



Investigación original

Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano

Nasser Abdel Polanco Flores^{a,*}, María Virgilia Soto Abraham^b
y Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos^a

^aServicio de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México D.F., México

^bServicio de Patología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2013

Aceptado el 22 de abril de 2013

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Nefritis lúpica

Biopsia

Riñón

R E S U M E N

Antecedentes: La nefritis lúpica continúa siendo, en nuestro medio, la principal causa autoinmune de enfermedad renal crónica terminal, que requiere sustitución de la función renal. Existe poca información al respecto de su presentación clínico-patológica y de su evolución en la población mexicana.

Objetivo: Describir una serie de pacientes con nefropatía lúpica atendidos en nuestra institución, sus características clínicas, comportamiento histológico y tratamiento.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, de pacientes con nefropatía lúpica a quienes se les realizó al menos una biopsia renal, entre enero de 2004 y enero de 2012.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, 85% perteneciente al género femenino; se destaca un largo tiempo de evolución de nefropatía lúpica con $13,1 \pm 28,1$ meses, un valor de creatinina $\leq 1,3$ mg/dL en el 63% de los individuos, su forma más común de presentación como síndrome nefrítico y hematuria-proteinuria en 68% de los casos, compatible, en cierta medida, con la biopsia renal percutánea, que demostró hallazgos de nefropatía tipo proliferativa en 79% de los pacientes. Todos los sujetos recibieron una intervención terapéutica, siendo evaluados a los 12 meses en promedio los que tenían una segunda biopsia, lo cual representó el 57% de los sujetos, permitiendo, los hallazgos de esta, la modificación de su inmunosupresión en 81% de los casos (46/57). El 10% de la población total necesitó terapia dialítica a 12 meses.

Conclusiones: La detección y referencia temprana de los pacientes con nefropatía lúpica permite un abordaje y tratamiento oportunos, que podrían limitar el

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nasser_abdel2000@yahoo.com (N.A. Polanco Flores).

rápido deterioro de su función renal y progresión a enfermedad renal crónica terminal a corto plazo.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Clinicopathological presentation of lupus nephritis: Experience in a Mexican center

A B S T R A C T

Keywords:

Lupus erythematosus systemic
Lupus nephritis
Biopsy
Kidney

Background: Lupus nephritis is the leading cause of chronic kidney disease, and requires renal replacement treatment. There is not much information about its clinicopathological presentation and evolution in the Mexican population.

Objective: To describe the clinical, histological and treatment characteristics of lupus nephritis patients attended in our institution.

Methods: This is an observational, longitudinal, and retrospective study. Lupus nephritis patients underwent at least one renal biopsy between January 2004 and January 2012.

Results: A total of 100 patients were included, of whom 85% were female. The mean onset of lupus nephritis was 13.1 ± 28.1 months, with 63% of patients with a creatinine below 1.3 mg/dL. The most common clinical presentation was nephritic and hematuria-proteinuria syndrome in 68% of cases. Proliferative nephropathy was found in 79% of patients. All patients received the treatment indicated by their nephrologist. A second biopsy was performed on 57% of the patients 12 months after the therapeutic intervention. The findings in the second biopsy led to a modification in immunosuppressive agents in 81% of patients (46/57). Only 10% of the population required dialysis at 12 months.

Conclusions: Early detection and referral of patients with lupus nephritis allows a treatment that could limit the rapid deterioration of renal function and chronic kidney disease progression.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones comunes del lupus eritematoso sistémico (LES), ocurre en cerca de 50 a 70% de los pacientes, constituyendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad en la población con LES. El curso clínico de la NL es heterogéneo, y varía de enfermedad subclínica leve a un curso agresivo que podría progresar rápidamente a enfermedad renal crónica terminal¹.

Se han descrito variaciones en cuanto a prevalencia, severidad, evolución clínica y pronóstico en los pacientes con NL según su localización geográfica. De igual forma, grupos

étnicos descendientes de personas de África, Asia e hispanos se han asociado con mayor severidad y mayor compromiso de órganos vitales².

Así, en un estudio multiétnico que involucró a 568 pacientes, entre afroamericanos, hispanos y caucásicos, se demostró un mayor daño renal y más baja tasa de filtrado glomerular en hispanos, atribuyéndole a estos, por análisis de regresión logística, un riesgo alto de daño renal tanto por su etnicidad (*odds ratio* [OR] = 6,27) como por un mayor nivel de hipertensión arterial sostenida (OR = 14,16), en comparación con los afroamericanos y caucásicos; es importante mencionar que al menos el 60% de estos hispanos provenían de

ancestros mexicanos y el restante 40% de centro y suramericanos³.

En México existen limitados estudios en población con NL que exploren globalmente su forma de presentación clínica, su histología renal, su tratamiento y evolución, por lo que el objetivo de la presente investigación es describir una serie de pacientes con diagnóstico de LES que, en su seguimiento regular, desarrollaron manifestaciones urinarias sugestivas de NL.

Pacientes y métodos

Población en estudio

Se evaluó una población mexicana, perteneciente al departamento de nefrología, con diagnóstico de LES, con compromiso renal documentado por biopsia, entre enero de 2004 y enero de 2012. En nuestro centro, reumatología asume la valoración y seguimiento de los pacientes con LES sin manifestaciones renales, siendo referidos para valoración nefrológica a consideración del clínico. El servicio de nefrología también recibe de forma directa una gran proporción de pacientes referidos de otras instituciones, con el objeto de ser valorados por compromiso renal a juicio de los médicos externos.

Se incluyeron pacientes de ambos géneros, > 15 años, con hallazgos urinarios anormales (proteinuria \geq 200 mg/día, hematuria microscópica aislada o bien hematuria microscópica en combinación con cualquier grado de excreción urinaria de proteínas), sin importar el nivel de función renal al momento de la biopsia basal. Se excluyeron las mujeres embarazadas, pacientes trasplantados, pacientes con duda diagnóstica de LES, pacientes con otra enfermedad reumatológica sobrepuesta, o bien con información incompleta en el expediente clínico. Se eliminaron pacientes que por alguna razón no hubiesen recibido tratamiento de inmunosupresión o bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, ya que nos interesaba conocer la evolución de los pacientes

sometidos a una intervención terapéutica de la cual tuviéramos control.

En lo que respecta a la biopsia renal, se consideraron candidatos aquellos pacientes que en el momento de ser valorados tuvieron alteraciones urinarias (proteinuria \geq 200 mg/día, hematuria microscópica aislada o bien hematuria microscópica en combinación con cualquier grado de excreción urinaria de proteínas) o con deterioro de la función renal, definido como un incremento progresivo en el valor de creatinina (Cr) sérica \geq 0,3 mg%, respecto al valor promedio de los últimos 2 meses, o bien como un valor de Cr sérica > 0,5 mg% por encima del valor considerado como normal máximo, para una población adulta promedio, habiendo descartado cualquier factor condicionante de daño renal agudo de tipo prerrenal, tóxico u obstructivo.

Recolección de información

De cada paciente se registró la edad, el peso, el índice de masa corporal, el tiempo de evolución del lupus y de las manifestaciones urinarias, la presencia de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus, el tipo de manifestaciones extrarrenales, el tipo de inmunosupresión empleada, así como los parámetros bioquímicos (Cr, nitrógeno de urea sérico, proteinuria de 24 h, colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, complemento C3-C4-CH50 y título de anticuerpos antinucleares); debido a la ausencia de reportes con títulos de anti-ADN, en varios expedientes, no se tomaron en cuenta.

Todas las biopsias renales fueron efectuadas con el paciente en decúbito prono, con anestesia local, bajo guía ultrasonográfica y empleando un dispositivo automatizado tipo *magnum bard*. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio de microscopia de luz e inmunofluorescencia, empleando tinciones e inmunorreagentes convencionales. Todo el material fue revisado por un mismo nefropatólogo cegado a datos clínicos y bioquímicos, y clasificados de acuerdo con la

escala de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society de 2003.

Desde el punto de vista histológico, se registraron los siguientes datos de la biopsia renal: número total de glomérulos, tipo de NL con base en la clasificación International de las Society of Nephrology/Renal Pathology Society, número de glomérulos con esclerosis global y esclerosis segmentaria, grado de fibrosis intersticial, presencia de expansión mesangial, proliferación endo/extracapilar, así como el patrón de inmunofluorescencia. La realización de una biopsia subsecuente quedó a juicio clínico del nefrólogo tratante, registrándose datos relacionados similares a la basal.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar o como proporciones, según corresponda. La comparación de medias se efectuó mediante la prueba T para muestras independientes o bien con su alternativa no paramétrica de acuerdo con la distribución de cada variable. La comparación de proporciones se llevó a cabo con la prueba χ^2 o con la prueba exacta de Fisher, según el número de observaciones por casilla. Se utilizaron el coeficiente de correlación de Pearson o la rho de Spearman como pruebas de asociación entre 2 variables. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

Resultados

En el período antes mencionado, el cual abarcó 8 años, se identificaron 100 pacientes con diagnóstico de LES y compromiso renal. Luego de realizada la biopsia basal, todos recibieron una intervención terapéutica, pero solamente al 57% se le realizó una segunda biopsia, con un tiempo promedio de $14,58 \pm 27,9$ meses, posterior a la primera, una tercera biopsia a 17 pacientes con un tiempo promedio de $6,12 \pm 12,07$ meses, a par-

tir de su segunda biopsia y una cuarta biopsia a 8 pacientes en su evolución. Los motivos por los cuales no se realizó biopsia subsecuente a los restantes 43 pacientes fueron diversos, todos ajenos a la voluntad médica de verificar la respuesta al tratamiento mediante un control histológico.

De la población total, 85 correspondieron al género femenino y 15 al masculino, con una razón de 5,6:1 (tabla 1). La edad promedio para la población total fue de $33 \pm 11,39$ años (rango 16-71). El promedio del tiempo de evolución a partir del diagnóstico de LES hasta la detección de hallazgos urinarios anormales fue de $40,7 \pm 55$ meses, con un tiempo de evolución de la NL (tiempo transcurrido entre la detección de alteraciones urinarias hasta la realización de la biopsia renal basal) de $13,1 \pm 28$ meses. El 92% de los pacientes presentaba manifestaciones extrarrenales en el momento de su ingreso, siendo las manifestaciones hematólogicas las más frecuentes (80%), seguidas de las

Tabla 1 – Datos basales de pacientes con nefropatía lúpica

Características basales	Población (n = 100)
Edad (años)	33 \pm 11,4
Género masculino (n/%)	15 (15)
Género femenino (n/%)	85 (85)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,5 \pm 4,2
Tiempo LES (meses)	40,7 \pm 55
Tiempo nefropatía (meses)	13,1 \pm 28,1
Actividad extrarrenal (n/%)	92 (92)
Hipertensión (n/%)	42 (42)
Diabetes mellitus (n/%)	4 (4)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,92 \pm 2,1
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL)	38,5 \pm 40,9
Tasa de filtrado glomerular (mL/min/m ²)	66,9 \pm 44,7
Hematuria (n/%)	83 (83)
Proteinuria (g/g)	3,2 \pm 2,8
Complemento C3 (mg/dL)	57,6 \pm 28,5
Complemento C4 (mg/dL)	10,9 \pm 6,3
Complemento CH50 (U/mL)	71,5 \pm 76,2
Anticuerpos antinucleares (n/%)	72 (72)
Título anticuerpos antinucleares	1.620 \pm 1.501
Ácido úrico (mg/dL)	7 \pm 2,4
Colesterol total (mg/dL)	224 \pm 74,5
Triglicéridos (mg/dL)	228,4 \pm 115,4
Albumina sérica (g/dL)	2,9 \pm 0,9

LES: lupus eritematoso sistémico.

Valores expresados como media \pm DS o proporción según corresponda.

articulares (21%), mucocutáneas (19%), serosas (15%) y pulmonares (6%). La hipertensión arterial sistémica estaba presente como comorbilidad en el 42% de los pacientes.

En cuanto al grado de deterioro de la función renal, la tasa de filtrado glomerular promedio por *Modification of Diet in Renal Disease* fue de $66,9 \pm 44,7$ mL/min/m² en el momento de su internamiento, con una Cr sérica promedio de $1,9 \pm 2,1$ mg/dL, de los cuales, 63% tenía un valor $\leq 1,3$ mg/dL, 12% un valor entre 1,4-2 mg/dL y 25% un valor mayor a 2 mg/dL.

Respecto a los hallazgos urinarios, 83% de los individuos presentó hematuria microscópica y una proteinuria promedio ajustada de $3,2 \pm 2,8$ g/g en el momento de su internamiento. Por esto, se dividió la población de acuerdo con su síndrome nefrológico (tabla 2), siendo los síndromes nefrítico y hematuria-proteinuria los más frecuentes (68%), el síndrome nefrítico como tercera forma de presentación (23%), seguido de proteinuria subnefrótica aislada (9%). Es importante mencionar que el 10% de los pacientes presentó una proteinuria $< 0,5$ g/g en el momento de ser biopsiados.

En cuanto a los hallazgos serológicos, los niveles de complemento estuvieron bajos en el 71% de los pacientes (tabla 1); con niveles de colesterol y triglicéridos altos, con 224 ± 74 mg/dL y 228 ± 115 mg/dL, respectivamente, así como hipoalbuminemia predominante en la población, con un promedio de $2,9 \pm 0,9$ g/dL. Se tomaron

anticuerpos antinucleares en todos los pacientes, resultando positivos en el 72% de la población, con un título promedio de 1.620 ± 1.501 , con un nivel de dilución, para el laboratorio en nuestra institución, de 1:160 para considerarlo como positivo.

En cuanto a los hallazgos histológicos (tabla 3), el promedio del número de glomérulos por biopsia renal fue de $18,9 \pm 8,9$ por campo de bajo poder microscópico (lpf), número de glomérulos con esclerosis global en promedio de $2,4 \pm 4,4$ por campo de alto poder microscópico (hpf), número

Tabla 3 – Hallazgos histológicos basales en la población general

Hallazgo histológico (ISN/RPS)	Promedio
N.º glomérulos totales/biopsia (lpf)	$18,9 \pm 8,9$
N.º glomérulos con esclerosis global (hpf)	$2,4 \pm 4,4$
N.º glomérulos con esclerosis segmentaria (hpf)	$1 \pm 2,7$
N.º glomérulos con proliferación endocapilar (hpf)	$7,7 \pm 8,4$
N.º glomérulos con proliferación extracapilar (hpf)	$3,6 \pm 6,8$
Fibrosis intersticial (%)	$21,4 \pm 9,8$
Expansión mesangial (%)	50
Lesión vascular leve/moderada/severa (%)	33/28/12
Microangiopatía trombótica (%)	9
Necrosis fibrinoide (%)	6
Patrón de inmunofluorescencia en casa llena (%)	94

Hpf: campo de alto poder (40x); lpf: campo de bajo poder (10x); ISN/RPS: International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society de 2003.
Valores expresados como media +/- DS o proporción según corresponda.

Tabla 2 – Tipo histológico de nefropatía lúpica y síndrome nefrológico

Tipo NL	% (n)	Síndrome nefrítico	Síndrome nefrítico	Hematuria proteinuria	Proteinuria subnefrótica	Proteinuria $< 0,5$ g/g
II	3 (3)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2
III	9 (9)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	3 (3)	2
IV	38 (38)	7 (7)	22 (22)	9 (9)	0	3
V	16 (16)	8 (8)	1 (1)	6 (6)	1 (1)	1
III + V	19 (19)	2 (2)	2 (2)	12 (12)	3 (3)	0
IV + V	13 (13)	5 (5)	6 (6)	2 (2)	0	1
VI	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
Otra*	1 (1)	0	0	0	1 (1)	1
Total	100 (100)	23 (23)	34 (34)	34 (34)	9 (9)	10

NL: clase histológica de nefropatía lúpica según International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.

*Nefropatía por C1q; hematuria aislada: ningún caso.

de glomérulos con esclerosis segmentaria en promedio de $1 \pm 2,7 \times$ hpf, número de glomérulos con proliferación endocapilar $7,7 \pm 8,4 \times$ hpf, número de glomérulos con proliferación extracapilar de $3,6 \pm 6,8 \times$ hpf y fibrosis intersticial de $21,4 \pm 9,8\%$.

En el 100% de las biopsias se detectó depósito granular en inmunofluorescencia, con un patrón en casa llena o *full house* en el 94% de los pacientes. Al revisar y clasificar la histología renal (tabla 2), se encontró que un 79% de los pacientes biopsiados presentaba nefropatías de tipo proliferativo (NL clase III, IV, III + V, IV + V) y el 19% con nefropatías no proliferativas (NL II y V); las nefropatías proliferativas presentaron síndrome nefrítico en 31% de los casos, hematuria-proteinuria en 27%, síndrome nefrótico en 15% y proteinuria subnefrótica en 6%. Cabe mencionar que el 18% de los pacientes con nefropatía proliferativa cursaba con complemento normal y el 6% con proteinuria menor de 0,5 g/g. Solamente el 50% de las membranas puras se presentaron como síndrome nefrótico.

A solo el 57% de los pacientes fue posible realizarles una segunda biopsia renal, con un tiempo promedio de $14,58 \pm 27,9$ meses posterior a la primera, cuyos motivos para realizarla fueron: mayor deterioro de la función renal, persistencia de hematuria o proteinuria, evaluación pronóstica o bien para evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor ya establecido. Al revisar los hallazgos histológicos en la segunda biopsia (tabla 4), se observó una tendencia de progresión hacia las de tipo proliferativa de la nefropatía mesangial (3/3) y membranosa (2/16), persistencia de proliferación en un tercio de las clase III (3/9) y en el 45% de las clase IV (17/38), así como predominio del patrón proliferativo sobre el membranoso en la tercera parte de las que previamente eran mixtas (10/32).

Todos los pacientes recibieron un tratamiento, con un tiempo promedio de $11,2 \pm 7,7$ meses; la dosis usada de ciclofosfamida administrada fue $0,75 \text{ g/m}^2$ SC IV mensual, metilprednisona 1 g/día en 3 dosis, seguido de prednisona a 1 mg/kg/día por 6 a 8 semanas y luego en des-

Tabla 4 – Cambio histológico en 57% de la población total a un año de seguimiento

Tipo NL basal (ISN/RPS)	n (%)	NL no proliferativa n (%)	NL proliferativa n (%)	NL avanzada n (%)
II	3 (3)	0 (0)	3 (5,3)	0 (0)
III	9 (9)	1 (1,7)	3 (5,3)	0 (0)
IV	38 (38)	3 (5,3)	17 (29,8)	2 (3,5)
V	16 (16)	7 (12,3)	2 (3,5)	0 (0)
III + V	19 (19)	5 (8,8)	7 (12,3)	0 (0)
IV + V	13 (13)	4 (7,0)	3 (5,3)	0 (0)
Total	98 (98)	20 (35,1)	35 (61,4)	2 (3,5)

NL no proliferativa: II, V; NL proliferativa: III, IV, III + V, IV + V;
NL: nefritis lúpica.

censo progresivo, micofenolato de mofetilo hasta 3 g/día según tolerancia gastrointestinal y azatioprina a 2 mg/kg/día.

Los esquemas terapéuticos variaron, pero el 94% de los pacientes recibió corticosteroides, el 56% corticosteroides más ciclofosfamida, el 16% esquema de inducción doble basado en corticosteroides más micofenolato de mofetilo, el 11% esquema de inducción triple basado en corticosteroides más ciclofosfamida más micofenolato, el 6% corticosteroides más azatioprina, el 6% monoterapia con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, el 5% monoterapia con corticosteroides.

Respecto al tratamiento, considerando los criterios de respuesta clínica, establecidos por el American College of Rheumatology, con la terapia de inducción, de acuerdo con el nivel de proteinuria, se dividió a la población con biopsia renal subsecuente a los 12 ± 6 meses, con base en su remisión en:

1. Remisión completa: población con proteinuria $< 0,5 \text{ g/g}$, siendo alcanzada por el 28,1% ($n = 16$).
2. Remisión parcial: población con reducción en su proteinuria $\geq 50\%$ de la basal, siendo alcanzada por el 31,6% ($n = 18$).
3. No remisión: población con igual proteinuria, reducción $< 1 \text{ g/g}$ o incluso incremento en pro-

teinuria con respecto a su basal, siendo el 40,3% (n = 23).

En este punto, su inmunosupresión fue modificada basada en la histología derivada de una biopsia renal subsecuente, permitiendo hacer un cambio en el tratamiento en el 81% de los casos, representando dicha modificación un descenso en el 24% (con suspensión de ciclofosfamida y descenso de dosis de otros fármacos a régimen de mantenimiento), y un aumento en la intensidad del tratamiento de inmunosupresión previamente establecido o, bien, un cambio total de esquema de tratamiento a uno más intensivo en 57% de los casos (adicionando una tercera o cuarta droga como tacrolimus, ciclosporina o micofenolato a dosis de inducción, según el caso).

Retomando la población total (n = 100), el 10% se encontraba con terapia sustitutiva de la función renal a 12 meses, posbiopsia basal; de estos,

el 4% recibió un esquema inmunosupresor doble (corticosteroides más ciclofosfamida) y el 6% triple (micofenolato más corticosteroides más ciclofosfamida) con un tiempo de 4-10 meses, a las dosis descritas. Se tomaron las variables basales a su ingreso y se compararon con el grupo que no estaba en diálisis a 12 meses (tabla 5), siendo evidentes las diferencias en el grupo de diálisis en cuanto a mayor tiempo de evolución del LES que alcanza 18 meses, mayor Cr basal y menor tasa de filtrado glomerular, mayores datos de actividad histológica reflejados por mayor número de glomérulos con proliferación endo/extracapilar, mayores hallazgos de cronicidad basal por el número de glomérulos con esclerosis global y segmentaria/campo microscópico de alto poder (40x), así como mayor porcentaje de fibrosis intersticial. A consideración de ello, se realizó un análisis para tratar de identificar variables predictoras del requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, encontramos que desde el punto de vista del análisis de regresión logística univariado (tabla 6), únicamente el grado de fibrosis intersticial (OR = 5,23, intervalo de confianza 95%: 1,05-26,02, p < 0,05) y el número de glomérulos con esclerosis segmentaria (OR = 8,88, intervalo de confianza 95%: 2,20-35,85, p < 0,05) resultaron predictores significativos. El abordaje multivariado no fue viable dado el limitado tamaño de la muestra, así como por una relación evento/parámetro baja.

Tabla 5 – Variables basales en pacientes con y sin sustitución de la función renal a un año posbiopsia basal

Variabales	TSFR	NTSFR	Valor p*
Tiempo de evolución LES (m)	56,7 ± 44,2	38,9 ± 56	< 0,001
Tiempo de evolución NL (m)	11,6 ± 17,7	13,2 ± 29	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	4,3 ± 2,7	1,6 ± 1,9	0,014
Tasa filtrado glomerular (mL/min/m ²)	17,6 ± 13,7	71 ± 41	0,001
Proteinuria basal (g/g)	4,9 ± 4,7	3,8 ± 3,4	0,013
Nivel de complemento CH50 (U/mL)	44 ± 45	75,5 ± 78	< 0,001
N.º glomérulos proliferación endocapilar (hpf)	11,5 ± 10	7,2 ± 8,1	< 0,001
N.º glomérulos proliferación extracapilar (hpf)	7,1 ± 8,8	3,2 ± 6,4	< 0,001
N.º glomérulos esclerosis global (hpf)	4,2 ± 5,4	2,1 ± 4,3	< 0,001
N.º glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	2,9 ± 3,9	0,8 ± 2,5	< 0,001
Fibrosis intersticial (%)	32,5 ± 10,8	20 ± 9	< 0,001

hpf: campo de alto poder microscópico; LES: lupus eritematoso sistémico; NL: nefritis lúpica; NTSFR: no terapia sustitutiva de función renal; m: meses; N.º: número; TSFR: terapia sustitutiva de función renal. *Prueba de Moses.
Valores expresados como media ± desviación estándar o proporción según corresponda.

Tabla 6 – Riesgo de diálisis a un año posbiopsia renal para variables basales por análisis de regresión logística univariado

Variable	OR (intervalo confianza 95%)
Proliferación endocapilar	4,065 (0,491-33,647)
Proliferación extracapilar	2,053 (0,542-7,781)
Esclerosis global glomerular	2,135 (0,519-8,782)
Esclerosis segmentaria glomerular	8,885 (2,202-35,849)
Fibrosis intersticial	5,231 (1,051-26,028)
Hipertensión sistémica	3,667 (0,889-15,129)
Género masculino	1,235 (0,251-6,071)

OR: odds ratio.

Discusión

En lo que respecta a nuestra serie de pacientes, existió predominancia en el género femenino con una razón de 5,6:1, sin que pudiera identificarse alguna diferencia significativa según su género, aunque la literatura no describe mayores diferencias en cuanto a la intensidad y frecuencias de sus manifestaciones según este parámetro⁴; algunos autores como Soni et al., en su estudio de 235 pacientes en la India, reportan una disfunción renal significativamente más común en hombres que en mujeres (60 vs. 37,5%, $p < 0,05$), con más altos niveles de Cr y nitrógeno ureico sérico, así como un mayor índice de actividad en sus biopsias⁵.

En nuestra población, se destaca un largo tiempo de evolución de NL previo a ser biopsiado (en promedio de 13 meses), lo cual constituye un factor de riesgo independiente de mal pronóstico por su evolución a enfermedad renal crónica terminal, al ser mayor de 6 meses (HR 9.3), como lo ha descrito Faurshou et al., en su estudio sobre factores pronósticos en NL⁶. Esto lo explicamos, en nuestro caso, por no haber una referencia oportuna de los pacientes, ya que en muchos casos sucede hasta que hay deterioro de la función renal y la proteinuria alcanza valores mayores, incontrollables con medidas instauradas, como uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina o incremento de la dosis de inmunosupresores. Vale mencionar que, aunque la disponibilidad de camas para hospitalización en nuestra institución es un limitante, la interconsulta directa de reumatólogo a nefrólogo ha permitido, en la actualidad, reducir esta brecha a una semana en promedio, por lo que consideramos que el trabajo en equipo para este tipo de pacientes es fundamental.

De igual forma, la hipertensión arterial sistémica, la cual estuvo presente en un 42% de nuestra población al momento de la biopsia, ha sido descrita como factor de deterioro de la función renal a un año por análisis univariado por Esdaile et al⁷, aunque en nuestro estudio no alcanzó sig-

nificancia, es un factor bien conocido que favorece la progresión a enfermedad renal crónica terminal al no estar en control óptimo⁸.

Los pacientes con LES activo, con frecuencia se presentan con manifestaciones inespecíficas de malestar general, fiebre, pérdida de peso, etc. Otros hallazgos más comunes son las manifestaciones extrarrenales, que constituyen parte de los criterios diagnósticos propuestos por el American College of Rheumatology, las cuales estuvieron presentes en el 92% de los pacientes de nuestra serie, siendo las hematológicas, las articulares y las mucocutáneas, las más frecuentes, que indirectamente se traducen en un estado inflamatorio autoinmune subyacente, como lo han descrito algunos autores⁸. El 8% restante desarrolló un lupus limitado a riñón, detectado únicamente a través de la realización de estudios urinarios en su seguimiento por reumatología.

Aunque los autoanticuerpos en varias enfermedades autoinmunes como LES constituyen el eje central de su patogénesis, correlacionando la cantidad de células plasmáticas en bazo y médula ósea con el título de anti-ADN de doble cadena y sus manifestaciones clínicas extrarrenales, se ha demostrado, en humanos con nefritis localizada, una mayor cantidad de células plasmáticas en tubulointersticio y médula en correlación con su severidad, particularmente en las de tipo mixto que involucran un patrón proliferativo y membranoso, lo cual tiene implicaciones terapéuticas enfocadas a la depleción de estas células auto-reativas⁹.

La ausencia de deterioro de la función renal en el 63% de los pacientes apoya lo ya descrito en otros estudios, con ausencia de correlación clínico-patológica¹⁰⁻¹², más importante aun cuando se dividen en síndromes nefrológicos, encontrando una proporción de pacientes nada despreciable sin sedimento urinario activo ni disfunción renal (32%) en el momento de su biopsia, incluso algunos con proteinuria $< 0,5$ g/g (10%) con hallazgos proliferativos en la biopsia renal hasta en el 79% de los casos; al respecto, es importante mencionar el valor que cobra la realización de una

biopsia renal temprana en esta población, como lo han descrito algunos autores, considerando la identificación de la histología renal como la piedra angular para el inicio de terapia inmunosupresora agresiva¹³, sin esperar a que cumplan estrictamente los criterios para ser definidos como NL y ser referida para biopsia renal como los propuestos por otros autores de forma más reciente¹⁴⁻¹⁶. Está bien demostrado que un retraso en su diagnóstico, lo genera también en el inicio de su terapia inmunosupresora de inducción y que, por tanto, reduce la posibilidad de remisión favoreciendo la progresión de la nefropatía, limitando las opciones de incrementar la sobrevida en esta población¹⁷.

En nuestra institución, por lo general, nos basamos en criterios inferiores a los propuestos, considerando la poca correlación clínica y patológica; por ello existen pacientes sometidos a biopsia con proteinuria < 500 mg/día, pero con otros hallazgos como hematuria o un leve ascenso en la Cr, que en muchas ocasiones no se toman en cuenta.

En todas las biopsias realizadas se obtuvo muestra representativa y suficiente como para establecer de forma objetiva el diagnóstico. Se repitió la biopsia renal a juicio médico solamente en 57 de 100 pacientes; en ellos, se encontró una importante tendencia al progreso hacia formas proliferativas de las previamente no proliferativas, esto no sería susceptible de ser evaluado de no haber realizado la biopsia renal, ya que considerar la biopsia basal como de referencia para realizar cambios en su esquema inmunosupresivo no es un parámetro válido, como se ha descrito en estudios previos con cambio histológico observado en biopsias subsecuentes¹⁸. Aquí cobra importancia mencionar que aun cuando un 59,7% de la población alcanzó remisión, es decir, mejoría en su excreción de proteinuria, fue susceptible de efectos autoinmunes sobre el parénquima renal, lo cual hace pensar que existen pacientes que presentan cierta “resistencia” a la terapia inmunosupresora convencional; aproximadamente, el 20% de los enfermos no consiguen una respuesta con los protocolos de inducción actualmente vigentes^{19,20}.

Existen datos que apuntan a que la ausencia de mejoría de la función renal o de reducción de la proteinuria por debajo de 1 g/día, a los 6 meses de tratamiento de inducción, predicen la evolución a insuficiencia renal crónica, por lo que la clasificación como resistente y el cambio de esquema terapéutico deberían producirse antes de ese punto²¹. Estos pacientes pueden verse beneficiados de intensificar su inmunosupresión con terapias triples, cuádruples e incluso el uso de terapias novedosas en casos de refractariedad; todo ello no sería posible si nos basáramos únicamente en la biopsia basal, hallazgos serológicos y urinarios. El 81% de nuestros pacientes experimentó modificación en su inmunosupresión, más de la mitad con cambio a un esquema más intensivo que implicó terapias triples y cuádruples, basado más en la histología que en los criterios clínicos, ya que algunos clínicamente estaban en remisión completa pero mantenían cambios proliferativos en su biopsia renal.

Mención especial merece que el 10% de nuestros pacientes que estaba en diálisis a 12 meses, posteriores a biopsia basal, quienes al inicio de su seguimiento ya mostraban mayores datos de cronicidad a juzgar por mayor esclerosis glomerular global, segmentaria y fibrosis intersticial, así como datos de mayor inflamación y actividad reflejada en su proliferación endo y extracapilar, proteinuria e hipocomplementemia, lo cual se traducía en una Cr mayor y baja tasa de filtrado glomerular; sin embargo, recibieron un esquema inmunosupresor por al menos 4 meses, siendo candidatos a nueva biopsia renal y cambio de tratamiento temprano; lamentablemente, no fue posible realizarlo por razones extramédicas. En concordancia con esto, se encontró correlación positiva de la variable histológica proliferación endocapilar con esclerosis glomerular global (r 0,242, p = 0,015), fibrosis intersticial (r 0,291, p = 0,003), proteinuria (r 0,331, p = 0,002), Cr sérica (r 0,285, p = 0,004) y correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular (r -0,272, p = 0,006), de lo cual podríamos deducir que la persistencia de actividad inflamatoria renal sin intervención médica tiene la capacidad de

generar cambios crónicos irreversibles en su histología, que podría llevar a un deterioro progresivo de la función renal hasta requerir terapia dialítica.

Tratando de establecer un análisis univariado para riesgo de diálisis, en nuestra serie de casos se encontró que la fibrosis intersticial y el número de glomérulos con esclerosis segmentaria resultaron predictores significativos de deterioro de función renal a un año, esto considerando la potencial progresión a esclerosis glomerular global y extensión de la fibrosis con la persistencia de actividad renal inflamatoria, la cual no podría ser descubierta basada únicamente en parámetros clínicos.

Conclusión

Consideramos que la detección y referencia temprana de los pacientes con NL permite un abordaje y tratamiento oportunos, con esquemas inmunosupresores intensos adecuados a su histología, lo cual podría limitar el rápido deterioro de su función renal y progresión a enfermedad crónica terminal a corto plazo. De igual forma, consideramos que el mejor parámetro de monitoreo para la NL en su seguimiento es el control histológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Singh S, Zhou XJ, Ahn C, Saxena R. A Retrospective Analysis of Clinical Presentation of Lupus Nephritis. *Am J Med Sci*. 2011;342:467-73.
- Duarte C, Couto M, Ines L, Liang MH. *Epidemiology of systemic lupus erythematosus*. 5.ª ed. Londres: Elsevier, 2011. p. 673-96.
- Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*. 2002;11:95-101.
- Brenner and Rector's. Secondary glomerular disease: Systemic lupus erythematosus. En: Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. *The Kidney*. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2012;32: 1192-202.
- Soni SS, Gowrishankar S, Adikey GK, Raman A. Sex-based differences in lupus nephritis: a study of 235 Indian patients. *J Nephrol*. 2008;21:570-5.
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006; 33:1563-9.
- Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H, Suissa S, Hayslett JP, Kashgarian M. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy. *Q J Med*. 1991;81:907-18.
- Floege and Johnson. *Lupus Nephritis*. En: Appel GB, Jayne D. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 308-21.
- Espeli M, Bökers S, Giannico G, Dickinson HA, Bardsley V, Fogo AB, et al. Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:296-305.
- Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012;39:79-85.
- Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, et al. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:288-99.
- Wen YK. Renal biopsy findings in new-onset systemic lupus erythematosus with clinical renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2011;43:801-6.
- Hsieh YP, Wen YK, Chen ML. The value of early renal biopsy in systemic lupus erythematosus patients presenting with renal involvement. *Clin Nephrol*. 2012;77:18-24.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6):797-808.
- Ruiz-Iratorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallares L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*. 2012;32:1-35.
- Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007;34:332-5.
- Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994;21:2046-51.
- Lu J, Tam LS, Lai FM, Kwan BC, Choi PC, Li EK, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change

- in histological pattern is common. *Am J Nephrol.* 2011;34:220-5.
19. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:71-81.
 20. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multi target therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2001-10.
 21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón Garrido E, Danieli 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 Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934-40.