples, though the lack of revision of the biopsies and their consequent recategorization according to the various classifications means that caution should be exercised when comparing data over time. On the other hand, we have gathered data for a group of patients seen at different times, by different physicians and treated differently. Though this can affect the results, as mentioned above, the various physicians involved in treating the patients have all followed the same underlying principles.

CONCLUSION:

We describe a 144 patient cohort following for 25 years maximum, and we pretend to trasmit a global succesfully results befote closing what would have been able the best period in the immunossuppressive treatmetn of severe lupus nephritis.

Our experience confirm that:

- 1.- Treatment of severe Lupus Nephritis with different pulses of CF or MMF is effective and safe, leading to a real and hopfull patient survival rate, without differences between groups.
- 2.- Older age at diagnosis and renal chronic failure (doubling creatinine) were predictors of mortality
- 3.- The main causes of death are Cardivascular and Infection ones.
- 4.- Treatment of severe Lupus Nephritis with different pulses of CF or MMF is effective and Safe, leading to a real and hopfull renal survival rate, without differences between groups.



5.- Creatinine and Chronicity Index at baseline and reaching renal response at 24th month, are prognostic factor of Renal Survival.

6.- By now, we diagnose milder lupus nephritis than previous years, with better renal function, less proteinuria and less prevalence of hypertension. We attribute it to a prompt diagnostic.

7.- There is no objective information about correct treatment in patients with lupus nephritis and severe renal failure. By this way, we advise to perform randomized controled trials in these groups of patients.

8.- Treatment with different doses of CFiv and with MMF, have reached, without differences between groups, a succesfull prompt response rate (6 month:55-73%) and better one at two years (71-88%); so, to normalize renal function (creatinine, proteinuria) and lupus activity (DNA, C3-4) parametres in the first 6 months, and to stay stable them until 24m.

9.- Baseline proteinuria is able to predict the renal response at sixth month.

10.- An important porcentaje of patients (43%) suffer from renal flares, even staying under immunosuppressive treatment. In our patients, low dose of Cyclophosphamide more Azathioprine (group C) seems to be less effective to avoid renal flares

11.- The Side Effects we have observed as consequence of immunosuppressive treatment can be described as milder inside benefit-risk thought.

12.- Malignant Neoplasm incidence is low and, by now, it has not taken part in mortality rate.

13.- Ovarian failure seems to be related to elevated doses of CF treatment



15.- None of tested treatment seems to contribute by different grade to prevalence of Infections. Infections have been, majority, mild or moderate.

Based on our experience and on revision of high-quality papers, we may asses that the present of LN induction-treatment with CF or MMF and LN maintain-treatment with AZT or MMF, is solid enough and has improved patient and renal survival incomparision with lasts decades. However, the time of treatment with CF (500mg fortmightly for 3 months or 1g monthly for 6 months) and the time for withdrawall of mantain treatment (2-5 years...) is still in discussion. Also, an important percentaje of patient is resistant to treatment and another one relapse even with treatment, what drive us to investigate about.



BIBLIOGRAFÍA

"La Bibliografía no es un arte, aunque consta de Belleza"

« La definición etimológica viene del griego, de la unión de las palabras "graphein" y "biblio.", que significan "escribir", y que posteriormente adquieren significado de "describir"; es decir, la Bibliografía pasó de significar "escribir a mano" a significar en el siglo XII "descripción de libros" »

« Su significado para "designar una lista de libros" nace en el siglo XVII, en los libros de Louis Jacob "Bibliographia Parisina" y "Bibliographia gallica", primera bibliografía nacional de Francia »

« A comienzos del siglo XVII se utiliza como "estudio de los manuscritos", por lo que se deduce que un bibliógrafo es aquel que estudia los antiguos manuscritos »

« En el siglo XIX, su estatus científico la considera como ciencia instrumental o aplicada, ya que no se puede denominar autónoma »

<http://www.compilaciones.com/ciencia/definicion-ciencia.html>





XI. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Nelson DT, Giannini EH et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *AGR* 1998;41:778-799; 200 casos por 100.000 mujeres en Inglaterra.
2. Christian Chl. Systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations and prognosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:887-8.
3. Fronek Z, Timmerman LA, Alper CA, Hahn BH, Kalunian K, Peterlin BM, Mcdevitt HO. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1990; 33:1542-53.
4. Crispin JC, Liou SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010; 16:47-57
5. VanBruggen MCJ, Kramers C, Algreen B. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:57-66)
6. Charles N, Hardwirck D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophil and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010; 16:701-7.
7. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar M, Abbs I, Khamastha M, D´Cruz D, Hguhes G. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:556-560.
8. Houssiau FA, D´Cruz D, Vianna J, Hughes GRV. Lupus nephritis: the significance of serological test at the time of biopsy. *Clin Exp Rheumatol* 9:345-349, 1991.
9. Tam Em, Cohen As, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Shaller JG, Talal N, Winchester NJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-34.
11. Morel, Golding JC, Ghos HP. The course of the lupus nephropathy. *Adv Nephrol* 1976;64:32-45.



12. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M; Hughes GR: European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 299-308.
13. Leehey DJ, Katz AI, Amran AH, Aronson AJ, Spargo BH . Silent diffuse lupus nephritis: Long-term follow-up. Hayssett JP, and Hardin JA, eds. *Advances in systemic lupus erythematosus*. New York, Grunne and Stratton 1983 pp. 92-100.
14. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clínicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66: 898-904. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/regnggranada_2010.pdf.
15. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martínez-Rueda JO, Muñoz L, Cardiel MF, Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 1995;4:197-203.
16. Dubois EL. Causes of death in systemic lupus erythematosus, ed. *Lupus Erythematosus*, 2nd edition. Los Angeles, University of Southern California Press, 1976, pp 636-640.
17. Karsh J, Klippel J, Ballou JE, Decker JL. Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:764-9.
18. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83:877-85.
19. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcón G, Sénécal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R Mortality in Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;24: 2550-7.



20. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, Wong RW, Au TC. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:355.e25-355.e33.
21. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
22. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristic associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995;38:274-83.
23. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press*. 1998;7:176-183.
24. Falashi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, Perani G, Martini A. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1405-9.
25. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastián GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo M, Hughes GRV. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine* 1999;78:167-75.
26. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-9.
27. Godfrey T, Cuadrado MJ, Fofi C, ABBS I, Khamashta MA, Nunan T, Hughes GRV. Chromium-51 ethylenediamine tetraacetic acid glomerular filtration rate: a better predictor than glomerular rate calculated by the Cockcroft-Gault formula for renal involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Reumatology* 2001; 40:324-8.
28. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in LN: what for, when and how often, *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2452.
29. Sanchez-Vegazo I, Teruel C, Menéndez J. Nefritis Lúpica. *Rev Esp Patol* 2001;35:269-278.
30. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of



glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis.

Kidney Int 2001;59:2156-63.

31. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Kullick ME, Klippel JH, Decaer JL, Balow JE.

Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 1983;75:382-91.

32. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe LN: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int 1994;45:544.

33. Vazquez Martul E. Nefropatía Lúpica: valor de la biopsia. Nefrología 2005; 25:608-11.

34. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:1-8.

35. Appel GB, Silva F, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine (Baltimore) 1978;57:371-410.

36. Tam LS, Li EK, Chan YK, Szeto CC. Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with high rate of transformation to higher grade nephritis. Lupus 2003; 12:665-671.

37. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, Zucchelli P, Ponticelli C. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1999;34:530-9.

38. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. Lupus 2005; 14:65-7.

39. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and Azathioprine. Lupus 2009;18:1091-5.

40. Weening JA, D'Ágati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennet JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M on behalf of the international society of nephrology and renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65: 521-30.

41. Kojo S, Sada KE, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H, Makino H. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal



- biopsy in patients with lupus nephritis. *The journal of Rheumatology* 2009; 36:10;doi.3899/jrheum.080793.
42. Sada KE, Makino H. Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med sci* 2009; 24 (suppl1):s7-10.
43. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ (for the Collaborative Study Group). The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1298-306.
44. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardo N, Testi A, Perez-de-Lis M, Díaz-Lagares C, Darnell A, Sentís J, Coca A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. Evaluation of 190 patients from a single center. *Medicine* 2010;89:300-7.
45. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:25-30.
46. Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis and the outcome of transplantation. *Lupus* 1998;7:654-9.
47. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Chung P, Lee B, Fukami S, Takemoto SK, Singh AK. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006; 82:612-8.
48. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, Ponticelli C. Withdrawal of therapy with proliferative lupus nephritis: long term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 1:1-8.
49. Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aronson AJ, Spargo BH. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow. *Am J Kidney Dis* 1982;2:188-96.
50. Hill GS, Delahousse M, Noche D, Remy P, Maignon JPM, Bariety J. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001;59:304-16.
51. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin M, Samaritano L, Simantov R, Crow M, Schwartz JE, Pagan SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349: 2399-406.
52. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, López V, López de Noales E. Long-Term Renoprotective Effects of Standard Versus High Doses of



- Telmisartan in Hypertensive Nondiabetic Nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1074-9.
53. Paasen AV, Zeeuw D, Navis G, E.de Jong P. Renal and sistemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:637-643.
54. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very Low Levels of Microalbuminuria Are Associated With Increased Risk of Coronary Heart Disease and Death, independently of Renal Function, Hypertension, and Diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
55. Sosa Henriquez M, Díaz Curiel M, Díaz Perez A, Gómez Alonso C, González Macías J, Farrerons Minguella J, Filgueira Rubio J, Mellibovsky Saidler L, Nogués Solán X, Hernández Hernández D. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2008; 208:33-45.
56. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in sistemic lupus erythematosus:prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* 2008; 47:920-3.
57. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral Paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria. A randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647-52.
58. Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, PARving HH, Ritz E, Remuzzi G, Audhya P, Amdahl MJ, Andress DL, de Zeeuw D. The Selective Vitamin D Receptor Activator for Albuminuria Lowering (VITAL) Study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30:280-6. Disponible en: www.clinicaltrials.gov número NCT00421733.
59. Pons-Estel GJ, Alarcos GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, Reveille JD, Vila LM. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a miltietnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9.
60. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Testi A, Plaza J, Sentís J, Coca A. Tratamiento antipalúdico previo en pacientes con



diagnóstico de nefritis lúpica: influencia en los resultados y en la supervivencia. *Lupus* 2008; 17:281-8.

61. Tsuruta Y, Uchida K, Itabashi M et al. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Intern Med* 2009; 48:1875-80.

62. Masood S, Jayne D, Karim Y. Beyond immunosuppression –challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009; 18:106-15.

63. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri MA. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560-4.

64. Pagnoux C, Dechartres A, Giraudeau B, Seror R, Guillevin L, Ravault P. Reporting of corticosteroid use in systemic disease trials:evidence from a systematic review of the potential impact on treatment effect. *Arthritis Care & Research* 2010;62:1002-8.

65. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, de Koning EJ, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.

66. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz DP, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.

67. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg DA, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.

68. Houssiau FA, Vasconcelos C, D, Cruz David and the rest of the team in the EuroLupus Nephritis Trial. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.



69. Gil CM, Rivera F, Crespo A, Egea JJ, Gil MT, Olivares J. Evolución de la nefritis lúpica grave tratada con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales. *Nefrología* 1999;19: 514-21.
70. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche G, Steimber AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and citotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
71. Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, Sebastián GD, De Ramon E, Danielli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskenelli H, Galleazi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font , Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial. A randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2121-31.
72. Frutos MA, Rivilla A, García I, Burgos D, Valera A, Martín-Reyes G, Cabello M, López de Noales E. Tratamiento con ciclofosfamida intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo. *Nefrología* 1990;10:88-93.
73. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, Wong RW, Au TC. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: A comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 256-64.
74. Fleming RA. On overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. *Pharmacotherapy* 1997;17:146S.
75. Tsokos GC. Immunomodulatory treatment in patients with rheumatic disease:mechanism of action. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:24-38.
76. Donelli MG, Bartosek I, Guaitani A et al. Importante of pharmacokinetic studies on cyclophosphamide in understanding its cytotoxic effect. *Cancer Treat Rep* 1976;60:395.
77. Katfisis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004;13:673-8.
78. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Boivin JF et al. Cancer in systemic lupus erythematosus: an international multicentre cohort study. *Arthritis Rheum* 2003;48:S696.



79. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus glomerulonephritis: treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clinic Proc* 1976;51:484-94.
80. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled análisis. *N Engl J Med* 1984;311: 1528-33.
81. Grootsholten C, Bijl M, Ligtenberg G. Is azathioprine an alternative for cyclophosphamide in the treatment of patients with proliferative lupus nephritis? Two-year results of the Dutch lupus nephritis study I. *Ann Rheum Dis* 2004;63 (suppl.1):112.
82. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
83. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.
84. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
85. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial *Ann Intern Med* 1996;125: 549-57.
86. Walport MJ, Hubbard WN, Hughes GRV. Reversal of aplastic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus by high-dose intravenous cyclophosphamide. *Br Med J* 1982;285:769-70.
87. Scott DGI, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-84.
88. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiva T, Danning CL, Steinberg AD, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.



89. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
90. Mosca M, Neri R, Giannessi S, Pasquariello A, Puccini R, Bencivelli W, Bombardieri S. Therapy with pulse of methylprednisolone and short pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001;10:253-7.
91. Mok CC, Kwan CT, Chan KW, Lau CS, Wong RWS. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;44:1003-13.
92. Yee CS, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, Rozman B, Isenberg DA, Sturfelt G, Nived O, Turney JH, Adu D, Smolen JS, Emery P. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;63:525-9.
93. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-72.
94. Houssiau FA, D´Cruz DP, Haga HJ, Hughes GR. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31-5.
95. Martín-Suarez I, D´Cruz D, Manssur M, Fernández AP, Khamashta MA, Hughes GRV. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:481-7.
96. McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, Rovin BH. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1754-60.
97. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mexico DF. Editorial médica Panamericana. 1991.



98. Mok cc, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Woon LN, Woon SW, Au TC. Treatment of pure membranous nephropathy with prednisone and azathioprine:an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:269-76.
99. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, Bijl M, Hagen EC, van Houwelinhgen HC, Derksen R, Berden J for the Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Treatment with cyclophosphamide delays the progresión of chronic lesions more effectively than dose treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-37.
100. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O´Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
101. Houssiau FA, D´Cruz D, Sangle S, Remy Philippe, Vasconcelos c, Petrovic R, Fiehn C, De Ramón Garrido E, Gilboe IM, Tektoniadou M, Blockmans D, Ravelingien I, Le guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R and the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-termn immunocuppression in lupus nephritis: results from the MANTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-89.
102. Allison AC, Eugui Em. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Inmunopharmacology* 2000;47:85-118 .
103. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, Traitanon O, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;78: 389-95 | doi:10.1038/ki.2010.170.
104. Ficha técnica; disponible en <http://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70003&formato=pdf&formulario=FICHAS>).
105. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998;32:318-22.
106. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus:an open pilot trial. *Lupus* 1999;8:731-6.
107. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, Hebert LA. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinica observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.



108. Karim MY, Pisoni CN, Ferro L, Tungekar MF, Abbs IC, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropaty. *Rheumatology* 2005;44:1317-21.
109. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:876-82.
110. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AKM, Tong MKL, Chan KW, Lai KN For The Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse prroliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
111. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Sarriá W, Tan CC, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005;10:504-10.
112. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow CA, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkelson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
113. Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Solomons N, Lisk L, ALMS Study Group Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010;19(1 suppl):27. Disponible en: http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-06-03a.htm
114. Bertias G and Boumpas DT. Uptdate on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008;4:464-72.
115. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM for the Lupus Nephritis Collaborative StudyGroup. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;21:1373-79.
116. Frutos MA, González Molina M, Aranda P, Cabello M, Martín-Reyes G, Valera A, Ramos B, Ruiz A, López de Novalés E. Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave. *Nefrología* 1987; 7: 396-400.



117. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, Moutsopoulos HM. Remission, relapse and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-64.
118. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R, Tavoni A, Bombardieri S. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61:1502-9.
119. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crifanè M, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Pando J, Steinberg AD, Gourley MF, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.
120. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692-6.
121. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Leung Ng W, Wong RW, Lau S. Predictors and Outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68.
122. Moroni G, Greloni, GC, Ponticelli C. Late recurrence of lupus nephritis after long-term clinical remission. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:849-52.
123. 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;50:2047-53.
124. Hill GS, Delahouse M, Nochy D, Thervet E, Vrtovsnik F, Remy P, Glotz D, Bariety J. Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 2002;61:2176-86.
125. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:39-44.
126. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ellen MG, Jayne D, Sanchez-Guerrero J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49:128-40.



127. Cervera R, Khamashta M. Epidemiology of systemic erythematosus at the change of the millennium: lessons from the Euro-Lupus and the LUMINA projects. *Lupus* 2006;15:1-2.
128. Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, Sebastián GD, De Ramon Garrido E, Daniela MA, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Ppovic R, Petrovic R, Cínico RA, Cattaneo R, Font J, Depreseux G, Cosys JP, Cervera R. Earle response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term follow up of patients in the EuroLupus-Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
129. ClinicalTrials.gov. U.S. National Institute of Health 2010 [acceso 25 de agosto de 2010]. Disponible en:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626197?term=BelongGrank=1>.
130. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h through levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3514-20.
131. Neumann I, Haidinger M, Jäger H, Grützmacher H, Griesmacher A, Müller MM, Bayer PM, Meisl FT. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in patients with autoimmune diseases compared renal transplant recipients. *Journal Am Soc Nephrol* 2003;14:721-7.
132. Haubitz M, Bohnenstel F, brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61:1495-501.
133. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Knoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
134. Renal disease subcomité of the american collegue of rheumatology ad hoc comité on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Reumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinica trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.
135. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, Ballerin J, Cervera R, Calvo-Alen J, Chizzolini C, Dayer JM, Doria A, Ferrario F, Floege J,



- Guillevin L, Haubitz M, Hiepe F, Houssiau F, Lesavre P, Lightstone L, Meroni PL, Meyer O, Moulin B, O'Reilly K, Praga M, Schulze-Koops H, Sinico RA, Smith KCG, Tincani A, Vasconcelos C and Hughes G. European consensus on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-63.
136. Woodworth TG, Furst DE, Strand V, Kempeni J, Fenner H, Lau CS, Miller F, Day R, Lipani J, Brooks P. Standardizing assessment of adverse effects in rheumatology clinical trials: status of COMERACT toxicity working group march 2000: towards a common understanding of comparative toxic/safety profiles for antirheumatic therapies. *J Rheumatol* 2001;28:1163-9.
137. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999;92:211-218.
138. Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL, Klinenberg JR. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995;25:47-55.
139. Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blettry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:148-66.
140. McLaughlin JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, Urowitz MB. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus III. Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:559-67.
141. Liang L, Yang X, Xu H, Zhan Z, Ye Y, Yu X, Chen W. Clinical predictors of recovery and complications in the management of recent-onset renal failure in lupus nephritis: a Chinese experience. *J Rheumatol* 2004;31:701-6.
142. 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.
143. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ for the Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:46-53.
144. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, Vilardell_Tares M. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus



- nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003;12:287-96.
145. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis J. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 1993;21: 374-377.
146. Dooley, MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997;51: 1188-95.
147. Barr, R.G; Seliger, S; Appel, G; Zuniga, R; D'agati, V; Salmon, J; Radhakrishnan, J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039-46.
148. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:94-101.
149. Luño J. Efecto del tratamiento combinado con IECAs y ARAs sobre la proteinuria y función renal en pacientes con glomerulonefritis crónica. *Nefrología* 2002 (Supl. 2); 22: 41-3.
150. Falagas M, Manta K, Betsi G, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26:663-70.
151. Stamp LK, Hurst M. Is there a role consensus guidelines por P.jiroveci pneumonía prophylaxis in immunosuppressed patients with reumatic diseases? *J Rheumatol* 2010;37:686-8.
152. Carlavilla A, Gutiérrez E, Ortuño T, Morales E, González E, Praga M. Relapse of lupus nephritis more than 10 years after complete remission. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1994-98.
153. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl. J Med* 1978;299:1151-5.
154. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, De Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, Limburg P, Gmelin-Meyling F, Kater L, Kallenber C. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-9.



155. Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005; 14: 49-52.
156. Suría S, Checa MD. Micofenolato mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes con fracaso, intolerancia o recidivas tras tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. *Nefrología* 2007;27:459-65.
157. Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE. Cytochrome p450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2202-10.
158. Zhong S, Huang M, Yang X, Liang L, Wang Y, Romkes M, Duan W, Chan E, Zhou SF. Relationship of glutathione S-transferase genotypes with side-effects of pulsed cyclophosphamide therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006;62:457-72.
159. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2761-7.
160. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Fremeaux-Bacchi V, Martinez-Ara J, Jancova E, Picazo ML, Honsova E, Tesar V, Sadallah S, Schifferli J. High prevalence of antiC1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3115-21.
161. **Wing-Yan Chan R, Mac Moune Lai F, Kwok-Ming Li E, Tam LS, Chow KM, Kam Tao Lo P, Szeto CC. Messenger RNA expresión of RANTES in the urinary sediment of patients with lupus nephritis. *Nephrology* 2006;11:219-25.**
162. Grootsholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1465-69.
163. Mok CC. Update on emerging drug therapies for systemic lupus erythematosus. *Expert opin emerg drugs* 2010;15:53-70.
164. Glassock RJ. Multitarget therapy of lupus nephritis: base hit or home run? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1842-4.



165. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (Suppl 1):S429.
166. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Therapy os systemic lupus erythematosus:new agents and new evidence.*Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1581-93.
167. The efficacy and safety of Atacicept in combination with Mycophenolate Mophetil used to treta lupus nephritis. Disponible en:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00573157>
168. Weisandanger M, Stanevsky A, Kovsky S, Diamond B. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:227-35.
169. Wallace DJ:clinical and pharmacological experience with LJP-34. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10:111-117.
170. Tyndall A:immunoablation and haematopoyetic stem cell transplantation for severe autoimmune disease with special referente to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:214-5.
171. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:166-73.
172. Miranda JM, Mendoza L, Jara LJ, Angeles U. Influencia de la infección de vías urinarias no complicada en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con nefritis proliferativa difusa lúpica. *Reumatol Clin* 2007;3:25-32.