

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Factores asociados con actividad del lupus eritematoso sistémico en insuficiencia renal crónica terminal

## Factors Associated with Activity of Systemic Lupus Erythematosus in End-Stage Renal Disease

Luis Alonso González Naranjo<sup>1</sup>, Libia María Rodríguez Padilla<sup>2</sup>,  
Luis Alberto Ramírez Gómez<sup>3</sup>

### Resumen

**Objetivo:** la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) tiende a disminuir en pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Sin embargo, la actividad extrarrenal no es infrecuente, especialmente en los primeros años de la diálisis. Nosotros estudiamos el curso clínico y evaluamos la actividad del LES en pacientes con ERCT en diálisis por más de seis meses. El objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados con actividad lúpica durante la diálisis.

**Métodos:** se evaluaron retrospectivamente 15 pacientes con diagnóstico de LES quienes recibieron diálisis de mantenimiento en nuestro centro desde 2000 a 2009. Revisamos sus características clínicas, marcadores serológicos de actividad lúpica y actividad de la enfermedad según el SLEDAI. Se compararon los pacientes que presentaron exacerbaciones con quienes no presentaron exacerbaciones del lupus durante la diálisis de mantenimiento.

**Resultados:** el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del LES y el inicio de la diálisis fue de 40.3 meses (6.3-84.3) y la duración de la diálisis fue de 21.8 meses (12.0-40.0). Ocho pacientes presentaron nueve episodios de exacerbación del LES durante la diálisis. Cuatro (44.4%) se presentaron durante el primer año de la diálisis. En comparación con las otras siete pacientes que no tuvieron exacerbaciones durante la diálisis, las pacientes con exacerbaciones fueron más jóvenes al inicio de la diálisis [22.4 años (17.9 – 24.9) vs 30.6 años (26.2 – 40.1);  $p = 0.021$ ] y tuvieron niveles séricos de C3 significativamente menores al inicio de la diálisis [63.5 mg/dl (57.5 – 67.5) vs 90 mg/dl (87.5 – 105),  $p = 0.006$ ].

**Conclusión:** la actividad lúpica no siempre se “apaga” en pacientes que progresan a ERCT. Pacientes con una edad más joven y niveles más bajos de C3 al inicio de la diálisis pueden tener un mayor riesgo de presentar exacerbaciones del lupus durante la diálisis. Se recomienda un seguimiento cuidadoso de los pacientes lúpicos que reciben terapia dialítica mediante un monitoreo clínico y serológico, particularmente para aquellos considerados como potenciales receptores de trasplante renal.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, actividad de la enfermedad, diálisis, enfermedad renal terminal.

1 Profesor asistente, Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2 Grupo de Inmunología celular e inmunogenética, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

3 Profesor titular, Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Recibido: Julio 21 de 2009

Aceptado: Agosto 28 de 2009

## Summary

**Objective:** the activity of systemic lupus erythematosus (SLE) tends to decline in patients who develop end-stage renal disease (ESRD). However, extrarenal activity is not uncommon, particularly during the first few years of dialysis. We studied the clinical course and assessed the SLE activity in patients with ESRD on dialysis for more than six months. The objective of this study was to identify factors associated with postdialysis activity.

**Methods:** fifteen patients with SLE who were given maintenance dialysis in our center from 2000 to 2007 were examined retrospectively. Their clinical characteristics, serological markers of disease activity and disease activity as per systemic lupus erythematosus disease activity (SLEDAI) were reviewed. Patients with and without postdialysis lupus flares were compared.

**Results:** the time between SLE diagnosis and the onset of dialysis was 40.3 months (6.3-84.3) and the duration of dialysis was 21.8 months (12.0-40.0). Eight patients experienced 9 lupus postdialysis flares. Four flares (44.4%) occurred within the first year of dialysis. Compared with the other 7 patients who had no flares during dialysis, patients with flares were younger at the onset of dialysis [22.4 years (17.9 – 24.9) vs 30.6 years (26.2 – 40.1);  $p = 0.021$ ] and had serum levels of C3 significantly lower at the onset of dialysis [63.5 mg/dl (57.5 – 67.5) vs 90 mg/dl (87.5 – 105),  $p = 0.006$ ].

**Conclusion:** lupus activity does not always “burn out” in patients who progress to ESRD. Younger patients at the onset of dialysis and lower levels of C3 at the start of dialysis may have higher risk of postdialysis lupus flare. SLE patients on dialysis should be carefully followed up by clinical and serological monitoring, particularly in potential renal transplant recipients.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, disease activity, dialysis, lupus nephritis, end-stage renal disease.

La nefropatía lúpica (NL) es una complicación seria del LES y se presenta entre un 60% y un 80% de estos pacientes<sup>1</sup>. Aproximadamente 20% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en los primeros 10 años luego del diagnóstico, requiriendo diálisis de mantenimiento o trasplante renal<sup>2</sup>. La actividad del LES después del desarrollo de ERCT ha sido estudiada por diferentes autores<sup>3-13</sup>. En varios de estos estudios se ha informado una disminución en la actividad clínica y serológica del LES después de la progresión de la NL a ERCT<sup>3-8</sup>. Sin embargo, la presencia de exacerbaciones del LES durante la diálisis no es infrecuente. En la serie informada por Cheigh y cols.<sup>10</sup> el 55,4% de los pacientes presentaban actividad clínica y el 78,6% actividad serológica al año luego del inicio de la diálisis de mantenimiento. Rodby y cols.<sup>11</sup> informaron la persistencia de actividad clínica y serológica del LES en siete de ocho pacientes que recibían diálisis peritoneal. Igualmente, Krane y cols.<sup>12</sup> informaron la persistencia de actividad lúpica en pacientes con ERCT.

Existe poca información sobre los factores de riesgo, antes o al comienzo de la diálisis, que pre-

dicen actividad persistente en pacientes que desarrollan ERCT. Una edad joven ha sido informada como el principal factor predictivo de actividad lúpica en ERCT<sup>13</sup>. Szeto y cols.<sup>14</sup> informaron que la edad joven tanto al diagnóstico del LES como al inicio de la diálisis y la historia de convulsiones atribuibles a actividad lúpica fueron factores asociados con un mayor riesgo de exacerbaciones del LES después del inicio de la diálisis. Rodby y cols.<sup>11</sup> reportaron un mayor riesgo de presentar exacerbaciones lúpicas con diálisis peritoneal que con hemodiálisis; sin embargo, este hallazgo no fue demostrado en otros estudios<sup>6,15</sup>. El presente es un estudio retrospectivo sobre curso clínico del LES en pacientes con NL que progresaron a ERCT en el que se evaluó los factores asociados con exacerbaciones de la enfermedad luego del inicio de la diálisis.

## Pacientes y métodos

Desde enero de 2000 a julio de 2009, 15 pacientes con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología<sup>16,17</sup> desarrollaron ERCT secundaria a NL y fueron tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal por más

de 6 meses. Pacientes dializados por un período igual o menor de 6 meses, ya sea por recuperación de la función renal o por muerte, fueron excluidos.

Los registros médicos de estos 15 pacientes fueron revisados retrospectivamente para obtener los siguientes datos: género; edad al diagnóstico del LES y al inicio de la diálisis; duración del LES antes del inicio de la diálisis; número de exacerbaciones del LES durante los 12 meses previos al inicio de la diálisis; número de pacientes con actividad lúpica al inicio de la diálisis. Asimismo, se determinó la presencia de marcadores clínicos y de laboratorio de actividad del LES mientras recibían tratamiento con diálisis una vez progresaron a ERCT. Entre los marcadores de actividad serológica del LES se incluyeron la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena por inmunofluorescencia indirecta, utilizando *Crithidia lucilliae* como sustrato y bajos niveles de complemento sérico C3 y C4 [turbidimetría (valores normales 90-180 mg/dl y 10-40 mg/dl, respectivamente)]. Al momento del diagnóstico se realizaron rutinariamente los anticuerpos antinucleares, anti-DNA de cadena doble, anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo (anti-SM, anti-U1RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) e IgG e IgM anticardiolipinas.

La actividad de la enfermedad se evaluó utilizando el SLE Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>18</sup> y excluyendo los parámetros renales (SLEDAI-no renal). El estado del LES se consideró activo con una puntuación de SLEDAI  $\geq 4$ . Asimismo, las manifestaciones de la enfermedad se definieron de acuerdo al SLEDAI<sup>18</sup> (Tabla 1), así como otras manifestaciones no incluidas en este instrumento como anemia hemolítica Coombs positiva, anemia hemolítica microangiopática y peritonitis. Las exacerbaciones clínicas se definieron como el desarrollo de un nuevo compromiso de órgano durante el período de seguimiento, o un aumento en la actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento. Durante el curso de la enfermedad se realizó biopsia renal a 11 de los 15 pacientes y los resultados de la histología confirmaron el diagnóstico clínico de NL.

También se compararon las características clínicas y de laboratorio basales, el compromiso

de otros órganos diferentes al riñón previo a la diálisis, así como la presencia de actividad lúpica al inicio de la diálisis en quienes presentaron exacerbaciones del LES durante la diálisis con aquellos que no presentaron exacerbaciones lúpicas durante la diálisis.

### **Análisis estadístico**

Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para la descripción de las variables categóricas, y medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Para la comparación de las variables entre los grupos se usaron la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

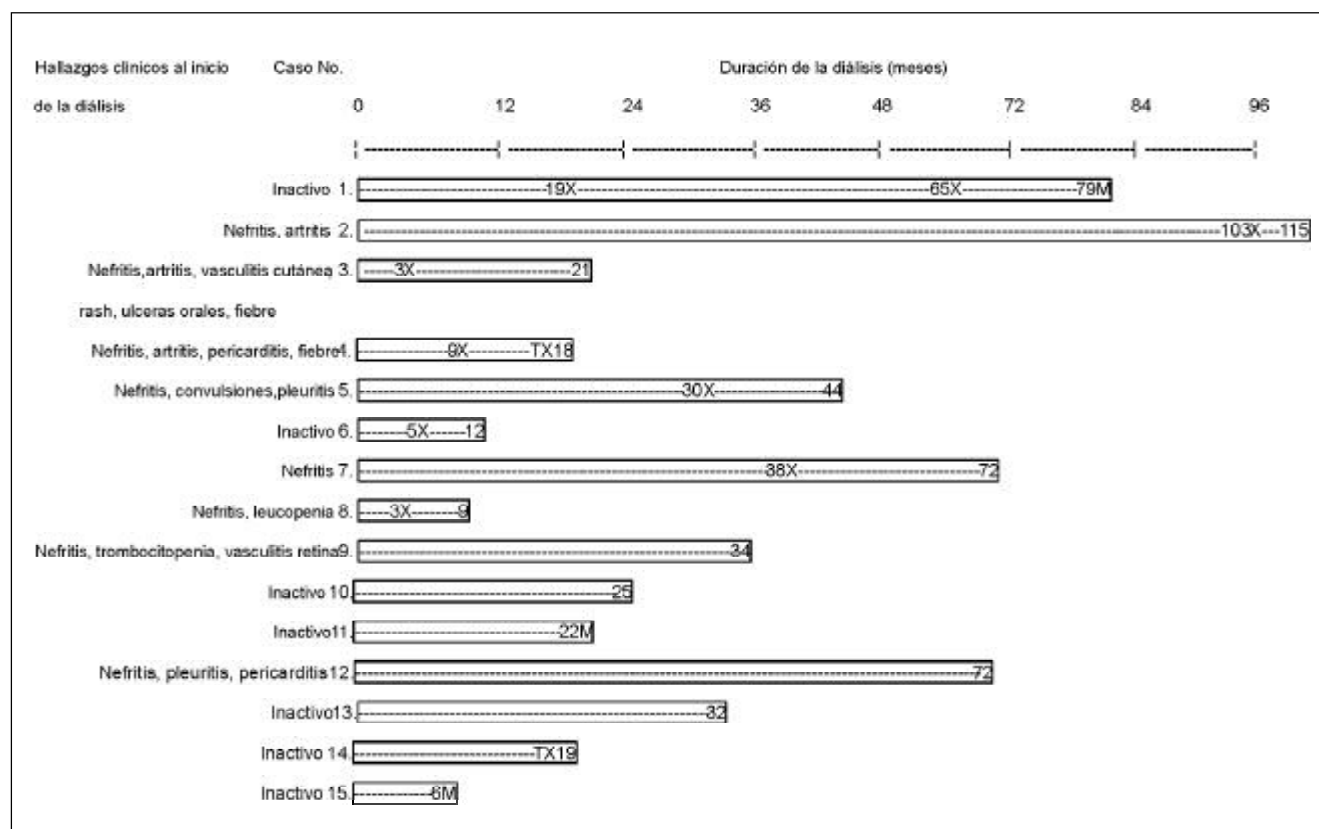
### **Resultados**

Desde enero de 2000 a julio de 2009, 15 pacientes (mujeres 100%) con diagnóstico de ERCT secundaria a NL fueron tratadas con hemodiálisis o diálisis peritoneal por más de seis meses correspondiendo al 3,1% de los pacientes tratados con diálisis crónica en nuestro centro. La mediana de la edad (años) al diagnóstico del LES fue 21 (15,3-26,2) y la mediana de la edad al inicio de la diálisis fue 23,8 (20,5-30,6). Previo a la diálisis, la biopsia renal se realizó en 11 de 15 pacientes: glomerulonefritis mesangial [Clase II de la Organización Mundial de la Salud (OMS)] en una paciente, glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria (Clase III) en una paciente, glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV) en siete pacientes y glomerulonefritis membranosa (Clase Vc y Clase Vd) en dos pacientes.

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico del LES y el inicio de la diálisis fue de 40,3 meses (6,3-84,3) y la mediana de la duración de la diálisis fue de 21,8 meses (12-40). Al inicio de la diálisis siete pacientes (46,7%) presentaron actividad lúpica extrarrenal (Figura 1). Todas las 15 pacientes recibieron inicialmente hemodiálisis y posteriormente nueve de ellas recibieron diálisis peritoneal ambulatoria continua o CAPD. Una paciente falleció a los 79 meses de haber iniciado la diálisis, estando en CAPD

**Tabla 1.** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI).

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsión	De inicio reciente. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Psicosis	Alteración en las capacidades para desempeñar actividades normales debido a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluyen: alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desordenado y catatónico. Exclusión de uremia y drogas como causas.
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual inapropiadas, con hallazgos clínicos de rápido inicio y fluctuantes. Incapacidad para sostener la atención al medio ambiente, más al menos dos de los siguientes: alteraciones de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Trastornos visuales	Cambios sugestivos de LES en retina: cuerpos citoides, hemorragias, exudados serosos o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Exclusión de HTA, infección o drogas como causas.
8	Alteración de nervios craneales	Neuropatía o sensitiva o motora de inicio reciente que compromete a nervios craneales.
8	Cefalea por LES	Cefalea severa, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgesia con narcóticos.
8	Accidente cerebro-vascular	Accidente cerebro-vascular de inicio reciente. Exclusión de arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o vasculitis demostrada por biopsia o angiograma.
4	Artritis	≥ 2 articulaciones dolorosas e inflamadas (ej. sensibilidad, edema o derrame).
4	Miositis	Dolor y debilidad de músculos proximales, asociado con CPK, aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia que demuestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios o hemo-granulares.
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección, cálculos u otra causa.
4	Proteinuria	> 0,5 gramos/24 horas
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección.
2	Erupción	Erupción de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida anormal difusa o en parche del cabello.
2	Úlceras en mucosas	Úlceras orales o nasales.
2	Pleurería	Dolor pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o hallazgos electrocardiográficos o confirmación por ecocardiograma.
2	Complemento bajo	Bajos niveles de CH50, C3 y C4.
2	Aumento de anti-DNA de cadena doble	Aumento por método de FARR por encima del valor normal*
1	Fiebre	> 38°C. Exclusión de infección como causa.
1	Thombocitopenia	< 100.000 plaquetas / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucocitos / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.



**Figura 1.** Actividad lúpica al inicio de la diálisis y distribución en tiempo de las exacerbaciones durante la diálisis en cada uno de los pacientes. X: episodios de exacerbaciones durante la diálisis para cada paciente. TX: trasplante renal. M: pacientes fallecidos.

debido a candidiasis sistémica, y otras dos pacientes fallecieron debido a sepsis por *Staphylococcus aureus* a los 6 y 22 meses luego de haber iniciado la diálisis estando en CAPD una de ellas y la otra en hemodiálisis.

Durante la diálisis de mantenimiento ocho pacientes presentaron nueve episodios de exacerbación del LES, de los cuales, cuatro (44,4%) se presentaron durante el primer año de la diálisis. La tasa de incidencia para la primera exacerbación fue de 0,02 por mes de seguimiento. De esas ocho pacientes, todas recibieron inicialmente hemodiálisis y cuatro posteriormente recibieron CAPD. De esos nueve episodios de exacerbación, seis se presentaron durante hemodiálisis y los restantes en CAPD. En la tabla 2 se describen las exacerbaciones del LES que se presentaron durante la diálisis.

Como se observa en la tabla 3, las pacientes que presentaron exacerbaciones del LES durante la diálisis fueron significativamente más jóvenes al inicio de la diálisis que aquellas que no tuvieron exacerbaciones [la mediana de la edad al inicio de la diálisis fue de 22.4 años (17.9-24.9) vs 30.6 años (26.2-40.1);  $p = 0.021$ , prueba U de Mann-Whitney]; igualmente, aquellas que tuvieron exacerbaciones durante la diálisis fueron más jóvenes, aunque no significativamente, al diagnóstico del LES [la mediana de la edad fue de 19.7 años (16.2-21.8) vs 26.2 años (18.6-36.0);  $p = 0.189$ , prueba U de Mann-Whitney] y tuvieron una duración más corta del LES antes del inicio de la diálisis, aunque sin significancia estadística [la mediana de la duración del LES previo a la diálisis fue de 11 meses (4.8-68.4) vs 59 meses (37.7-81.4);  $p = 0.281$ , prueba U de

**Tabla 2.** Exacerbaciones del LES durante la diálisis y índice de actividad del LES no renal (\*SLEDAI-no renal) calculado.

Caso	Meses en diálisis	Manifestaciones clínicas	Hallazgos serológicos	SLEDAI no-renal
1	19	Poliartritis, leucopenia (2800 /mm <sup>3</sup> ), vasculitis leucocitoclástica	Anti-ds-DNA 1:320, C3 bajo (25 mg/dl), C4 bajo (5 mg/dl)	16
1	65	Vasculitis (úlceras y gangrena digital), leucopenia (2100 /mm <sup>3</sup> ), anemia hemolítica, pleuritis, fiebre	Anti-ds-DNA 1:160, C3 bajo (36 mg/dl), C4 bajo (4 mg/dl)	16
3	3	Pleuritis, pericarditis, fiebre, leucopenia (2800 /mm <sup>3</sup> )	ANAS 1:320 homogéneo, Anti ds-DNA 1:640, C3 bajo (63 mg/dl), C4 bajo (5 mg/dl)	10
4	9	Pleuritis, pericarditis	ANAS 1: 80 homogéneo, Anti Sm (+), Anti-ds-DNA 1:40, C3 bajo (80 mg/dl)	8
5	30	Leucopenia (2600 /mm <sup>3</sup> ), anemia hemolítica autoinmune	Anti-ds-DNA 1:40, C3 bajo (68 mg/dl), C4 bajo (4 mg/dl)	6
6	5	Pleuritis, pericarditis. Anemia hemolítica autoinmune, alopecia	C3 bajo (64 mg/dl), C4 bajo (4 mg/dl)	8
7	38	Pericarditis, leucopenia (2850 /mm <sup>3</sup> )	C3 bajo (59 mg/dl), Anti-ds-DNA 1:80	7
8	3	Pericarditis, leucopenia (2800 /mm <sup>3</sup> ), fiebre	Anti-ds-DNA 1:160, C3 bajo (56 mg/dl), C4 bajo (8 mg/dl)	8

\* Systemic lupus erythematosus disease activity index.

Mann-Whitney]. No hubo diferencias entre ambos grupos respecto a la actividad lúpica extrarrenal el mes previo al inicio de la diálisis y al número de exacerbaciones durante el año previo al comienzo de la diálisis.

En cuanto al compromiso de órganos y al uso de ciclofosfamida antes de la diálisis no hubo diferencias entre ambos grupos. La duración de la diálisis fue mayor en quienes presentaron exacerbaciones del LES, pero sin significancia estadística. Estos datos se muestran en la tabla 4.

La actividad serológica [niveles séricos de C3 y C4 y positividad para anti-ds-DNA (IFI)] de ambos grupos al inicio de la diálisis se presenta en la Tabla 5. Los niveles séricos de C3 fueron significativamente menores en quienes tuvieron actividad lúpica que en quienes permanecieron inactivas durante la diálisis [63.5 mg/dl (57.5-67.5) vs 90 mg/dl (87.5-105),  $p = 0.006$ ]; no hubo diferencias entre los dos grupos en los niveles séricos de C4 y la positividad de anticuerpos anti-ds-DNA. Estos datos se presentan en la tabla 5.

**Tabla 3.** Comparación de características demográficas y actividad lúpica prediálisis entre pacientes que presentaron exacerbaciones del LES durante la diálisis con aquellos que permanecieron inactivos durante la diálisis.

	<b>Pacientes con exacerbaciones del LES (N = 8)</b>	<b>Pacientes sin exacerbaciones del LES (N = 7)</b>	<b>P</b>
Edad al diagnóstico del LES, años (mediana)	19,7 (16,2-21,8)	26,2 (18,6-36)	NS*
Edad al inicio de la diálisis, años (mediana)	22,4 (17,9-24,9)	30,6 (26,2-40,1)	0,021*
Duración del LES antes de la diálisis, meses	11 (4,8-68,4)	59 (37,7-81,4)	NS*
Número de exacerbaciones del LES, durante los 12 meses previos al inicio de la diálisis, mediana (rango)	1 (0,5-1,5)	0 (0-0,5)	NS*
Número de pacientes con actividad no renal durante el mes previo al inicio de la diálisis	5	2	NS†
Tipo de diálisis			
Hemodiálisis	8	7	
CAPD	4	2	

\* Prueba U de Mann-Whitney † Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 4.** Comparación de compromiso de órganos y uso de ciclofosfamida previo al inicio de la diálisis y desenlaces en pacientes que presentaron exacerbaciones del LES con quienes permanecieron inactivos durante la diálisis.

	<b>Pacientes con exacerbaciones del LES (N = 8)</b>	<b>Pacientes sin exacerbaciones del LES (N = 7)</b>	<b>P</b>
Compromiso de órganos previo a la diálisis			
Neuro-siquiátrico	3	1	NS*
Vasculitis	2	3	NS*
Poliartritis	6	5	NS*
Muco-cutáneo	5	3	NS*
Serositis	3	2	NS*
Hematológico	2	5	NS*
Tratamiento con ciclofosfamida previo a la diálisis	8	6	NS*
Desenlaces			
Duración de la diálisis, meses (mediana)	32,5 (15-75,5)	25 (20,5-33)	NS†
Trasplante	1	1	1
Muertes	1	1	NS*

\* Prueba exacta de Fisher † Prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 5.** Actividad serológica [C3/C4 (mg/dl) y anti-DNA de cadena doble (Anti-ds-DNA)] al inicio de la diálisis.

	<b>Pacientes con exacerbaciones del LES (N = 8)</b>	<b>Pacientes sin exacerbaciones del LES (N = 7)</b>	<b>P</b>
Anti-ds-DNA positivo (IFI)	5	1	NS*
C3	63,5 (57,5-67,5)	90 (87,5-105)	0,006†
C4	10,5 (6,5-32,5)	28 (19-41,5)	0,094†

\* Prueba exacta de Fisher † Prueba U de Mann-Whitney.

### Discusión

Fries y cols.<sup>3</sup> fueron los primeros en comunicar que la actividad del lupus tiende a disminuir en pacientes con NL que progresa a ERCT. Posteriormente, varios autores también informaron una disminución, aunque no del todo, en la actividad lúpica durante la ERCT<sup>3-8</sup>. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado tal mejoría en la actividad lúpica en pacientes con ERCT<sup>10-12,19</sup>. La persistencia de actividad lúpica ha sido bien descrita en pacientes con ERCT, particularmente durante los primeros años de la terapia dialítica, pero caracterizada por una disminución continua a través del tiempo tanto de las manifestaciones clínicas como serológicas. Por ejemplo, en la serie de Cheigh y cols.<sup>10</sup>, la actividad clínica durante el primer año de la diálisis se presentó en el 55,4% de los pacientes, al quinto año en el 6,5% y a los diez años en ninguno de los pacientes; del mismo modo, hubo una disminución continua de la actividad serológica durante la diálisis (78,6% en el primer año, 29% al quinto año y 22,2% al décimo año). Krane y cols.<sup>12</sup> informaron que la actividad clínica extrarrenal fue incluso mayor durante la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, siendo los eventos clínicos más frecuentes fiebre, artritis, pericarditis y pleuritis. En esta serie, tanto la raza como la condición socioeconómica pudieron ser factores que contribuyeron a un pobre pronóstico, ya que la mayoría de los pacientes fueron mujeres afro-americanas de un bajo nivel socioeconómico (84%). Dado que la decisión de cuándo realizar el trasplante renal depende en gran parte de la persistencia o no de actividad lúpica, es importante la identificación de aque-

llos factores asociados con las exacerbaciones del LES durante la diálisis.

Igual que lo informado por otros autores<sup>9-14</sup>, en nuestra serie, la actividad lúpica persistió durante la diálisis de mantenimiento en ocho de 15 pacientes (53,3%) que progresaron a ERCT; sin embargo, ésta disminuyó gradualmente. Hubo una mayor tendencia con respecto al desarrollo de exacerbaciones en el primer año de la diálisis. Cuatro de los nueve episodios de exacerbación del LES (44,4%) se diagnosticaron en el primer año de la diálisis (Figura 1). La determinación de la actividad lúpica en pacientes con ERCT tiene sus dificultades, ya que algunas manifestaciones clínicas del LES como anemia, fiebre, serositis y leucopenia son también complicaciones de la uremia y la diálisis; por lo tanto, pueden atribuirse erróneamente a actividad lúpica o infección, como en el caso de la fiebre. Por lo tanto, para no caer en interpretaciones erróneas consideramos que estas manifestaciones eran atribuibles a actividad de la enfermedad cuando se presentaban en presencia de otras manifestaciones clínicas y/o serológicas del LES y no respondían favorablemente a la diálisis. Teniendo en cuenta estos aspectos, la actividad del lupus durante el primer año de la enfermedad se presentó en el 27% de nuestros pacientes, lo cual es inferior a lo informado por otros autores (50%-55.4%)<sup>10, 14</sup>. Esta discrepancia probablemente se debe a diferencias relacionadas con las definiciones establecidas para actividad lúpica y exacerbaciones, así como en el número de pacientes de cada población estudiada. En nuestro servicio, la actividad de la enfermedad se mide en cada visita



hospitalaria con el SLEDAI, considerando una puntuación de SLEDAI  $\geq 4$  como enfermedad activa, mientras que en estos estudios se utilizaron definiciones arbitrarias para las exacerbaciones, las cuales representan el juicio clínico del médico.

Los pacientes lúpicos de género masculino, particularmente latinoamericanos, tienen una alta prevalencia de enfermedad renal y una mayor mortalidad relacionada con el LES<sup>2, 20</sup>. En nuestra serie, el 100% de los pacientes con ERCT fueron mujeres. Dado que la relación mujer:hombre es de 9:1 en LES del adulto, el bajo número de pacientes probablemente es la razón para este hallazgo. Además, aunque meramente especulativo, un pobre pronóstico del LES y una mayor mortalidad en el género masculino antes de progresar a ERCT pudiera explicar estos hallazgos.

Una edad joven ha sido considerada como un factor predictor de actividad elevada del LES durante los primeros años de la enfermedad<sup>21</sup> y con el transcurso del tiempo<sup>22</sup>. En pacientes con ERCT una edad joven también ha sido informada como un factor asociado con actividad lúpica durante la diálisis<sup>13,14</sup>. Ribeiro y cols.<sup>13</sup> encontraron que por cada año de edad la probabilidad de presentar una exacerbación durante la diálisis disminuye en un 6%. Szeto y cols.<sup>14</sup> informaron que los pacientes más jóvenes tanto al diagnóstico del LES como al inicio de la diálisis tuvieron un mayor riesgo de presentar actividad de la enfermedad durante la diálisis. En nuestra serie, una edad más joven al inicio de la diálisis se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar exacerbaciones del LES. Del mismo modo, los pacientes más jóvenes al diagnóstico del LES presentaron más exacerbaciones del LES durante la diálisis, pero sin significancia estadística.

Similar a lo informado por Szeto y cols.<sup>14</sup>, la presencia de actividad clínica del LES al inicio de la diálisis no se asoció con actividad de la enfermedad en ERCT. En nuestra serie, siete de quince pacientes presentaron actividad lúpica extrarrenal al inicio de la diálisis y de esos siete pacientes dos permanecieron inactivos durante la diálisis. Asimismo, siete pacientes no tuvieron actividad al inicio de la diálisis y de ellos cinco permanecieron inactivos durante la diálisis. Tam-

poco encontramos asociación entre las manifestaciones clínicas extrarrenales previo a la diálisis y la actividad lúpica durante la diálisis. Contrario a nuestros hallazgos, Szeto y cols.<sup>14</sup> hallaron que pacientes con una historia de convulsiones atribuibles a actividad lúpica tuvieron un mayor riesgo de actividad lúpica durante la diálisis.

Dos pacientes recibieron trasplante renal después de que su enfermedad permaneció inactiva por más de seis meses y ninguna de ellas presentó recurrencia de la NL en el riñón trasplantado ni exacerbaciones de la enfermedad luego del trasplante ni rechazo del trasplante. Debido al pequeño número de pacientes, el curso clínico de estos pacientes luego del trasplante no fue incluido en los análisis.

Respecto a los marcadores serológicos de actividad lúpica al inicio de la diálisis, el grupo que presentó actividad durante la diálisis tuvo niveles más bajos de complemento C3 y C4 y mayor positividad de los anticuerpos anti-ds-DNA; sin embargo, solo los bajos niveles de C3 alcanzaron significancia estadística. La falta de significancia estadística para los anticuerpos anti-ds-DNA pudo deberse a que estos fueron determinados mediante inmunofluorescencia indirecta y no mediante métodos cuantitativos más sensibles como ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o radioinmunoensayo (RIA) como se recomienda para el seguimiento de pacientes. Szeto y cols.<sup>14</sup> encontraron que los niveles de C3 y C4, así como los títulos de anti-ds-DNA, tendieron a correlacionar con la actividad lúpica clínica luego del inicio de la diálisis, aunque sin significancia estadística. En otro estudio, Okano y cols.<sup>23</sup> no encontraron diferencias en los niveles de C3 y C4 al inicio de la diálisis entre los pacientes que tuvieron exacerbaciones lúpicas después del inicio de la hemodiálisis con quienes permanecieron inactivos durante la diálisis. Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes que tienen bajos niveles de C3 al inicio de la diálisis pueden tener un mayor riesgo de actividad lúpica durante la diálisis.

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra de nuestra serie es pequeño, lo cual limita el poder estadís-

tico y la realización de cualquier análisis significativo de supervivencia. En segundo lugar, este estudio está circunscrito a una sola institución, pudiendo, por lo tanto, no ser representativo de lo que ocurre en nuestro medio. Tercero, dado que es un estudio retrospectivo, puede haber un subregistro de datos clínicos y de laboratorio que hubieran permitido la detección de nuevas exacerbaciones de la enfermedad; asimismo, dado que hay un subregistro en las dosis de glucocorticoides y de otros inmunosupresores, no es posible establecer alguna relación del uso de estos medicamentos con la presencia de actividad durante la diálisis. Sin embargo, entre las fortalezas están el uso del SLEDAI para la detección de exacerbaciones de la enfermedad en la ERCT y las medidas adoptadas para evitar interpretaciones erróneas en las que manifestaciones de la uremia pudieran ser confundidas con manifestaciones de actividad lúpica. Los resultados obtenidos en este estudio acerca de factores asociados con actividad lúpica durante la diálisis pueden servir como indicadores para investigaciones adicionales y no deben ser considerados como datos concluyentes.

En resumen, la actividad lúpica persiste en algunos pacientes cuya NL progresa a ERCT; sin embargo, hay una disminución gradual de esta con el transcurso de los años. Una edad joven y bajos niveles de C3 al inicio de la diálisis fueron factores probablemente asociados con actividad lúpica durante la diálisis. Por lo tanto, se recomienda un estricto monitoreo clínico y serológico para pacientes con LES que se encuentran recibiendo diálisis, particularmente para aquellos que se encuentran en lista de espera para trasplante renal, de modo que la evolución pos-trasplante no se vea complicada por la actividad lúpica.

### Referencias

1. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. In: Rheumatology and the kidney, edited by Adu D, Emery P, Madaio M, New York, Oxford University Press, 2001:17-32.
2. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:601-11.
3. Fries JF, Powers R, Kempson RL. Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol* 1974;1:166-75.
4. Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983;27(308):186-90.
5. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J, Cheigh JS. "End-stage" lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis. Experience with 39 patients. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:277-87.
6. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990;89:169-74.
7. Jarrett MP, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983;143:1353-56.
8. Brown CD, Rao TKS, Maxey RW, et al. Regression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus (SLE) consequent to the development of uremia. *Kidney Int* 1979;16:884.
9. Mojcić CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100-7.
10. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 1990;16:189-95.
11. Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 1987;83:613-8.
12. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:872-9.
13. Ribeiro FM, Leite MAP, Velarde GC. Activity of systemic lupus erythematosus in end stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005;25:596-603.
14. Szeto CC, Li PK, Wong TY, Leung CB, Lui SF. Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease. *J Rheumatol* 1998;25:1520-25.
15. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:2-8.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
18. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
19. Pahl MV, Vaziri ND, Saiki JK, Upham T, Ness R. Chronic hemodialysis in end-stage lupus nephritis: changes

- of clinical and serological activities. *Int J Artif Organs* 1984;8:423-8.
20. Molina JF, Drenkard C, Molina J, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996;75:124-130.
21. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, nature versus nurture. Arthritis Rheum* 1998;41:1173-80.
22. Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1168-74.
23. Okano K, Yumura W, Nitta K, et al. Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001;40:598-602.

## CONGRESOS

### **XVI CONGRESO PANAMERICANO DE REUMATOLOGÍA PANLAR 2010**

25 AL 28 DE ABRIL DE 2010

SANTIAGO - CHILE

[www.panlarchile2010.cl](http://www.panlarchile2010.cl)

### **CONGRESO EUROPEO DE REUMATOLOGÍA - EULAR 2010**

16 AL 19 DE JUNIO DE 2010

ROMA - ITALIA

[www.eular.org](http://www.eular.org)

### **VI CURSO DE ACTUALIZACION EN REUMATOLOGÍA**

13, 14 Y 15 DE AGOSTO DE 2010

HOTEL INTERCONTINENTAL - CALI

[www.asoreuma.org](http://www.asoreuma.org)