

Trabajos Originales

Nefropatía lúpica

Correlación clínico-patológica y respuesta al tratamiento con pulsos de ciclofosfamida

Luis Fernando Pinto, Juan Manuel Senior, Jairo Alberto Cerón, Oscar Uribe, Javier Molina
Oscar Felipe de la Cruz, Luis Alberto Ramírez

Con el objeto de conocer el comportamiento clínico de los diferentes tipos de glomerulopatía lúpica en nuestro medio se hizo un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 64 pacientes con diagnóstico clínico e histológico seguidos en el servicio de Reumatología del HUSVP de Medellín. Para evaluar la experiencia local con el uso de CFM en la forma de pulsos se seleccionaron 20 pacientes con un mínimo de nueve pulsos y se hizo un análisis de los parámetros de función renal, antes de la terapia y al final del período de seguimiento; se hizo además un diseño retrospectivo de casos y controles en el cual estos pacientes fueron comparados con 20 pacientes seguidos antes de 1986 (sin pulsos de CFM). Los resultados muestran predominio de las formas proliferativas (63.1%) con un comportamiento agresivo. En el grupo tratado con pulsos de CFM, hubo mejoría o estabilización de las pruebas de función renal. Se observó una disminución de la incidencia de IRCT (30% vs 5%) y retardo en su presentación.

INTRODUCCION

El compromiso renal del lupus eritematoso sistémico (LES) se ha reconocido por más de medio siglo (1), pero en las dos últimas décadas se han logrado los mayores avances en la terapia y en el conocimiento de la patogénesis, anatomía patológica e historia natural de la nefropatía lúpica (2, 3). La prevalencia del compromiso renal en el LES varía entre 30 y 90% según las diferentes series (4,5) y es de 52.5% en nuestro medio. Sin embargo, si los especímenes histológicos son estudiados con microscopía de inmunofluorescencia y electrónica, en 100% de los casos hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el mesangio (6).

Los mayores aportes a la terapia de la nefropatía lúpica se deben al grupo del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (7, 8) donde se demostró que los pacientes tratados solamente con glucocorticoides presentaron un deterioro irreversible de la función renal después de cinco años de seguimiento, mientras que el grupo de enfermos tratados con glucocorticoides más pulsos de ciclofosfamida (CFM) logra estabilizar la función renal y disminuir la incidencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

En nuestro medio existen trabajos en los cuales se determina la prevalencia de nefropatía en la población de pacientes lúpicos, la frecuencia de presentación de los diferentes tipos histológicos y las manifestaciones en el contexto general de la enfermedad (9, 10), pero no hay estudios que analicen la respuesta a pulsos de CFM y que hagan una correlación clínico-patológica de las diferentes clases de glomerulopatía lúpica.

Ganador del premio al Trabajo Libre - "Presentación Oral de Médico en Entrenamiento", XII Congreso Colombiano de Medicina Interna, Santafé de Bogotá, 1992.

Dr. Luis Fernando Pinto P.: Residente II de Reumatología; Dr. Juan Manuel Senior S.: Residente III de Medicina Interna; Dr. Jairo Alberto Cerón C.: Residente II de Reumatología; Dr. Oscar Uribe U.: Jefe sección de Reumatología; Dr. Javier Molina: Profesor Honorario de la sección de Reumatología; Dr. Oscar Felipe de la Cruz: Profesor sección de Reumatología; Dr. Luis Alberto Ramírez: Profesor sección de Reumatología; Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Pinto.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de LES, seguidos en el servicio de reumatología del HUSVP de Medellín, con un mínimo de cuatro criterios diagnósticos de la ARA (11) y con diagnóstico de nefropatía lúpica por biopsia renal analizada con tinción de hematoxilina-eosina y clasificada según la OMS (12); se incluyeron además los pacientes clasificados como cambios glomerulares mínimos (CGM).

Todos los pacientes fueron sometidos a exámenes de laboratorio que incluyeron anticuerpos antinucleares (ANA), fracciones C3 y C4 del complemento, creatinina, nitrógeno ureico, depuración de creatinina y análisis del sedimento urinario. Como variables clínicas adicionales se analizaron hipertensión arterial y síndrome edematoso.

Para evaluar la respuesta a CFM se exigió un mínimo de nueve pulsos y una adecuada evaluación de la función renal al inicio de la terapia y al final del seguimiento. El esquema de administración de CFM consistió en la aplicación de un pulso mensual intravenoso durante siete meses y luego pulsos trimestrales; las dosis empleadas fueron de 0.75 a 1 g por metro cuadrado de superficie corporal y con ajustes como lo indica la literatura (7, 8).

Los criterios para suspender la terapia fueron la presencia de embarazo, decisión del paciente, leucopenia severa y persistente (menor de 2.000 glóbulos blancos/mm³) y remisión total de las manifestaciones de la nefropatía durante un año por lo menos. Todos los pacientes recibieron concomitantemente 1 mg/kg/día de prednisona, disminuyendo esta dosis de acuerdo con su estado.

Tabla 1. Tipos de glomerulopatía lúpica

Cambios glomerulares mínimos	10,9%
Mesangial	6,2%
Proliferativa focal	7,8%
Proliferativa difusa	48%
Membrano proliferativa	9,3%
Membranosa	15,6%
Esclerosis glomerular	1,5%

Para el análisis de los resultados los pacientes fueron divididos en grupos según los tipos de glomerulopatía y cada manifestación se expresó como porcentaje en cada grupo. Para evaluar la terapia con CFM cada una de las variables fue promediada, para cada grupo de pacientes, antes y después de la terapia para establecer comparación de dichos valores con los siguientes parámetros de evaluación.

Proteinuria. Mejoría leve: disminución de 25 a 50%; moderada: disminución de 51 a 75%; significativa: disminución mayor de 75%; estabilización: variación menor de 25%; empeoramiento: aumento mayor de 25%

Depuración de creatinina. Mejoría leve: aumento de 10 a 20%; moderada: aumento de 21 a 40%; significativa: aumento mayor de 40%; estabilización: variación menor de 10%; empeoramiento: disminución mayor de 10%.

Las variables proteinuria, hematuria y depuración de creatinina se promediaron antes y después de la aplicación de CFM en el grupo total de pacientes y en el grupo de enfermos con glomerulonefritis proliferativa difusa con el objetivo de establecer comparación.

Tabla 2. Correlación clínico-patológica.

	CGM	Mesangial	P. Focal	P. Difusa	Memprol.	Membr.
Proteinuria g/24 h	1.49	0,36	3,5	3,2	3,3	4,79
Síndrome nefrótico	14%	0	40%	41%	50%	70
Hematuria (valores absolutos)	23	15	49	30	45	6
Cilindros hemáticos	4	1	4	6	6	2
CGA: Cambios glomerulares mínimos P. Focal: Proliferativa Focal			P. Difusa: Proliferativa Difusa Membrano Prol.: Membrano Proliferativa			

Tabla 3. *Correlación clínico-patológica.*

	CGM	Mesangial	P. Focal	P. Difusa	Memprol.	Membr.
HTA	40%	25%	80%	80%	100%	50%
Leve	12%		60%	20%		30%
Moderada	14%			30%	80%	
Severa	14%	25%	20%	30%	20%	20%
Creatinina	1,4	1,1	1,4	1,4	2	1,4
Depuración creatinina	65	86,5	47,5	62	28	61

Como grupo control se tomaron los pacientes con glomerulonefritis lúpica seguidos antes de 1986, sin utilización de ciclofosfamida y con un seguimiento mínimo de un año; se determinaron las variables: edad, sexo, tiempo de seguimiento y tipo de glomerulopatía y se compararon entre los dos grupos la incidencia y el tiempo de presentación de IRCT.

La presentación y análisis de los datos se hizo a través de tendencias relativas y medidas de resumen (X, ME, SX y CV). la diferencia de promedios se hizo a través de la prueba de t de student para muestras dependientes a un nivel de significancia del 95%.

RESULTADOS

La población está constituida por 58 mujeres (90.7%) y seis hombres (9.3%), la edad media en

Tabla 4. *Respuesta a la CFM. Grupo total.*

	\bar{X} + SX		V
	Antes	Después	
Proteinuria	* 3.46 +/- 1.71	1.71 +/- 1.28	49%
Depuración	* 62 +/- 23.9	76.7 +/- 21.8	23%
Hematuria	* 26.7 +/- 16.6	12.7 +/- 19.5	48%

Proteinuria: Gramos en orina de 24 horas
 Depuración de creatinina: Milímetros por minuto
 Hematuria: glóbulos rojos por campo de alto poder
 * P < 0,05
 \bar{X} + SX: media + desviación típica
 V: Porcentaje de variación

el momento del diagnóstico de LES fue de 23.5 años (6 a 45) y la edad media cuando se diagnosticó la nefropatía fue de 24.2 años (6 a 45).

En 72% de los casos el diagnóstico de LES coincidió con el de compromiso renal. En 10.9% de los casos la nefropatía se presentó en el primer año de seguimiento y en 12.5% ésta se presentó entre uno y cinco años después del diagnóstico de LES. Sólo 3.1% (dos pacientes) presentaron la nefropatía después del quinto año de seguimiento y en 1.5% (un paciente) se diagnosticó la nefropatía seis años antes del diagnóstico de LES, su manifestación inicial fue un síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranosa.

El tiempo de seguimiento total del grupo de pacientes fue de 61.6 meses en promedio con un rango entre uno y 247 meses. La frecuencia de presentación de cada uno de los tipos de glomerulopatía lúpica en la población estudiada se describe en la Tabla 1 y la correlación clínico-patológica al momento del diagnóstico del compromiso glomerular se describe en las Tablas 2 y 3.

El análisis comparativo del comportamiento clínico de las glomerulopatías antes y después de la administración de pulsos de CFM, se hizo con el grupo total y con los pacientes en glomerulonefritis proliferativa difusa; en los otros grupos de pacientes no hubo un número significativo que permitiera dicho análisis (Tablas 4, 5 y 6).

Las características de los grupos analizados son las siguientes:

Grupo sin ciclofosfamida: comprendió 20 pacientes, incluyendo dos que recibieron ciclofosfamida oral y uno que recibió azathioprina.

Tabla 5. Respuesta de ciclofosfamida. Grupo proliferativa difusa

	\bar{X} + SX		V
	Antes	Después	
Proteinuria	* 3,2 +/- 1,7	1,9 +/- 1,4	58%
Depuración	67,5 +/- 23	72,2 +/- 23,2	7%
Hematuria	* 27,8 +/- 18,1	10 +/- 15,7	36%
* P < .05 \bar{X} V + SX media + desviación típica V Variación			

La edad promedio cuando se diagnosticó la nefropatía fue de 19.8 años, 95% de éstos fueron mujeres y el período de seguimiento de 59.5 meses en promedio con un rango de 12 a 66. En este grupo la distribución de las glomerulopatías fue proliferativa difusa 50%, membranosa 15%, proliferativa focal 10%, cambios mínimos 15% y mesangial y esclerosis glomerular 5% cada una; de los 20 pacientes, ocho (40%) llegaron a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en los primeros cinco años de seguimiento y seis (30%) lo hicieron en los primeros 24 meses. Dos de los tres pacientes que recibieron citostáticos por vía oral, llegaron a IRCT; de los 12 pacientes restantes (60%) 11 tuvieron una excelente respuesta a dosis altas de prednisona sin citostáticos, y durante el seguimiento mostraron una función renal normal incluyendo seis pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa.

Grupo de pacientes con ciclofosfamida en pulsos. Se incluyeron 20 pacientes con una edad promedio de 23 años en el momento del diagnóstico de la nefropatía, 95% fueron mujeres y se siguieron durante 25 meses en promedio con un rango de 7 a 58; en este grupo la distribución de las glomerulopatías mostró: proliferativa difusa 65%, membranoproliferativa 15%, cambios mínimos 10%, membranosa y proliferativa focal 5% cada una, del grupo de pacientes con ciclofosfamida dos llegaron a IRCT, en ambos casos su IRC se instaló después de un cuadro de deterioro abrupto de la función, interpretado como glomerulonefritis rápidamente progresiva, en ambos casos se presentó después de cuatro años de seguimiento y uno de ellos recibió la terapia en forma irregular.

DISCUSION

El compromiso renal determina gran morbilidad y es la principal causa de mortalidad de los pacientes con LES, el uso de la dosis alta de glucocorticoides disminuye la mortalidad temprana pero no logra retardar o disminuir la progresión a IRCT, lo que sí han demostrado los inmunosupresores especialmente la CFM en pulsos.

Presentamos los resultados del seguimiento de 64 pacientes con glomerulopatía lúpica con biopsia renal por lo cual sólo representan una porción de la población total de pacientes lúpicos con nefropatías seguidos en el servicio de reumatología del HUSVP.

En nuestra serie se observa que la nefropatía fue una manifestación temprana en la historia natural de

Tabla 6. Tratamiento con CFM. Evolución

		Grupo Total		Grupo Proliferativa Difusa	
		Depuración	Proteinuria	Depuración	Proteinuria
Mejoría	L	5%	5%	0%	7,5
	M	10%	35%	15%	38,5%
	S	40%	35%	24%	24%
Estabilización		10%	20%	15%	30%
Empeoramiento		35%	5%	46%	0%

la enfermedad, presentándose en 85% de los pacientes al momento del diagnóstico de LES o durante el primer año de seguimiento y corroborando lo publicado por diferentes autores (6). Es interesante que una de las pacientes se presentó con un síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranosa, y sólo seis años después desarrolló el cortejo sintomático completo del LES.

La distribución de las diferentes glomerulopatías en nuestro medio mostró una frecuencia de presentación similar a la descrita en otras poblaciones (13), las formas proliferativas, especialmente la difusa, son las más frecuentes y representan 65% del total de los casos.

Hay considerable interés y controversia por la correlación de los hallazgos de anatomía patológica, las anormalidades inmunes, la función renal y el pronóstico; si bien los hallazgos clínicos y de laboratorio no permiten hacer una correlación patológica exacta, éstos sí nos dan bases para las decisiones terapéuticas y un alto grado de sospecha del tipo de glomerulopatía presente.

Los pacientes con "riñón histológicamente normal" o cambios glomerulares mínimos, se presentaron con pocos edemas y sin hipertensión arterial o con elevación leve de las cifras tensionales; sólo la séptima parte presentó síndrome nefrótico al momento del diagnóstico y el sedimento urinario fue moderadamente activo. Llama la atención que en los pacientes con cambios mínimos se presentó alteración importante de la función renal, clásicamente se describe que los pacientes con esta glomerulopatía cursan con proteinuria aislada y buen pronóstico a largo plazo; en pacientes lúpicos está informada una transición frecuente a formas más severas de glomerulopatía y en modelos murinos se describen cuadros severos incluso con IRCT con diagnósticos iniciales de cambios mínimos, esto parece haber sucedido en dos de los pacientes de nuestra serie que presentaron sedimento activo y retención de azoados requiriendo un tratamiento agresivo (14).

La glomerulonefritis mesangial se comporta en forma benigna en su presentación cursando sin hipertensión arterial ni edema, con función renal normal, con hematuria moderada, sin cilindraría y

con poca proteinuria. Esto no difiere de la forma de presentación descrita mundialmente. Durante el seguimiento, dos pacientes tuvieron curso agresivo, con transición a formas más severas (15).

Las formas proliferativas (focal, difusa y membranoproliferativas) exhiben anormalidades clínicas y de laboratorio marcadas: en su presentación hay frecuentemente hipertensión arterial severa y síndrome edematoso y se encuentra gran proteinuria en rango nefrótico, compromiso importante de la función renal, sedimento urinario activo e hipocomplementemia. Como dato interesante la forma focal no mostró diferencias importantes con relación a la difusa, lo que está de acuerdo con la visión de algunos autores que las consideran diferentes estadios de una misma glomerulopatía (16, 17).

La presentación de los pacientes con glomerulonefritis membranosa no difiere de lo descrito clásicamente y se caracteriza por síndrome edematoso, con proteinuria severa, segmento urinario poco activo, poca hipertensión y función renal conservada (17).

Al comparar los diferentes parámetros de evaluación en los pacientes, antes y después de la administración de CFM en pulsos, se observa que en el grupo total de pacientes, 40% obtuvo una mejoría significativa en la depuración de creatinina, y 65% mejoraron o estabilizaron su función renal; con la proteinuria los resultados fueron más contundentes: 95% de los pacientes estabilizaron o disminuyeron la proteinuria.

En los pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, se observó un efecto favorable de la terapia en la depuración de creatinina y proteinuria, menos marcados que en el grupo total; 54% presentaron estabilización o mejoría en la depuración de creatinina y 100% en la proteinuria.

Si se analizan los pacientes, excluyendo deliberadamente los dos que llegaron a IRCT, ninguno llegó a tener cifras de depuración de creatinina menos de 47 ml/min durante el seguimiento. A la luz de la estadística encontramos una franca tendencia a la mejoría en todos los parámetros en ambos grupos. La proteinuria disminuyó 49% en el grupo total y 58% en la forma proliferativa

difusa (PD), la hematuria disminuyó 48% en el grupo total y 36% en la PD y la depuración de creatinina aumentó 23% en el grupo total y 7% en la PD; todos estos valores con $p < 0,05$, excepto en la depuración de los pacientes con PD en quienes a pesar de esto hubo una franca tendencia hacia la mejoría.

Desde 1986, por la experiencia del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (7), los pulsos de CFM son la terapia de elección en glomerulonefritis lúpica; tratando de evaluar la respuesta a este protocolo de manejo identificamos dos grupos de pacientes, uno seguido sin CFM antes de 1986, y otro con este tratamiento después de este año, los grupos fueron similares en cuanto a edad, sexo y distribución por tipos de glomerulopatía pero diferentes en cuanto al tiempo de seguimiento; no es un estudio prospectivo de casos y controles, y por ende no permite sacar conclusiones definitivas, pero la comparación de estos dos grupos muestra un mejor pronóstico de la función renal en los pacientes tratados con pulsos de CFM ya que en el grupo sin esta droga, 40% desarrollaron IRCT y 30% lo hicieron en los primeros dos años mientras que en el grupo de pacientes tratados con dicho esquema la IRC se presentó más tardíamente y sólo un caso (5%) puede catalogarse como una verdadera falla terapéutica porque la otra paciente recibió la droga irregularmente.

Analizando los resultados en conjunto, y a pesar de ser una muestra pequeña y con un período de seguimiento relativamente corto, podemos concluir que la terapia con pulsos de CFM representa un pilar fundamental en el manejo de los pacientes con nefritis lúpica logrando mejorar o preservar la función renal en un alto porcentaje de ellos o retardar la representación de IRCT los que son los logros básicos publicados por el grupo del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (8).

"Este es el segundo trabajo sobre CFM en nefritis lúpica, realizado en nuestro medio, en el Congreso Mundial de Reumatología realizado en Rio de Janeiro; los doctores Molina, Uribe y Felipe presentaron una serie de pacientes con

nefropatía lúpica tratados con pulsos ambulatorios de CFM con excelentes resultados".

SUMMARY

The hospital records of 64 patients with well documented diagnosis of Lupus Nephritis, seen and followed at the rheumatology service of the San Vicente de Paúl University Hospital (Medellín, Colombia), were reviewed. It was found a significant predominance of proliferative forms (63.1%) with aggressive behavior. A group of patients treated with cyclophosphamide in addition to standard prednisone therapy had improvement or at least stabilization of their renal function tests. The incidence of terminal renal failure was 5% in the cyclophosphamide group as opposed to 30% in the group if patients treated with prednisone alone.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Miguel Builes, profesor del Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, por la lectura del material de anatomía patológica.

Al señor Daniel Hoyos, estadígrafo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

REFERENCIAS

1. Appel G, Silva F, Prancy C. Renal Involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; **57**: 5-13.
2. Molina J. Inmunopatogénesis del lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Colomb* 1988; **13**: 265-271.
3. Ballow JE, Austin HA, Toskos GC. Lupus Nephritis. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 79-87.
4. Hill GS, Hinglais H, Bach JE. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlation with immunologic and clinical data and time of biopsy. *An J Med* 1978; **64**: 32-45.
5. Morel P, Golding J, Ghos HP. The course of the lupus nephritis adv. *Nephrol* 1976; **64**: 32-45.
6. Schur P. Clinical features in SLE. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology* Third edition. Philadelphia: Saunders 1989; 1121-1129.
7. Austin H, Klippel J, Ballow J, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone an cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; **314**: 614-619.
8. Steimberg A, Steimberg S. Long term preservation of renal function in patient with lupus nephritis receiving treatment that includes acyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arth Rheum* 1991; **34**: 945-950.
9. Cerón C, Molina J, Zambrano F. Nefropatía lúpica. Estudio de 156 casos. *Iatreia* 1989; **2**: 214-221.
10. Mejía G, Builes M, Arbeláez M. Descripción clínico patológica de las enfermedades glomerulares. Estudio de 383 biopsias renales. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 369-374.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1982; **25**: 1271-1283.

12. **Baldwin DS.** Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; **2**(Supl 1): 142-149.
13. **Pollack VC, Pirani CL, Schwartz FD.** The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; **63**: 537-549.
14. **Steimberg A, Gelfand M, Harkin J.** Therapeutic Studies. In: NZBAV Mice: Relationship between renal status and efficacy of immunosuppressive drug therapy. *Arth Rheum* 1975; **18**: 9-14.
15. **Dubois EL, Wallace DJ.** Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DI and Dubois EL eds. *Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea and Fibenger 1987; 317-449.
16. **Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfiel NF.** The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *An Intern Med* 1970; **73**: 929-942.
17. **Kashgarian M.** New approaches to clinical pathologic correlations in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; **2**(Supl 1): 164-169.