



Original

## Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos



Luis Fernando Pinto Peñaranda<sup>a</sup>, Inis Lizeth Castro Mercado<sup>b</sup>, Vladimir Duque Caballero<sup>b</sup>, Javier Darío Márquez Hernández<sup>c</sup> y Carlos Jaime Velásquez Franco<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Médico Internista Reumatólogo, Grupo de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Estudiante de Maestría Epidemiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2013

Aceptado el 9 de septiembre de 2013

On-line el 21 de noviembre de 2013

#### Palabras clave:

Nefritis lúpica  
Inducción de remisión  
Síndrome nefrótico

### R E S U M E N

**Objetivos:** Determinar los predictores de falla a la inducción de remisión de la nefritis lúpica proliferativa en pacientes del noroccidente colombiano.

**Material y métodos:** Estudio pragmático con análisis retrospectivo. Se incluyeron sujetos con lupus eritematoso sistémico por criterios del *American College of Rheumatology* con nefritis confirmada por biopsia renal.

**Resultados:** Se analizaron 84 pacientes (88,1% mujeres y 11,9% hombres). Edad al diagnóstico del lupus eritematoso sistémico:  $27,5 \pm 11,8$  años (9-70). Tiempo entre el diagnóstico de lupus eritematoso y nefritis proliferativa: 13,6 meses (0-168). Clase histológica: IV (78,57%), III (15,47%), III-IV/V (5,96%). Índice de actividad:  $6,7 \pm 4,6$ . Índice de cronicidad:  $2 \pm 2,7$ . Proteinuria (mg/24 h): 6.164 (130-18.100). Creatinina basal: 1,14 mg/dl (0,43-7,4). Terapia de inducción: esteroides (100%), ciclofosfamida (76,2%) y micofenolato mofetil (23,8%). A los 6 meses fallaron en lograr remisión parcial o completa el 56% de los individuos. Los predictores de falla a la terapia de inducción fueron, en el análisis bivariado (OR; IC 95%): creatinina mayor 1,2 mg/dl (10,8; 3,18-36,84;  $p < 0,005$ ), proteinuria en rango nefrótico (11,9; 3,09-45,8;  $p < 0,001$ ) e índice de actividad mayor de 8 (5,04; 1,7-14,3;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado solo fueron significativos creatinina basal mayor de 1,2 mg/dl (OR: 10,92; IC 95%: 2,65-45,02;  $p = 0,001$ ) y la proteinuria en rango nefrótico (OR: 9,81; IC 95%: 1,85-52,04;  $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** Un porcentaje significativo de pacientes colombianos con nefritis lúpica proliferativa fallan en lograr remisión a los 6 meses.

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

### Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients

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

**Objectives:** To determine the predictors of failure to obtain remission after induction therapy for proliferative lupus nephritis in a group of northwestern Colombian patients.

**Material and methods:** A retrospective study was conducted. We included patients with systemic lupus erythematosus according to the American College of Rheumatology criteria who had nephritis confirmed by renal biopsy.

**Results:** We followed 84 patients: 88.1% female, and 11.9% male. The mean age at diagnosis of systemic lupus erythematosus was  $27.5 \pm 11.8$  years (9-70). The average time between diagnosis of systemic lupus erythematosus and proliferative nephritis onset was 13.6 months (0-168). Histopathologic type: IV (78.57%), III (15.47%), III-IV/V (5.96%). Activity index:  $6.7 \pm 4.6$ . Chronicity index:  $2 \pm 2.7$ . 24-hour proteinuria (mg): 6,164 (130-18,100). Baseline creatinine: 1.14 mg/dL (0.43-7.4). Induction therapy: Steroids (100%), cyclophosphamide (76.2%) and mycophenolate mofetil (23.8%). At six months, 56% of individuals failed to achieve partial or complete remission. Predictors of failure to induction therapy were, in accordance with the bivariate analysis (OR; 95% CI): creatinine level more than 1.2 mg/dL (10.8; 3.18-36.84;  $P < .005$ ), nephrotic range proteinuria (11.9; 3.09-45.8;  $P < .001$ ), and an activity index

#### Keywords:

Lupus nephritis  
Remission induction  
Nephrotic syndrome

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [carjaivel@hotmail.com](mailto:carjaivel@hotmail.com), [carjaivel@gmail.com](mailto:carjaivel@gmail.com) (C.J. Velásquez Franco).

above 8 (5.04; 1.7-14.3;  $P < .001$ ). In the multivariate analysis, only baseline creatinine higher than 1.2 mg/dL (10.92; 2.65-45.02;  $P = .001$ ), and nephrotic range proteinuria (9.81; 1.85-52.04;  $P = .007$ ) were significant.

**Conclusions:** A significant percentage of Colombian patients fail to achieve remission of proliferative lupus nephritis after six months of treatment.

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

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica con características clínicas variables. La frecuencia del compromiso orgánico y su gravedad varían dependiendo de la raza, el sexo y la edad de presentación<sup>1-5</sup>.

La nefritis lúpica (NL) se presenta en el 30% de los pacientes de raza blanca y en el 60% de los afroamericanos<sup>3</sup>; en nuestro medio, entre el 50-55% de los adultos<sup>6,7</sup> y el 75% de los niños con LES<sup>8</sup> presentan NL en algún momento de la evolución.

En la cohorte GLADEL<sup>1</sup> (Grupo Latinoamericano para el estudio del Lupus), el 51,7% de los pacientes presentaron NL. En esta cohorte, el 58,3% de los pacientes lúpicos mestizos, el 58,3% de los afro-latinoamericanos y el 43,6% de los blancos sufrieron NL en algún momento de su evolución.

Entre el 10 y el 25% de los pacientes con LES progresan a insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>9,10</sup>. Las formas proliferativas de NL (tipos III, IV y V asociada a las formas III o IV) son las más comunes y graves y pueden llevar a nefropatía terminal<sup>11</sup>.

Los niveles basales de creatinina y proteinuria, la presencia de hipertensión arterial (HTA), los anticuerpos anti-ADN, los niveles bajos de C3 y C4, los altos índices de actividad y cronicidad y la raza hispana y afroamericana se han identificado como factores de mal pronóstico a largo plazo en los pacientes con NL proliferativa<sup>12-21</sup>.

El tratamiento actual de la NL incluye una fase de inducción de remisión con dosis altas de esteroides asociadas a pulsos de ciclofosfamida (CFM) o a micofenolato mofetil (MMF) y una fase de mantenimiento con dosis bajas de esteroides asociadas a CFM trimestral, MMF o azatioprina (AZA)<sup>11</sup>.

La falla en el logro de remisión parcial o completa a los 6 meses se asocia a mal pronóstico a largo plazo e implica un mayor uso de inmunosupresores<sup>11</sup>.

Pocos estudios evalúan el impacto de la respuesta renal temprana de la NL y en el pronóstico a largo plazo; la creatinina basal, la proteinuria en rango nefrótico, los altos índices de cronicidad y actividad, la hipocomplementemia y los altos títulos de anticuerpos anti-ADN son factores de mal pronóstico<sup>10-17</sup>, mientras que la normalización de la creatinina en las primeras 48 semanas<sup>22</sup> y la disminución de la proteinuria en las primeras 52 semanas son marcadores de buen pronóstico<sup>23</sup>.

La normalización de la creatinina y la disminución de la proteinuria a menos de 1 g en 24 h fueron predictores independientes de buen pronóstico a largo plazo en el *Eurolupus Nephritis Trial*<sup>24</sup>.

En pacientes asiáticos el tiempo más largo para lograr remisión y la falta de remisión completa son predictores independientes de recaída renales, y la mayor creatinina basal y la falla en el logro de remisión completa en los primeros 6 meses fueron predictores independientes de IRC<sup>25</sup>.

Hasta donde se sabe, no hay estudios que evalúen los factores predictores de falla en la inducción de remisión de la NL en una población hispana con predominio de mestizos latinoamericanos; además, los estudios que hasta ahora han evaluado factores pronósticos tienen como desenlace primario la progresión a IRC y no la respuesta a la terapia de inducción en los primeros 6 meses; por ello, la identificación de predictores de falla terapéutica temprana podría ayudar a seleccionar los tratamientos de una manera más apropiada en esta población de mal pronóstico.

El propósito de este estudio es definir cuáles son los factores que predicen falla en la terapia de inducción de pacientes con NL proliferativas en una cohorte de predominio mestizo latinoamericano.

## Material y método

Se hizo una revisión retrospectiva de una cohorte prospectiva de todos los pacientes consecutivos con 4 o más criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) para LES seguidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (Colombia) entre enero de 2004 y diciembre de 2010.

La población de estudio está constituida por los pacientes con diagnóstico de NL proliferativa<sup>26</sup> (clases histológicas III, IV y V en la cual coexistieran glomerulonefritis tipo III o IV) según la clasificación de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) de 2003 y que recibieron terapia de inducción de remisión con CFM 500-1.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal mensuales o MMF 2 g vía oral diarios durante 6 meses. En los niños se utilizó una dosis de ciclofosfamida de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y de mofetil micofenolato de 20 a 40 mg/kg/día. Todos los pacientes recibieron prednisona en dosis de 1 mg/kg/día durante 4 semanas y posteriormente se hizo un descenso gradual de la dosis hasta 10 mg/día en las 4 semanas siguientes.

Por tratarse de un estudio pragmático de práctica clínica, la decisión de utilizar CFM o MMF en la inducción se tomó por parte del médico tratante.

### Desenlaces primarios

Estos fueron determinados al término de la terapia de inducción, basados en los criterios de respuesta para enfermedad renal proliferativa y membranosa para los estudios clínicos de LES preferidos por el Subcomité Ad Hoc para nefropatía lúpica del ACR<sup>27</sup>.

**Remisión completa.** Se definió como: tasa de filtración glomerular (TFG) mayor de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, proteinuria menor a 500 mg/24 h, sedimento urinario inactivo (ausencia de cilindros hemáticos y leucocitarios y menos de 5 eritrocitos y leucocitos por campo de alto poder)<sup>27</sup>.

**Remisión parcial.** Mejoría del 25% en la TFG, mejoría al menos del 50% de la proteinuria de 24 h y sedimento urinario inactivo<sup>27</sup>.

**Alteración basal de la función renal.** Creatinina sérica al inicio de la terapia de inducción mayor de 1,2 mg/dl<sup>24</sup>.

**Proteinuria en rango nefrótico.** Proteinuria de 24 h mayor o igual a 3.500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>27</sup>.

Las variables candidatas para ser factores de riesgo por falla en la inducción de remisión se eligieron con base en la literatura. Se incluyeron: la edad al diagnóstico, el sexo, la creatinina, la proteinuria de 24 h, la albúmina sérica, la presencia de HTA, la hipocomplementemia C3 y C4, los anticuerpos anti-ADN, los anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, las clases histológicas de NL, los índices de actividad y cronicidad de esta misma clasificación y el uso de CFM o MMF como terapia de inducción<sup>10-26</sup>.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión, con sus respectivas pruebas de normalidad.

Para cada caso (falla en el logro de remisión parcial o completa a los 6 meses) se asignó un control de la misma cohorte (el logro de remisión parcial o completa a los 6 meses). Para el análisis de la asociación entre la edad del paciente y la edad al diagnóstico del LES, con la falla en la terapia de remisión se empleó la prueba de t de Student (diferencia de medias) para las que tuvieron distribución normal, y la prueba de U de Mann Whitney (diferencia de medianas) para las de distribución no normal.

Para determinar la asociación entre las variables cualitativas dicotómicas (sexo, anticuerpos anti-ADN) y recategorizadas (creatinina, proteinuria, índice de actividad, índice de cronicidad y falla en la terapia de remisión), se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Mantel-Haenzsel.

Para el análisis de asociación de las variables demográficas y clínicas cualitativas con la falla en la terapia de remisión se utilizó la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Las demás variables cuantitativas se categorizaron para establecer la asociación de estas con la falla en la terapia de remisión, y su análisis se realizó mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Para establecer la asociación entre cada una de las variables analizadas y la falla en la terapia de remisión de NL proliferativa se calcularon fuerzas de asociación odds ratio (OR), con sus respectivos intervalos de confianza (IC), con un nivel de confianza del 95%.

Una vez establecidos los factores asociados con la falla en la terapia, se propuso el modelo de regresión logística para identificar las variables independientes para falla en la inducción de remisión. El tipo de análisis multivariado utilizado fue «hacia atrás» (*backward*): se introdujeron todas las variables en la ecuación en el programa SPSS y después se fueron excluyendo una tras otra; las variables que tuvieron la menor correlación parcial con la variable dependiente se excluyeron. La bondad del modelo se evaluó con la prueba de Hosmer y Lemeshow.

El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación de la Universidad CES y el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (Colombia).

## Resultados

La población de estudio está constituida por 84 pacientes: 74 mujeres (88,1%) y 10 hombres (11,9%), con una edad promedio de  $27,3 \pm 12,4$  años (28 en las mujeres y 32,5 en los hombres). La edad promedio al diagnóstico de LES fue de  $27,5 \pm 11,8$  años (9-70); en las mujeres fue de 24,12 años (9-70) y en los hombres, de 30,4 años (18-57).

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y el diagnóstico de NL fue de 13,6 meses (0-168): 13,72 meses en las mujeres y 12,8 meses en los hombres.

El diagnóstico de LES y de NL coincidieron en el 36,9% de los casos; el 63% de los pacientes que hicieron NL la presentaron en los 6 primeros meses de su enfermedad, el 72% durante el primer año, el 14,28% entre uno y 5 años, el 8,96% entre 5 y 10 años y el 4,76% luego de 10 años del diagnóstico de LES. En la cohorte se incluyeron 5 pacientes menores de 16 años, con una edad mediana de 12,6 años (9-15).

Las principales características clínicas al diagnóstico de la NL se describen en la [tabla 1](#).

El 54% de los individuos tenía hipoalbuminemia y el 75%, hipocomplementemia. La proteinuria basal promedio de la población fue de 6.164 mg/24 h (130-18.100); 32 pacientes (38,09%) tenían proteinuria en rango nefrótico; la creatinina basal promedio fue de 1,14 mg/dl (0,43-7,4) y 24 pacientes (28,57%) tenían alteración de la función renal desde la primera evaluación. El 78,57% de los sujetos tenían NL proliferativa difusa; el índice de actividad promedio fue de  $6,7 \pm 4,6$  (0-19) y el índice de cronicidad,  $2 \pm 2,7$  (0-8).

**Tabla 1**

Datos clínicos y demográficos en 84 pacientes hispanos con nefritis lúpica proliferativa

Característica	Valor
Sexo femenino	n = 74 (88%)
Edad al diagnóstico de LES	$27,5 \pm 11,8$ años* (9-70)
Tiempo entre el diagnóstico de LES y NL	13,6 meses (0-168)
Proteinuria (mg en 24 h)	$6,164 \pm 1,200$ (130-18.100)
Síndrome nefrótico	n = 32 (38,09%)
Creatinina basal (mg/dl)	$1,14 \pm 1,7$ (0,43-7,4)
Clase histológica III	n = 13 (15,47%)
Clase histológica IV	n = 66 (78,57%)
Clase histológica V (v/III-v/IV)	n = 5 (5,96%)
Índice de actividad	$6,7 \pm 4,6^*$ (0-19)
Índice de cronicidad	$2 \pm 2,7^*$ (0-8)
Anticuerpos anti-ADN positivos	80%
Hipocomplementemia C3	68%
Hipocomplementemia C4	52%
Anticardiolipina IgG	26%
Anticardiolipina IgM	20%
Albúmina sérica (g/dl)	$3,35 \pm 2$ (1,3-7)
Hipertensión arterial	27,38%
Inducción con ciclofosfamida	n = 64 (76,2%)
Inducción con micofenolato	n = 20 (23,8%)

LES: lupus eritematoso sistémico; NL: nefritis lúpica.

\* Desviación típica.

**Tabla 2**

Factores asociados con falla en la inducción de nefritis lúpica proliferativa en 84 pacientes hispanos

Variable	Valor de p	OR	IC 95%
<i>Análisis bivariado</i>			
Creatinina basal mayor a 1,2 mg/dl	0,001	10,08	3,18-36,84
Proteinuria nefrótica	0,005	11,9	3,09-45,81
Índice de actividad mayor a 8	0,005	5,04	1,7-14,4
Índice de cronicidad	0,286	2,1	0,5-9,5
<i>Análisis multivariado</i>			
Creatinina basal mayor a 1,2 mg/dl	0,001	10,925	2,65-45,02
Proteinuria nefrótica	0,007	9,816	1,85-52,04

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Treinta y siete pacientes (44%) lograron remisión parcial o completa a los 6 meses (23,8% completa y 20,2% parcial) y 47 sujetos (56%) no lograron entrar en remisión. El 52,7% de las mujeres y el 80% de los hombres fallaron en lograr, al menos, remisión parcial a los 6 meses; el 23,4% de los individuos (11/47) con falla en la inducción de remisión lograron, al menos, remisión parcial a los 12 meses de tratamiento (6 remisión parcial y 5 remisión completa).

La terapia de inducción se hizo con esteroides a 1 mg/kg en dosis decrecientes en todos los pacientes, con CFM en 64 individuos (76,2%) y con MMF en 20 sujetos (23,8%).

La proteinuria en rango nefrótico (OR: 11,9; IC 95%: 3,09-45,81;  $p=0,005$ ), la alteración basal de la función renal (OR: 10,8; IC 95%: 3,18-36,84;  $p=0,001$ ) y el índice de actividad mayor a 8 (OR: 5,04; IC 95%: 1,7-14,4;  $p=0,001$ ) se asociaron a falla a la terapia de inducción.

Por análisis multivariado, solo la alteración basal de la función renal (OR: 10,92; IC 95%: 2,65-45,02;  $p=0,001$ ) y la proteinuria en rango nefrótico (OR: 9,81; IC 95%: 1,85-52,04;  $p=0,007$ ) fueron predictores independientes de falla a la terapia de inducción de remisión a los 6 meses ([tabla 2](#)).

Por análisis bivariado, la presión arterial sistólica, la edad al inicio el tratamiento, los niveles de complemento y los títulos de anti-ADN no mostraron diferencias significativas entre los pacientes que lograron remisión a los 6 meses y los que no la lograron. El índice de cronicidad no mostró asociación con la falla terapéutica (OR: 2,1; IC 95%: 0,5-9,5;  $p=0,286$ ). No hubo diferencia entre los pacientes que lograron o no remisión en cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y el desarrollo de NL (U de

**Tabla 3**

Frecuencia de presentación de los factores asociados a falla en la inducción de remisión de acuerdo a la respuesta clínica a los 6 meses

	No remisión	Remisión parcial	Remisión completa
Creatinina basal mayor a 1,2 mg/dl	48,6%	0	5,5%
Proteinuria en rango nefrótico	48,6%	18,7%	16,6%
Índice de actividad mayor a 8	30,7%	18,7%	22,2%
Índice de cronicidad	2,48 (0-8)	1,25 (0-6)	2,1 (0-7)

**Tabla 4**

Frecuencia de presentación de los factores asociados a falla en la inducción de remisión en los pacientes tratados con ciclofosfamida y micofenolato mofetil

	Inducción con ciclofosfamida	Inducción con micofenolato mofetil
Creatinina basal mayor a 1,2 mg/dl	23,6%	42%
Proteinuria en rango nefrótico	41,8%	31,5%
Índice de actividad mayor a 8	49%	21%
Índice de cronicidad	2,37 (0-8)	1,5 (0-8)

Mann Whitney,  $p=0,456$ ). El sexo tampoco estuvo asociado a la falla en la terapia de remisión (prueba de  $X^2$  con  $p=0,088$ ).

Las diferentes clases histológicas no mostraron ser predictoras de falla a la inducción de remisión a los 6 meses; tomando como referencia la NL tipo III, el OR para falla terapéutica fue 3,84 (IC 95%: 0,9-15,7) para la NL tipo IV y de 2 (IC 95%: 0,2-18,3) para la NL tipo V/III o V/IV; no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la clase histológica y la falla terapéutica a los 6 meses ( $X^2$   $p=0,135$ ). La frecuencia de los factores asociados a falla en la inducción de remisión de acuerdo a la respuesta clínica a los 6 meses se muestra en la [tabla 3](#).

No se observaron diferencias en los desenlaces entre los pacientes tratados con CFM y MMF en la fase de inducción; el 43,75% de los pacientes que recibieron CFM y el 45% de los que recibieron MMF lograron remisión parcial o completa a los 6 meses. Los sujetos que recibieron MMF obtuvieron remisión completa en el 20% y parcial en el 25%; los que recibieron CFM lograron el 25 y el 18,75% de remisión completa y parcial, respectivamente.

La frecuencia de presentación de los factores asociados a falla en la inducción de remisión en los pacientes tratados con CFM y MMF se muestra en la [tabla 4](#).

El R cuadrado de Nagelkerke mostró que las variables incluidas en el modelo explican cerca del 50% del desenlace del presente estudio y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow fue significativa ( $p=0,71$ ) lo que indica que el modelo utilizado es ajustado.

## Discusión

La remisión de la NL en los primeros 6 meses de tratamiento disminuye la necesidad de medicamentos potencialmente tóxicos y ha sido identificada por varios autores como predictor pronóstico<sup>24,25</sup>.

Houssiau et al.<sup>24</sup> demostraron que la disminución de creatinina (OR: 14,9; IC 95%: 2-111,8;  $p=0,01$ ) y la proteinuria menor de 1 g a los 6 meses (OR: 63; IC 95%: 1,2-34,4;  $p=0,03$ ) fueron predictores independientes de buen pronóstico a largo plazo en pacientes europeos con NL; en ese estudio, el 22% de los pacientes tenían alteración basal de la función renal y el 28% tenían síndrome nefrótico.

En pacientes asiáticos<sup>25</sup>, el tiempo de latencia más largo entre el diagnóstico de la NL y el inicio del tratamiento ( $p=0,002$ ) y la falta de remisión completa a los 6 meses fueron predictores independientes de recaídas renales, y la mayor creatinina basal y el estatus de remisión a 6 meses fueron predictores independientes de IRC.

En nuestra población de pacientes con factores de mal pronóstico, mestizos latinoamericanos, con creatinina basal mayor a 1,2 mg/dL en el 28,57% de los pacientes y con proteinuria nefrótica en el 38,09% de los casos, el logro de la remisión temprana es crucial para el pronóstico a largo plazo.

Se incluyeron los pacientes con glomerulonefritis membranosa en la cual coexistían glomerulonefritis tipo III o IV<sup>26</sup>, tal como se hizo en el estudio *Euro lupus*<sup>24</sup>; en nuestra población, el curso clínico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con esta clase histológica es indistinguible de lo observado en las clases III y IV sin nefritis membranosa asociada<sup>7</sup>. En nuestra población, la asociación de glomerulonefritis membranosa no fue predictor de falla en la inducción de remisión de las formas proliferativas de NL, tal como observaron So et al.<sup>25</sup>. No hubo diferencia en la probabilidad de falla en la inducción de remisión entre los tipos histológicos estudiados.

El 23,8% de nuestros pacientes lograron remisión completa y el 20,2% remisión parcial a los 6 meses, lo que es inferior a lo observado por So et al.<sup>25</sup> en pacientes asiáticos; estos autores obtuvieron remisión completa en el 50% y parcial en el 28,2%. En esta cohorte de pacientes mestizos latinoamericanos, la pobre respuesta al tratamiento de inducción de NL puede ser un indicador de gravedad y resistencia al tratamiento en esta población ([tabla 3](#)).

Una cuarta parte de los pacientes que fallaron en lograr remisión parcial o completa al término de la inducción la lograron al año de seguimiento; la probabilidad de lograr remisión después de la terapia de inducción ha sido descrita por varios autores; las tasas de remisión de NL al término del período de inducción de remisión en el estudio ASPREVA<sup>28</sup> fueron: 8,6% en el grupo que recibió MMF y 8,1% en los que recibieron CFM; sin embargo, el 62,1 y el 59,1%, respectivamente, lograron remisión completa durante la fase de mantenimiento<sup>29</sup>. Los autores sugieren que la distinción entre la fase de inducción y la fase de mantenimiento puede ser artificial en la NL.

Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la superioridad de algún esquema de inducción de remisión, la probabilidad de lograr la remisión parcial o completa a los 6 meses de tratamiento fue similar entre los pacientes tratados con MMF y los tratados con CFM ([tabla 4](#)).

Las debilidades del presente estudio son las típicas de los estudios observacionales y el posible sesgo de asignar a CFM los pacientes con enfermedad más grave. Sin embargo, si bien los pacientes que recibieron inducción con ciclofosfamida tenían mayores índices de actividad y cronicidad y mayor porcentaje de proteinuria en rango nefrótico, los pacientes que recibieron micofenolato tenían alteración de la función renal basal más frecuentemente.

Las fortalezas del estudio son: el número de pacientes incluido, los estrictos criterios de selección y de respuesta al tratamiento, el análisis de todas las variables pronósticas de NL publicadas y la evaluación de pacientes mestizos latinoamericanos.

Un alto índice de cronicidad se ha asociado a menores tasas de remisión y mayor frecuencia de recaídas de falla renal crónica terminal en pacientes con NL<sup>10-21</sup>. En nuestra cohorte el índice de cronicidad no se asoció con una menor tasa de remisión a 6 meses,



probablemente porque las biopsias fueron realizadas temprano en la evolución de la NL y los índices de cronicidad fueron bajos ( $2 \pm 2,7^*$  [0-8]).

En conclusión, en una población mestiza latinoamericana con NL, el 23,8% de los pacientes logran remisión completa y el 20,2% remisión parcial a los 6 meses, sin diferencias entre los que recibieron CFM y MMF. La proteinuria en rango nefrótico y la creatinina mayor de 1,2 mg/dl al diagnóstico fueron predictores independientes de falla en lograr remisión a 6 meses.

### Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ninguna relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

### Agradecimientos

Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

### Bibliografía

1. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, et al. The GLADEL multinacional Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2004;83:1-18.
2. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: Gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12:860-5.
3. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR, et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:99-106.
4. Bertoli A, Alarcón GS, Calvo-Alen J, Fernández M, Vilá L, Reveille J, for the Lumina Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features course and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1560-7.
5. Ramírez-Gómez LA, Uribe-Uribe O, Osío-Uribe O, Grisales-Romero H, Cardiel MH, Wojdla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596-604.
6. Pinto LF, Guerra L, González JR, Pérez A, Velásquez CJ, Felipe O, et al. Lupus eritematoso sistémico: análisis del comportamiento clínico en una población de Medellín. *Rev Colomb Reumatol*. 1997;4:170-3.
7. Senior JM, Pinto LF, Oribe O, de la Cruz OF, Ramírez LA. Nefritis lúpica: correlación clínico-patológica y respuesta a pulsos de ciclofosfamida. *Rev Colomb Reumatol*. 1994;1:19-27.
8. Ramírez-Gómez LA, Builes CA, Maya C, Palacio CA, Velásquez JF, Uribe O. Lupus eritematoso sistémico en niños. *Rev Colomb Reumatol*. 1998;5:11-7.
9. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: A retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol*. 2002;57:114-9.
10. Mac Gowan JR, Ellis S, Griffiths M, Iseberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1997 and 1999. *Rheumatology*. 2002;41:981-7.
11. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19:567-74.
12. Austin III HA, Boumpas D, Vaughan H, Ballow J. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contribution of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994;45:544-50.
13. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Ballow JE. High-risk features of lupus nephritis: Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1620-8.
14. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martínez-Rueda JO, Muñoz L, Cardiel MH, Alcocer-Varela J, et al. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with lupus nephritis: A case-control study. *Lupus*. 1995;4:197-203.
15. Korbet S, Lewis E, Schwartz M, Reichlin M, Evans J, Rohde R, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:904-14.
16. Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1003-13.
17. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:39-44.
18. Flower C, Hennis A, Hambleton IR, Nicholson G. Lupus nephritis in an Afro-Caribbean population: Renal indices and clinical outcomes. *Lupus*. 2006;15:689-94.
19. Gibson K, Gipson D, Massengill S, Dooley MA, Primack W, Ferris M, et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: Focus on children, adolescents and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1962-7.
20. Moon SJ, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Park SH, Cho CS, et al. Predictors of chronic kidney disease in Korean patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2588-97.
21. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, de la Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:890-5.
22. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG, et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study: Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Int Med*. 1992;116:114-23.
23. Fraenkel L, Hayslett JP, Esdaile JM. Response to treatment as predictor of long-term outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994;21:2052-7.
24. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastián GD, de Ramon Garrido ER, Danielli MG, et al. 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. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934-40.
25. So MW, Koo BS, Kim YG, Lee ChK, Yoo B. Predictive value of remission status after 6-month induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: A retrospective analysis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1399-405.
26. Weening JJ, d'Agati VD, Schwartz MM. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;65:521-30.
27. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54:421-32.
28. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-12.
29. Dooley MA, Jayne D, Ginzler E, Isenberg D, Olsen N, Wofsky D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-95.