



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**UTILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL SERIADA EN LOS PACIENTES CON  
NEFROPATÍA LÚPICA**

# **TESIS**

**QUE PRESENTA**

**DR. NASSER ABDEL POLANCO FLORES**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**TUTOR: DR. FRANCISCO EUGENIO RODRIGUEZ CASTELLANOS**



**MÉXICO D. F.**

**JULIO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

**Dra. Magdalena Madero Rovalo**  
**Jefe del Departamento de Nefrología**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

**Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos**  
**Médico Adscrito al Departamento de Nefrología**  
**Tutor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi padre por enseñarme a terminar lo que se empieza en la vida

A mi madre por cuidar mis pasos y ser testigo silencioso de mis logros

A mi tutor por su compromiso, su conocimiento, entusiasmo y tiempo invertido  
en mi tesis

A mi tutora de nefropatología por su conocimiento, paciencia y ayuda  
desinteresada

A mis compañeros por su amistad

A mis pacientes con nefropatía lúpica por enseñarme a comprender su  
enfermedad

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	26
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	29
HIPÓTESIS.....	30
MATERIAL Y METODOS.....	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	60
CONCLUSIONES.....	65
LIMITACIONES.....	66
REFERENCIAS.....	67
APENDICE 1.....	72
APENDICE 2.....	73

## RESUMEN

**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. En nuestra institución se atienden a un gran número de pacientes con dicho padecimiento, sin existir ningún estudio local ni regional que valore la utilidad de la biopsia renal seriada y su impacto en la conservación de la función renal. **Métodos:** se llevo a cabo un estudio observacional, comparativo, longitudinal y retrospectivo, en el Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, tomando a la población mayor de 15 años con diagnóstico de nefritis lúpica confirmada por biopsia renal a lo largo de 8 años, se recopiló información acerca de aspectos clínicos, laboratorios, histológicos y de tratamiento, teniendo como desenlace falla renal y sustitución de la función renal a 1 año de seguimiento. Los resultados se expresaron como promedio  $\pm$  DS o como proporciones, según corresponda. Se utilizó prueba T para comparación de medias y prueba X<sup>2</sup> para comparación de proporciones. **Resultados:** se incluyeron en el estudio 100 pacientes con nefropatía lúpica, 57 con biopsia seriada y 43 sin biopsia seriada. La población sin biopsia renal seriada tuvo mayor proporción de pacientes con deterioro de la función renal al compararla con el grupo de biopsia seriada (58.1% vs. 41.9%, p=ns) y mayor proporción de pacientes con diálisis a 1 año de seguimiento en comparación al grupo con biopsia seriada (90% vs. 10%, p=0.002). Considerando al grupo con biopsia seriada, el 80.7% (46/57) vieron modificado su régimen de inmunosupresión en función del resultado de la biopsia renal seriada. De estos el 57.9% de los casos (33/57) recibieron un tratamiento de inmunosupresión más agresivo o bien, un nuevo esquema. **Conclusiones:** la utilidad de la biopsia renal seriada en pacientes con nefropatía lúpica radica en permitir un cambio de la inmunosupresión de forma oportuna evitando un deterioro progresivo en la función renal que lleve a terapia dialítica en esta población de riesgo.

## MARCO TEÓRICO

El término "Lupus Eritematoso" fue introducido a principios del siglo XIX por los médicos al describir unas lesiones de la piel. A casi 100 años de esto, hoy se sabe que la enfermedad es sistémica y no respeta órgano, y que es causada por una respuesta autoinmune aberrante. La heterogeneidad clínica de la enfermedad obliga al establecimiento de 11 criterios, de los que se requieren al menos 4 para el diagnóstico formal de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El involucro de órganos y tejidos vitales tales como el cerebro, sangre y el riñón en muchos pacientes, la vasta mayoría de las cuales son mujeres en edad fértil, impulsa el mayor esfuerzo para desarrollar mejores técnicas diagnósticas y terapéuticas. El rango de prevalencia va de 20 a 150 casos por 100,000 personas, con la más alta reportada en Brasil y aparentemente va en ascenso, lo que hace que la enfermedad sea más fácilmente reconocida incrementando su sobrevida. En los Estado Unidos de América, las personas de descendencia Africana, Asiática o Hispana cuando son comparados con otros grupos étnicos o raciales, tienden a tener una incrementada prevalencia de LES y mayor involucro de órganos vitales. La tasa de sobrevida a 10 años es de alrededor del 70%.<sup>1</sup>

La nefritis lúpica (NL) es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. El consenso general es que 60% de los pacientes lúpicos desarrollan nefritis clínicamente relevante al poco tiempo en el curso de su enfermedad. El pronto reconocimiento y tratamiento de la enfermedad renal es importante, así como la pronta respuesta a la terapia se correlaciona con mejores resultados.<sup>2</sup>

La vasta mayoría de pacientes que desarrollan nefritis son menores de 55 años, y es más probable que los niños en general desarrollen nefritis severa en comparación con un paciente de edad avanzada.<sup>3</sup> En un reciente estudio retrospectivo, se encontró que el sexo masculino, edad < 33años y ancestros

no Europeos, son determinantes de enfermedad renal más temprana en pacientes con LES, muchos de ellos con formas más severas.<sup>4</sup> La proteinuria es el hallazgo característico de enfermedad renal en lupus. En una revisión reciente acerca de la enfermedad, la proteinuria fue reportada en el 100% de los pacientes con NL, pero el síndrome nefrótico sólo en 45 – 65% de los casos.<sup>5</sup> La recolección urinaria de proteínas de 24 horas o el cociente proteínas/creatinina como métodos de detección son útiles. A esto se adicionan hallazgos del sedimento urinario activo y estudios inmunológicos (aumento de anti-DNAs, hipocomplementemia) para diagnosticarla.

La biopsia renal es la base para el diagnóstico de NL. Debido a la extrema diversidad de los hallazgos histopatológicos, se han unificado criterios, los cuales desde 2003 ha propuesto *The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)*, por su alta reproducibilidad en criterios diagnósticos entre nefropatólogos.<sup>6</sup> Esto ha facilitado un reconocimiento temprano de la enfermedad renal en lupus y una terapia inmunosupresora agresiva y más eficiente en los últimos años, lo cual ha permitido mejorar la sobrevida renal y de los pacientes en general. De aquí surge la importancia de la biopsia renal como método diagnóstico exacto para fines de estadificar, decidir conducta terapéutica, establecer pronóstico y valorar cambios en el tratamiento durante seguimiento.<sup>7</sup>

Numerosos factores pronósticos han sido identificados en NL. Entre ellos esta la raza no blanca, pobre estado socioeconómico, hipertensión no controlada, alto índice de actividad y cronicidad en la biopsia renal, deterioro de la función renal basal, pobre respuesta inicial a la terapia y recaída nefrítica, los cuales han sido asociados con pobre desenlace renal.

La carencia de adherencia a la terapia es una causa subestimada de falla en el tratamiento.<sup>8</sup> Los objetivos terapéuticos para un paciente con NL recientemente diagnosticada son alcanzar una pronta remisión renal usando una terapia de



inducción, evitar actividad renal y deterioro progresivo renal crónico usando terapia de mantenimiento, minimizando así la toxicidad asociada al tratamiento.

La diversidad de manifestaciones clínicas del LES representa un desafío para los clínicos. Varios mecanismos conducen a una pérdida de la autotolerancia y disfunción de órganos.

### INFLUENCIAS GENÉTICAS

Factores genéticos confieren una predisposición para el desarrollo de LES. Algunos casos de LES podrían estar asociados con deficiencia de un gen único (componentes del complemento C1q y C4), sin embargo, la enfermedad más comúnmente resulta de los efectos combinados de variantes en un gran número de genes. Algunos polimorfismos de nucleótido único han sido vinculados al LES al identificarse que contribuyen a la activación anormal de las células T. Aunque muchos de estos hallazgos son prometedores, los locus identificados solo representan alrededor del 15% de la heredabilidad del LES.<sup>9</sup>

### INFLUENCIAS AMBIENTALES

Cambios epigenéticos tales como la hipometilación del DNA han sido atribuidos a medicamentos conocidos que causan LES. El tabaquismo y la luz ultravioleta se han implicado en estudios epidemiológicos. Se ha estudiado la capacidad del virus Epstein-Barr (VEB) de contribuir a la expresión de lupus en los últimos 40 años, debido a la observación de una mayor seroconversión de VEB y más alta carga viral en pacientes con LES en comparación con sujetos normales. Asimismo se ha estudiado también la similitud molecular entre el antígeno nuclear 1 del VEB y el auto antígeno Ro de lupus, así como la incapacidad de las células T CD8+ de controlar a las células B infectados por VEB. Se han reportado secuencias de aminoácidos del VEB que están relacionadas con un anticuerpo anti-Sm en el 30% de pacientes con Lupus.<sup>10</sup>

## HORMONAS FEMENINAS Y GÉNERO

Las hormonas contribuyen a través de un mecanismo desconocido a una incrementada prevalencia de LES en las mujeres. Los cromosomas X podrían contribuir independientemente a la severidad incrementada de LES en la mujer, lo cual ha sido sugerido en base a modelos experimentales de ratones castrados femeninos y masculinos manipulados genéticamente para expresar XX, X0 (femenino), XY o combinaciones XXY (masculinos). El embarazo podría también agravar el LES, si bien no es claro cómo los niveles crecientes de progesterona y estradiol juegan un papel; en efecto, los niveles de estas hormonas son más bajas durante el segundo y tercer trimestre en pacientes con LES en comparación con mujeres sanas embarazadas. El tratamiento con dehidroepiandrosterona ha mostrado poco beneficio clínico, por tanto el embarazo en pacientes con LES representa un reto clínico que requiere el involucro de varios especialistas.<sup>11</sup>

El diagnóstico de LES se basa en 11 criterios, como se ha descrito previamente, de los cuales se requieren 4 o más, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del *American College of Rheumatology (ACR)* y fueron revisados en 1992 y 2010, con vigencia hasta la actualidad.<sup>12</sup>

Los criterios son los siguientes:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.

3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras orales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
  - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
  - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
  - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ en tira reactiva, o bien
  - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico:
  - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
  - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.

9. Trastorno hematológico:
- a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
  - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones
  - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien
  - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunitario:
- a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
  - b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
  - c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
  - d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidicos (AFL) basado en:
    - 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
    - 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o
    - 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-Abs).

11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Dejando de lado los criterios diagnósticos, otros han definido al LES, como una enfermedad autoinmune del tejido conectivo que se caracteriza por afección de la piel, articulaciones, riñón, sistema nervioso central, vasos y huesos, entre otros; estos pacientes desarrollan síntomas generales como fatiga y alteraciones inmunológicas características, además de autoanticuerpos circulantes con diferente especificidad. La actividad inflamatoria es secundaria a la formación de complejos inmunes circulantes. La enfermedad se clasifica en una forma puramente cutánea, el lupus eritematoso discoide (LED), lupus neonatal (LN), lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) y una forma generalizada, el lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>13</sup>

Tabla 1. Principales manifestaciones en pacientes con LES.<sup>14</sup>

Síntomas	Frecuencia %
Exantema facial (alas de mariposa) o malar	42%
Pérdida de cabello	27%
Fotosensibilidad	30%
Úlceras orales	12%
Artritis con inflamación	90%
Serositis (inflamación de tejido alrededor de pulmones y corazón)	45%
Desorden renal	50%
Desórdenes sanguíneos: leucopenia, linfopenia, trombocitopenia	20%
Desórdenes neurológicos: psicosis,	
Desórdenes inmunológicos: anticuerpos anti-DNA y anti-Sm	
Títulos anormales de anticuerpos antinucleares	
Anemia	71%
Astenia y adinamia	81%
Fiebre 38°C o más.	90%
Dolor articular (artralgia)	95%
Rash en piel	74%
Fenómeno de Raynaud's	17%

## ENFERMEDAD RENAL

Aproximadamente en el 90% de los pacientes con lupus, la nefritis se manifiesta en el primer año después del diagnóstico de LES. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido una clasificación morfológica de los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales en el LES. Dicha clasificación fue revisada en el 2003 por la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society.<sup>15</sup> Las clases histológicas varían desde normal con microscopia óptica (clase I) hasta nefritis esclerosante avanzada (clase VI) (Ver apéndice 1). Aunque puede ser fácil predecir la clasificación histológica en los pacientes que presentan insuficiencia renal grave e hipertensión importante, en los casos menos graves es difícil predecir la lesión histológica basándose en los parámetros clínicos y de laboratorio incluyendo el sedimento de orina y el grado de proteinuria. Al respecto de esto, la biopsia renal en pacientes con LES con bajos niveles de proteinuria, ya ha sido estudiada en una publicación en febrero/2007 tomando a 21 pacientes con LES con proteinuria < 1000 mg/24horas, hematuria aislada o asociada, sin datos de falla renal, encontrando nefritis lúpica proliferativa en 77% de los casos, de los cuales el 23% tenían enfermedad renal no lúpica.<sup>16</sup>

Se sabe que los pacientes con nefritis clase IV pueden presentar cifras de creatinina sérica normales, tensión arterial normal y un sedimento urinario mínimamente activo. Existen pacientes que no teniendo manifestaciones urinarias pueden desarrollar nefritis lúpica proliferativa, lo cual se ha demostrado en un estudio publicado por Lu J y Lai et al, en el cual se tomaron 86 pacientes sin involucro clínico renal, cuyas biopsias mostraron 58% con clase I, y clase III o IV en 15% de los pacientes. En dicha población se encontró que los títulos de anti-DNAs fueron significativamente más altos ( $p=0.0266$ ) y

los niveles de complemento C3 significativamente más bajos ( $p=0.0073$ ) en pacientes con nefritis lúpica III o IV en comparación con nefropatía tipo I y II.<sup>17</sup>

El tratamiento es diferente para las diversas formas de nefritis lúpica, por lo que la biopsia renal está indicada en el momento de la presentación inicial en los pacientes con un sedimento de orina activo o una función renal anormal.

Las lesiones más importantes se asocian con depósitos inmunes subendoteliales masivos y proliferación de las células mesangiales y epiteliales. El espectro de la nefritis lúpica activa varía desde la nefritis lúpica proliferativa mesangial leve (clase II) hasta la glomerulonefritis proliferativa difusa global (nefritis lúpica de clase IV-G [A]). La nefritis lúpica inactiva crónica varía desde cicatrices glomerulares focales (nefritis lúpica clase III-C) hasta nefritis lúpica esclerosante global difusa (clase IV-D).

Pacientes con NL clase I, con frecuencia no tienen o es muy escasa la evidencia clínica de enfermedad renal. A diferencia de ellos, muchos pacientes con enfermedad afectando la región mesangial del glomérulo (NL clase II) tienen leves o mínimos hallazgos clínicos renales. Ellos podrían tener un alto título de anticuerpos anti-DNA y un bajo complemento sérico, pero un sedimento urinario inactivo, la hipertensión es frecuente, la proteinuria es usualmente  $< 1\text{g/día}$  y la TFG y creatinina son usualmente normales. La proteinuria en rango nefrótico es extremadamente rara a menos que exista una podocitopatía coexistiendo.

La nefritis lúpica clase II es una lesión relativamente leve que requiere de forma significativa menos tratamiento que la nefritis lúpica clase III o IV y se asocia con una excelente supervivencia a largo plazo tanto desde el punto de vista renal, así como del paciente. Sin embargo, en el 20 al 30% de los pacientes al cabo de meses o años se puede producir una transformación de la nefritis lúpica proliferativa mesangial en una nefritis lúpica clase III o IV.

De aquí surge la importancia de la biopsia renal seriada en este tipo de pacientes. Existen cambios en la clase histológica de la nefritis lúpica en pacientes con LES con actividad y la exacerbación de la histología no puede ser

predicha por parámetros clínicos o bioquímicos; en estos casos repetir la biopsia renal es necesario para guiar el tratamiento. Así, en una cohorte de 156 pacientes con nefropatía lúpica, el porcentaje de transformación de la clase histológica inicial fue de 75%. Para las biopsias de referencia que mostraban patrones histológicos proliferativos puros, membranosos puros, o bien nefritis mixta, el cambio en una biopsia posterior fue de 57.8%, 50% y 60.4% respectivamente. Cuando se compararon ambas biopsias en todos los grupos de acuerdo con la categoría histológica inicial, la segunda biopsia tuvo un grado más alto de cicatrices túbulo intersticiales ( $p < 0.001$ ) y un mayor índice de cronicidad ( $p < 0.001$ ). Asimismo toda la población estudiada presentó una creatinina sérica significativamente mayor ( $p = 0.004$ ) al momento de la segunda biopsia. Vale la pena destacar que el lapso de tiempo entre las 2 biopsias fue significativamente mayor en los pacientes con mayores cambios en el patrón histológico final ( $p < 0.001$ ).<sup>18</sup>

La NL clase III, es con frecuencia asociada con actividad serológica de lupus, sin existir necesariamente una correlación con la severidad histológica. La hipertensión y el sedimento urinario activo están comúnmente presentes. La proteinuria es con frecuencia mayor a 1 g/día, y cerca de una tercera a cuarta parte de los pacientes tienen un síndrome nefrótico a la presentación. Muchos pacientes tienen una elevada creatinina sérica a la presentación. Pacientes con menos extensa proliferación glomerular, pocos hallazgos necrotizantes y sin crecimientos, es más probable que estén normotensos y con función renal preservada.

La NL IV, típicamente se presentan con los hallazgos clínicos más activos y severos. Estos pacientes con frecuencia tienen altos títulos de anticuerpos anti-DNA, bajos niveles de complemento sérico y un sedimento urinario muy activo con eritrocitos y cilindros celulares. Virtualmente todos tienen proteinuria, y una proporción cercana al 50% tienen síndrome nefrótico. La hipertensión y la disfunción renal son típicas. Aún cuando la creatinina sérica está en "rango normal", la TFG está usualmente reducida.



La NL clase V, nefropatía membranosa aislada se produce en el 10 al 20% de los pacientes con enfermedad renal. La presentación clínica varía desde una proteinuria leve con o sin hematuria o cilindros hasta una proteinuria de rango nefrótico. A diferencia de la presentación de los pacientes con nefritis membranosa idiopática, los pacientes con nefropatía lúpica membranosa en edad pediátrica, tienen frecuentemente hematuria.

Hay que tener en cuenta siempre la posibilidad de nefritis lúpica en pacientes adolescentes con aparente síndrome nefrótico idiopático, con síndrome nefrótico y hematuria o bien con síndrome nefrótico resistente al tratamiento.

La vasculitis renal se observa en menos del 10% de los pacientes con lupus renal. Cuando existe, habitualmente se trata de una microangiopatía trombótica, y con menos frecuencia es una vasculitis renal verdadera.<sup>19</sup>

Aunque existe una discordancia entre los hallazgos clínicos y patológicos en donde la biopsia renal se vuelve necesaria para dilucidar, estadificar (o potencialmente reclasificar) la enfermedad renal, se han descrito hallazgos clínicos característicos de pacientes en los diferentes tipos de nefritis lúpica que deberían de tenerse presente al momento de evaluar cada paciente:

- Clase I, glomerulonefritis lúpica mesangial mínima: orina normal o hematuria microscópica
- Clase II, glomerulonefritis lúpica proliferativa mesangial: hematuria microscópica y/o proteinuria de bajo grado
- Clase III, glomerulonefritis proliferativa focal: sedimento urinario nefrótico y proteinuria subnefrótica
- Clase IV, glomerulonefritis proliferativa difusa: síndrome nefrótico y nefrótico, hipertensión e hiperazoemia
- Clase V, nefropatía membranosa: síndrome nefrótico
- Clase VI, nefropatía esclerosante: hipertensión y función renal reducida

Reconociendo la utilidad de la biopsia renal en nefritis lúpica, aunque inicialmente se pensaba que los índices de actividad y de cronicidad tenían un

significado pronóstico, actualmente la mayoría de los patólogos emplean la clasificación de la ISN/RPS 2003 (Ver apéndice 1)

Existe una gran controversia respecto a la realización de la biopsia renal. Mientras en algunos grupos su práctica es sistemática en todos los pacientes con LES, otros inician terapia empírica en los episodios iniciales de nefritis, dejando la realización de la biopsia para el estudio de la enfermedad renal refractaria, recidivante o de difícil control, especialmente para la identificación de pacientes que requieran terapia con inmunosupresores. El retraso entre la detección del inicio de la enfermedad renal y la biopsia renal es un fuerte predictor significativo al momento de la primera biopsia renal para el desarrollo subsecuente de insuficiencia renal y muerte, con un riesgo relativo 4.9 y 6.7 respectivamente ( $p < 0.001$ ). Lo anterior considerando el retraso en el inicio de terapia inmunosupresora, lo que tendría impacto en sobrevida y en el pronóstico renal a largo plazo en pacientes con nefritis lúpica.<sup>20</sup>

No obstante, hay un mayor acuerdo en realizar biopsia renal a los pacientes con evidencia de nefritis lúpica determinada por los exámenes de orina y sangre con el fin de clasificar el compromiso renal, determinar el grado de actividad o cronicidad de la lesión y adecuar el tratamiento. La biopsia renal se realiza por punción percutánea, preferiblemente con el paciente hospitalizado; en raras ocasiones se requiere biopsia renal abierta.

La biopsia renal está indicada cuando hay evidencia de:<sup>21</sup>

1. Incremento de creatinina sérica sin que exista una causa alternativa (sepsis, hipovolemia o medicación)
2. Combinación de los siguientes, asumiendo que los hallazgos son confirmados en al menos 2 pruebas en un período corto de tiempo y en ausencia de causas alternativas:
  - a. Proteinuria  $\geq 0.5$  g/24 horas + hematuria, definida como  $\geq 5$  eritrocitos por campo de alto poder
  - b. Proteinuria  $\geq 0.5$  g/24 horas + cilindros celulares.

3. Proteinuria  $\geq$  1000 mg en 24 horas (demostrada tanto en recolección de orina de 24 horas o en muestra al azar con cociente Proteína/Creatinina)

Las situaciones que pueden contraindicar la biopsia renal se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 2. Contraindicaciones para la realización de biopsia renal percutánea.<sup>22</sup>

RELATIVAS	ABSOLUTAS
Monorrenos	Infección perinefrítica
Alteración de la coagulación	Pielonefritis
Embarazo	Estado hemorrágico activo
Hipertensión no controlada	Falta de consentimiento del paciente
Infección urinaria	Hidronefrosis
Quistes múltiples	Tumor renal
Insuficiencia renal avanzada	No visualización ultrasonográfica
Falta de colaboración del paciente	
Obesidad mórbida	
Mala ventana sonográfica	

Importante destacar la falta de correlación entre hallazgos de laboratorio o clínicos y el tipo histológico de la NL, de aquí la importancia de realizarla de forma temprana y determinar qué factores de riesgo se suman al padecimiento del paciente y resta pronóstico a la supervivencia del paciente y supervivencia renal.

El valor de la biopsia renal temprana en pacientes con LES que presentan involucro renal, quedó demostrado en una cohorte de 131 individuos a quienes se realizó biopsia renal dentro de los primeros 3 meses de detectar hallazgos de enfermedad renal. En pacientes con Insuficiencia renal aguda, 91% de los pacientes tenían nefritis lúpica proliferativa (III + V, IV) y 9% tenían tipo no proliferativo (clase V). En pacientes con proteinuria nefrótica la Nefropatía proliferativa (III, IV, III + V) y no proliferativa (II, V pura) se encontró en 55% y 36% de los pacientes, respectivamente. En pacientes con proteinuria

subnefrótica se encontró en 49% nefritis lúpica proliferativa y 51% no proliferativa. En pacientes con hematuria aislada, no se encontraron formas activas de nefropatía. De los hallazgos de laboratorio se encontró un bajo nivel de C4 ( $p = 0.031$ ) y elevados niveles de anti-DNA doble cadena ( $p = 0.043$ ) en asociación con nefritis proliferativa. La realización de la biopsia permitió intensificar inmunosupresión en el 29% de los pacientes con falla renal aguda, 43% con proteinuria rango nefrótico y 53% con proteinuria subnefrótica. Esto se interpreta como que el clínico espera la identificación histológica para dar una terapia inmunosupresora mayor.<sup>23</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefritis lúpica dependerá del tipo histopatológico y del grado de actividad y de cronicidad de la lesión, de ahí la importancia de realizar una biopsia renal en todos los pacientes que se sospeche esta complicación. Uno de los principales factores que determinan el éxito del tratamiento de la nefritis lúpica es la precocidad en el inicio del tratamiento inmunosupresor. La importancia de la biopsia renal en pacientes con nefritis lúpica, ha quedado demostrado al destacar el retraso diagnóstico y terapéutico como factor pronóstico de riesgo de falla renal terminal en que se incurre, de no realizar oportunamente la biopsia renal. Con ello se pretende minimizar el riesgo de daño renal irreversible inducido por la inflamación. Esto se demostró en una cohorte de 91 pacientes con nefritis lúpica seguidos durante 6.1 años. En todos los casos, el tratamiento inmunosupresor fue iniciado o intensificado dentro de 1 mes seguido de la biopsia renal. Por otro lado se encontró por análisis de regresión multivariado, que la duración de los síntomas de la nefritis > 6 meses previos a la biopsia, Cr sérica > 1.66mg/dl, glomerulonefritis proliferativa difusa y atrofia tubular surgen como factores de riesgo independientes para el desarrollo de falla renal.<sup>24</sup> A pesar de ello, numerosos avances terapéuticos han

mejorado dramáticamente el pronóstico de la nefritis lúpica en las últimas décadas.

Se han llevado a cabo diversos estudios relacionados a la mejor forma de tratar la Nefropatía lúpica, una forma particular muy útil es su abordaje según el tipo histopatológico.<sup>25</sup> En términos generales, el tratamiento consta de dos fases: una primera de inducción a la remisión y una segunda fase de mantenimiento de la remisión.

En la primera, se usan fármacos con mayor potencial inmunosupresor, entre los cuales corticosteroides, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo. En la segunda, pueden usarse combinaciones de dosis bajas de esteroides y azatioprina o micofenolato de mofetilo (Ver apéndice 2).

Los corticosteroides suelen usarse a dosis altas por un período de 6 a 8 semanas, si no se alcanza remisión, el tratamiento con drogas coadyuvantes (ciclofosfamida, micofenolato) debe iniciarse, no hay ensayos clínicos que comparen dosis altas y bajas.

La ciclofosfamida, es la droga inmunosupresora más efectiva para nefritis lúpica, hay evidencia fuerte en estudios de las tasas mayores de remisión renal alcanzadas con pulsos de ciclofosfamida, las más bajas tasas de daño acumulativo en la biopsia renal, y últimamente la más baja tasa de progresión a falla renal terminal. A pesar de ello, muchas veces su uso se ve limitado por los efectos adversos como la toxicidad gonadal e infecciones asociadas a alto potencial inmunosupresor; aunque el índice terapéutico de ciclofosfamida ha mejorado con la administración de la terapia en pulsos intermitentes.

El micofenolato de mofetilo, se autorizó sobre la base de su ventaja sobre la azatioprina en la consecución de una reducción en la frecuencia de los episodios de rechazo agudo. Se ha demostrado su utilidad cuando no se ha logrado alcanzar una tasa de remisión con el uso de ciclofosfamida, con la cual en estudios comparativos tienen similar tasas de remisión y sobrevida renal a corto plazo, pero con mas pocos efectos adversos en pacientes tratados con 1

a 3 g/día de micofenolato. Su mayor inconveniente es su alto costo económico y el no disponer de estudios con resultados a largo plazo (> 5 años).

La azatioprina, es una droga inmunosupresora relativamente débil que ha sido relegada a ser usada como un agente ahorrador de esteroides y como una terapia de mantenimiento bien tolerada y de bajo costo, después de la terapia de inducción.

## PRONOSTICO

El pronóstico de la NL clase III y IV ha experimentado mejorías desde una tasa de supervivencia renal a 5 años de < 20% durante el período de 1960 – 1980 a > 80% durante el período de 1980 – 2000. Esta mejoría en el pronóstico ha sido debido a un mayor incremento en el uso de ciclofosfamida y por supuesto a una intervención cada vez más temprana en la evolución de la nefropatía lúpica, en la cual no se podría ser incisivo en su abordaje agresivo de no realizarse una biopsia renal para clasificar y definir el tratamiento a implementar. Ya ha sido analizado el valor pronóstico de la biopsia renal y variables clínicas en pacientes con nefritis lúpica y creatinina sérica normal. En Dinamarca, en 1999 se revisaron las biopsias renales de 94 pacientes con LES, con énfasis en los índices de cronicidad y actividad tubulointersticial, sin tomar en cuenta las características clínicas. Se encontró un riesgo relativo para desarrollar Insuficiencia Renal Crónica de 2.6 para sedimento urinario activo, 3.1 para la presencia de trombos hialinos y 7.3 en casos con infiltración leucocitaria glomerular. Cuando la duración de la enfermedad renal excedía a 1 año al tiempo de la biopsia el riesgo relativo para falla renal fue de 5.0 y de 4.3 para la presencia de NL clase IV. La esclerosis glomerular se asoció también con enfermedad renal en estado terminal.<sup>26</sup>

Importante mencionar que a lo largo de la última década, varios estudios clínicos se han dado a la tarea de buscar factores de riesgo que contribuyan a predecir que paciente o bajo qué circunstancias existe mayor progresión a la

enfermedad renal crónica avanzada, así como reducción en la sobrevida renal e incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes con LES. Así, se han encontrado asociaciones con hipertensión, anemia y hematuria. Existe un estudio publicado en julio/97 acerca de "El pronóstico de la nefritis lúpica confirmada por biopsia en 86 pacientes Chinos", el cual fue un estudio con seguimiento a 5 años. La población se subdividió en 3 grupos de acuerdo a su nivel de función renal basal: normal, leve a moderado deterioro y deterioro severo. Se encontró que en el grupo II con deterioro de la función renal leve a moderada tenían hipertensión, anemia persistente y hematuria en 50%, 70% y 70% respectivamente al compararlo con el grupo I con función renal normal. De aquí surge considerar a estos como factores asociados con el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes lúpicos. De igual forma, los cambios histológicos de cronicidad o cambios activos severos fueron considerados como factores de riesgo adicionales.<sup>27</sup> La creatinina basal y los hallazgos histopatológicos de cronicidad se han identificado como predictores de pobre desenlace en casos con NL. Otro estudio en el que se analizó el curso clínico y los factores pronósticos en nefropatía lúpica, es uno publicado en julio/2000, en la Ciudad de México, donde se estudiaron 144 pacientes a partir del momento de la biopsia renal y hasta completar un seguimiento de 6 años, o bien hasta el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal o la muerte. El análisis de sobrevida mostró una sobrevida renal de 85% a 70 meses y 70% a 140 meses. Un 19.4% de los pacientes desarrollaron enfermedad renal terminal al final del estudio. Se concluyó por análisis multivariado que los predictores más fuertes para el desarrollo de enfermedad renal terminal fueron la creatinina sérica y el índice de cronicidad al tiempo de la biopsia.<sup>43</sup>

En un análisis de 70 casos de nefropatía lúpica, partiendo de la biopsia inicial y seguidos hasta alcanzar un punto final definido como inicio de terapia de sustitución de la función renal mediante hemodiálisis de forma periódica, se concluyó que la hipertensión y la creatinina sérica alta al momento de la biopsia,

fueron buenos predictores para el desarrollo de falla renal terminal. Se encontró además, una mayor proporción de casos con nefropatía clase IV (41%) seguido de clase III (21.4%) y clase II (20%), así como un índice de actividad más alto en NL clase IV. Los valores de BUN y proteínas en orina de 24 horas fueron significativamente más bajos en pacientes con clase II en comparación con aquellos casos con nefropatía clase IV. Los pacientes que progresaron a falla renal, tuvieron una mortalidad significativamente mayor, una creatinina sérica más alta, mayor índice de cronicidad, menor aclaramiento de creatinina y mayor frecuencia de hipertensión al momento de la biopsia, en comparación con pacientes que mantuvieron una función renal estable. La presencia de síndrome nefrótico no se asoció con el desarrollo de falla renal. La supervivencia renal y del paciente fueron de 85% y 84%, así como 72% y 60% a 1 y 5 años respectivamente. 17 pacientes (24.2%) progresaron a enfermedad renal terminal y 21 pacientes (30%) murieron durante el periodo de estudio, siendo sepsis y falla renal las causas de muerte.<sup>28</sup>

#### IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA RENAL SERIADA EN NEFROPATÍA LÚPICA

Los hallazgos histológicos no pueden predecirse en base a datos clínicos y de laboratorio, por lo que generalmente es aceptado que debe realizarse una biopsia renal inicial para diagnóstico y clasificación de la nefritis lúpica. De igual forma, el realizar una biopsia renal seriada o de seguimiento muchas veces es dejada a criterio médico según valoración clínica y de laboratorio, olvidando la escasa y bien demostrada mala correlación entre la respuesta clínica al tratamiento empleado, el grado de actividad deducible de estudios de laboratorio con la histología. Existen algunos estudios que abordan dicha problemática, como los conducidos en adultos por el Instituto Nacional de Salud (NIH) que han mostrado mejoría en los índices de cronicidad en las biopsias renales seriadas en pacientes con nefritis lúpica proliferativa aleatorizados para administración de ciclofosfamida comparada a esteroides solos, lo cual no pudo



ser demostrado por hallazgos clínicos ni laboratorios.<sup>29,49</sup> Gunnarsson et al, demostró que en 6 de 18 pacientes estudiados con nefritis proliferativa continuaban teniendo una NL clase III o clase IV después de la terapia de inducción, sin existir manifestaciones clínicas que lo sugirieran.<sup>30</sup> Por otro lado, Hill et al, demostró que una segunda biopsia renal en adultos con NL puede identificar a estos pacientes en quienes la terapia ha sido incapaz de controlar la actividad inflamatoria renal y continúan desarrollando lesiones crónicas que progresivamente deterioran la función renal.<sup>31</sup>

Algunos autores como *Daleboudt y Natasha et al*, intentando dilucidar la relevancia clínica de la biopsia renal seriada, en su serie de 35 pacientes, encontraron en 5 casos cambios drásticos de formas no proliferativas en su biopsia inicial a lesiones proliferativas severas en su biopsia de seguimiento, con cambios clínicamente significativos de actividad renal ( $p > 0.001$ ) por lo que concluyen que se justifica la biopsia seriada en aquellos casos en que clínicamente existe un cambio en el comportamiento de los marcadores urinarios que hagan sospechar un cambio en el tipo histológico, sin embargo concientes de que las recaídas ocurren frecuentemente en pacientes con nefritis lúpica, aún después de una remisión completa, la única forma de tener certeza del grado de actividad inflamatoria renal es repitiendo la biopsia renal.<sup>32</sup>

*Moroni y Pasquali et al*, en su serie de 31 pacientes todos con biopsias de seguimiento, retrospectivamente analizaron el significado pronóstico de las biopsias renales seriadas en pacientes con nefritis lúpica. Toda su población fue ordenada según las indicaciones para repetir las biopsias en 3 grupos: (A) mejoría de la enfermedad renal pero con proteinuria subnefrótica persistente, (B) síndrome nefrótico persistente o recidivante y (3) deterioro de la función renal. En su seguimiento promedio de 10.5 años, 17/31 pacientes alcanzaron su desenlace (duplicar persistentemente el nivel de creatinina plasmática). Al repetir la biopsia renal, se encontró una correlación entre la mejoría clínica y los hallazgos histológicos para el grupo A, siendo posible reducir su

inmunosupresión. En el grupo B, los hallazgos se mantuvieron sin cambios, se incremento la inmunosupresión y todos experimentaron mejoría en su proteinuria. En el grupo C, el deterioro de la función renal fue asociado con una clínicamente impredecible y variable combinación entre lesiones activas y crónicas, pocos pacientes mostraron una favorable y persistente mejoría de la enfermedad renal después de reforzar su terapia. Al realizar un análisis multivariado de los datos clínicos e histológicos a la presentación, solamente el sexo masculino fue predictivo de resultado adverso ( $p=0.015$ ). En la biopsia renal seriada, las crecimientos en más de 30% del glomérulo ( $p=0.0009$ ) y un índice de cronicidad  $\geq 5$  ( $p=0.0006$ ) estaba asociado con la probabilidad de alcanzar el desenlace en análisis multivariado. El autor concluye que la biopsia renal seriada es útil para establecer el pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica, ya que permite realizar maniobras terapéuticas oportunas que impactan en la sobrevida renal, particularmente en la presencia de deterioro de la función renal.<sup>33</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Aunque se desconocen muchos aspectos relacionados a la patogénesis de la nefropatía lúpica, cada vez más se va ampliando el conocimiento acerca de sus factores pronósticos, la forma de mejorar la sobrevida del paciente y la reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad renal. A pesar de ello, la nefritis lúpica continua siendo en nuestro medio la principal causa autoinmune de enfermedad renal crónica terminal que requiere sustitución de la función renal en cualquiera de sus modalidades dialíticas. En nuestro país, se han llevado a cabo algunos estudios relacionados a esta enfermedad, tratando de establecer asociación entre hallazgos de biopsia y función renal, correlación entre terapia empleada y remisión clínica, análisis del curso clínico y factores pronósticos asociados, sin existir uno sobre biopsias seriadas. Lo que obviamente es trascendental para decidir el tipo y agresividad del tratamiento empleado modificando incluso la conducta relacionada a la necesidad su seguimiento estrecho, implícita la biopsia de seguimiento, lo cual contribuye a decisiones terapéuticas que impactan en el pronóstico a mediano y largo plazo.

En nuestra institución se atienden a un gran número de pacientes con dicho padecimiento, sin existir ningún estudio local ni regional que valore de forma universal al paciente acerca del comportamiento de la nefritis lúpica, su abordaje, tratamiento, seguimiento, evolución y factores pronósticos identificados, tomando como base la utilidad de realizar biopsia renal seriada como parte del seguimiento estrecho que debe existir en este tipo de pacientes. Con ello se contribuye a un conocimiento más amplio de la nefritis lúpica y los cambios histológicos que experimentan en su evolución modificado por el cambio en su tratamiento inmunosupresor de forma oportuna, lo que permitirá reducir la tasa de progresión como causa de enfermedad renal crónica terminal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El comportamiento y la evolución de la nefropatía lúpica ha sido descrita en otras poblaciones de Norteamérica, China, Reino Unido y Europa. No contamos con estadísticas hechas en nuestro país que aborden de forma global a estos pacientes.

Es poca la información que se dispone acerca de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que desarrollan nefritis lúpica, así como de factores pronósticos asociados identificados desde el momento de su presentación. De igual forma no hay estudios tratando de establecer la importancia de realizar biopsias renales seriadas en esta población como un aspecto que define conducta terapéutica y repercute en su pronóstico a largo plazo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La realización de biopsia renal seriada en una población con nefritis lúpica contribuye a conservar una mejor función renal y a efectuar cambios en el esquema de inmunosupresión a lo largo del seguimiento?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

- Evaluar la función renal de los pacientes con biopsias renales seriadas a 1 año de su seguimiento, comparándola con los que solo tienen una biopsia basal.

### **Objetivos secundarios:**

- Conocer las características de nuestra población de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que desarrollan nefritis lúpica
- Identificar factores clínicos asociados a mal pronóstico renal en pacientes con nefritis lúpica desde el momento de su primera biopsia renal
- Identificar hallazgos histopatológicos asociados a mal pronóstico renal en la primera biopsia de los pacientes con nefritis lúpica
- Determinar la utilidad de realizar biopsia renal seriada en el tratamiento inmunosupresor

## **HIPOTESIS**

Los pacientes a quienes se les realiza biopsias renales seriadas conservan una mejor función renal en comparación con pacientes sin biopsia renal seriada tratados únicamente en base a los hallazgos de una biopsia basal, lo cual permite un mejor ajuste en el esquema de inmunosupresión.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño:**

- Estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo

### **Universo:**

Población mexicana de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que estén en seguimiento por cualquiera de la especialidades (Cardiología, Cardioneumología, Reumatología, Nefrología o Inmunología) en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la Ciudad de México.

### **Muestra:**

Población mexicana con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con involucro renal documentado por biopsia, mayores de 15 años, a quienes se les haya realizado biopsia renal en el INC entre el 1 enero de 2004 y 1 enero de 2012 en nuestra institución.

Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes, registrando los siguientes parámetros: edad, peso, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de lupus, tiempo de evolución de manifestaciones urinarias, presencia de hematuria, creatinina sérica, nitrógeno de urea sérico, proteinuria 24 horas, niveles de complemento, títulos de anticuerpos antinucleares, anti-DNAs, presencia de síndrome antifosfolípidos, hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus, presencia y tipo de manifestaciones extra renales, datos histopatológicos (número de glomérulos totales, tipo de nefropatía lúpica diagnosticada en base a la clasificación ISN/RPS, número de glomérulos con esclerosis global, con esclerosis segmentaria, grado de fibrosis intersticial, presencia de expansión mesangial, proliferación endo/extracapilar, patrón de inmunofluorescencia), tratamiento previo a la biopsia renal (inmunosupresor/no inmunosupresor), tipo de inmunosupresión empleada, tiempo de tratamiento



post biopsia y tiempo a segunda biopsia renal. Importante mencionar que todos los datos relacionados a hallazgos histopatológicos, función renal, exámenes inmunológicos y tratamiento fueron recabados en forma repetida para los casos con más de una biopsia renal. Se consideró como biopsia renal seriada, a toda biopsia renal realizada posterior a la basal, en cualquier período de tiempo bajo una de las siguientes 4 indicaciones: mayor deterioro de la función renal, evaluación pronóstica, evaluación para cambio de tratamiento inmunosupresor o evaluación de respuesta al tratamiento inmunosupresor ya establecido. De igual forma se realizó revisión de cada una de las biopsias renales para unificar criterio por mismo nefropatólogo, basado en clasificación de ISN/RPS 2003. Los estudios se recolectaron en un formato de base de datos en Excel, y se realizó posteriormente el análisis estadístico con sistema operativo SPSS.

**Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres
- Mayores de 15 años de edad
- Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en base clínica y serológica
- Hallazgos urinarios anormales
- Cuenten con al menos una biopsia renal
- Que se tenga seguimiento de al menos 1 año post-biopsia renal

**Criterios de exclusión:**

- Menores de 16 años
- Que no se cuente con estudio histopatológico renal
- Que la biopsia renal haya sido realizada fuera de nuestra institución
- Mujeres embarazadas
- Pacientes trasplantados
- Pacientes con duda diagnóstica al momento de iniciar seguimiento

- Pacientes con otra enfermedad reumatológica (síndrome de sobreposición, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, artritis reumatoide)
- Pacientes que no se haya realizado estudio de inmunofluorescencia en biopsia renal
- Pacientes con expediente incompleto

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes que hayan perdido su seguimiento antes de cumplir 12 meses posterior a biopsia renal
- Mujeres que se hayan embarazado en el curso de su enfermedad
- Pacientes que por sus efectos secundarios o adversos no se haya tratado la nefropatía lúpica.

**Variables de desenlace:**

- Falla renal a 1 año, correspondiente a la población de pacientes que no alcanzaron el 15% de recuperación de la función renal con respecto a basal o incluso perdieron ó experimentaron reducción de al menos 15% en la tasa de filtrado glomerular según Cockcroft-Gault a 1 año post-biopsia.<sup>50</sup>
- Sustitución de la función renal en cualquier modalidad dialítica a 1 año

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variables independientes:

Variables clínicas

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Edad</b>	Edad en años
<b>Género</b>	Masculino o femenino
<b>Peso</b>	Peso del paciente en kg a biopsia basal
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación peso (kg) con talla (m) en unidades kg/mt <sup>2</sup>
<b>Tiempo evolución de lupus</b>	Tiempo en meses del diagnóstico de lupus hasta fecha en que se realiza la biopsia basal
<b>Tiempo de nefropatía</b>	Tiempo en meses desde aparición de hallazgos urinarios hasta biopsia basal
<b>Síndrome antifosfolípidos</b>	Presencia o ausencia de la enfermedad coexistente
<b>Actividad extra renal</b>	Al momento de biopsia basal no importando el tipo de órgano o tejido involucrado: hematológica, serosa, pulmonar, articular, etc
<b>Hipertensión</b>	Coexistencia con lupus previamente a ser sometidos a biopsia
<b>Diabetes mellitus</b>	Coexistencia con lupus previamente a ser sometidos a biopsia

## Variables de laboratorio

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Creatinina basal</b>	Valor en mg/dl al momento de biopsia basal
<b>TFG basal</b>	Tasa de filtrado glomerular esperado según fórmula Cockcroft-Gault al momento de biopsia basal y seriadas
<b>Hematuria</b>	Presencia o ausencia, con criterio de > 2 eritrocitos por campo de alto poder al microscopio óptico
<b>Proteinuria basal</b>	En gramos/24 horas al momento de la biopsia basal
<b>Complemento basal</b>	Valor en mg/dl de niveles de complemento fracción C3 (vn70-162), C4 (vn 10-32) y U/ml para CH50 (vn 80-320)
<b>Anticuerpos antinucleares basales</b>	Título de anticuerpos ANA, anti-DNAds, Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA)
<b>Acido úrico basal</b>	Niveles en mg/dl al momento de biopsia basal
<b>Albúmina basal</b>	Niveles en g/dl al momento de biopsia basal o seriadas
<b>Colesterol basal</b>	Niveles en mg/dl al momento de biopsia basal o seriada
<b>Triglicéridos basal</b>	Niveles en mg/dl al momento de biopsia basal o seriada

## Variables histopatológicas

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Número glomérulos</b>	Número de glomérulos totales en biopsia basal o seriada
<b>Tipo nefropatía lúpica</b>	Según clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS ) 2003
<b>Esclerosis global</b>	Número de glomérulos con esclerosis global en biopsia basal o seriada, por campo de alto poder (hpf)
<b>Esclerosis segmentaria</b>	Número de glomérulos con esclerosis segmentaria en biopsia basal o seriada, por campo de alto poder (hpf)
<b>Fibrosis intersticial</b>	Porcentaje de fibrosis intersticial en escala de 0 – 100% en biopsia basal o seriada
<b>Proliferación endocapilar</b>	Número de glomérulos con proliferación endocapilar en la biopsia basal o seriada, por campo de alto poder (hpf)
<b>Proliferación extracapilar</b>	Número de glomérulos con proliferación extracapilar, por campo de alto poder (hpf)
<b>Expansión mesangial</b>	Presencia o ausencia, tomando como presencia encontrar más de 4 células/campo de alto poder (hpf)
<b>Lesión vascular</b>	Descrita como presencia o ausencia y descrita como leve, moderada o

	severa
<b>Necrosis fibrinoide</b>	Presencia o ausencia de áreas de necrosis vascular
<b>Inmunofluorescencia</b>	Descrita con cada uno de sus diferentes inmunoreactantes

### **Variables de tratamiento**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Tratamiento previo a biopsia</b>	Presencia o ausencia de tratamiento
<b>Tipo inmunosupresión pre-biopsia</b>	Descripción de los diferentes tipos de inmunosupresores
<b>Tipo de inmunosupresión pos-biopsia</b>	Descripción de los diferentes tipos de inmunosupresores
<b>Tiempo de tratamiento pos-biopsia</b>	Tiempo en meses de tratamiento posterior a realizada la biopsia basal o seriada
<b>Tiempo a biopsia 2,3,4</b>	Tiempo en meses entre una biopsia y la subsiguiente

### **Variables dependientes:**

- **Falla renal :**

Descrita como la población de pacientes que no alcanzaron el 15% de recuperación de la función renal con respecto a basal o incluso perdieron ó experimentaron reducción de al menos 15% en la tasa de filtrado glomerular según Cockcroft-Gault a 1 año pos-biopsia e intervención terapéutica. Los pacientes que no entran en esta categoría son los que conservaron su filtrado glomerular estable o incluso lo incrementaron al año de ser valorados.

- **Sustitución de la función renal:**

Inicio de terapia sustitutiva de la función renal en cualquiera de las modalidades dialíticas: Hemodiálisis, Diálisis peritoneal a 1 año post biopsia basal.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO:**

Los resultados se expresan como promedio  $\pm$  DS o como proporciones, según corresponda. La comparación de medias se efectuó mediante la prueba T para muestras independientes o bien con sus alternativas no paramétricas de acuerdo con la distribución de cada variable. La comparación de proporciones se llevó a cabo con la prueba X<sup>2</sup> o con la prueba exacta de Fisher según el número de observaciones por casilla. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o la rho de Spearman como pruebas de asociación entre dos variables. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.



## RESULTADOS

La población de estudio total se dividió en dos grupos: el grupo 1 incluyó 43 pacientes sin biopsia seriada y el grupo 2 incluyó 57 casos con biopsia seriada.

De un total de 100 pacientes con diagnóstico de LES con involucro renal documentado por biopsia en un período de 8 años, 15 correspondieron al sexo masculino (15%) de los cuales 5 % estaban en el grupo 1 y 10% en el grupo 2, y el sexo femenino con 85 pacientes (85%), 38% en el grupo 1 y 47% en el grupo 2, existiendo una razón entre ellos de 5.6:1.

Con una edad promedio para la población total de 33 +/-11.39 años (rango 16-71), el grupo 1 con promedio de 34.5+/-12.8 años y el grupo 2 con promedio de 32.4+/-10.2 años ( $p=ns$ ). El índice de masa corporal (IMC) promedio de 24.5+/-4.16 kg/m<sup>2</sup> (rango 15.6-40.2), el grupo 1 con promedio 24.6+/-3.9 kg/m<sup>2</sup> y el grupo 2 con promedio 24.4+/-4.3 kg/m<sup>2</sup> ( $p=ns$ ), el promedio de tiempo de evolución del diagnóstico de LES hasta la realización de su primera biopsia renal fue de 40.68+/-55 meses (rango 1-300), con promedio para el grupo 1 de 54.6+/-65.1 meses y para el grupo 2 un promedio de 30.1+/-43.6 meses ( $p=0.037$ ).

Importante mencionar que el tiempo en que desarrollaron manifestaciones urinarias hasta la realización de su primera biopsia renal en la evolución de su enfermedad, entendiéndose esto como tiempo de nefropatía lúpica, tuvo un promedio de 13.06+/-28.06 meses (rango 1-192) para la población total, con promedio para el grupo 1 de 11.5+/-15.6 meses y para el grupo 2 un promedio de 14.2+/-34.7 meses ( $p=ns$ ).

El 92% de todos los pacientes presentaban manifestaciones extra renales a su ingreso, el grupo 1 con 39% y el grupo 2 con 53% ( $p=ns$ ); el síndrome antifosfolípidos (SAAF) presente en 24 pacientes al momento de la biopsia inicial, representando el 25.8% de la población total, siendo en el grupo 1 el 8.6% y 17.2% en el grupo 2 ( $p=ns$ ).

La hipertensión arterial sistémica presente en 42% de los pacientes, 18% en el grupo 1 y 24% en el grupo 2 ( $p=ns$ ). La Diabetes mellitus presente en 4% de la población total, con un 2% tanto para el grupo 1 como para el grupo 2.

El tiempo de tratamiento posterior a la realización de la biopsia basal fue de 10.6 $\pm$ 14 meses (rango 1-162), con un promedio de 7.3 $\pm$ 6.1 meses para el grupo 1 y 14 $\pm$ 22.6 meses para el grupo 2 ( $p=0.036$ ).

La Creatinina (Cr) basal al momento de la biopsia inicial fue en promedio 2.2 $\pm$ 3.59 mg/dl (rango 0.42-31), con promedio para el grupo 1 de 1.98 $\pm$ 1.9 mg/dl y promedio para el grupo 2 de 1.99 $\pm$ 2.2 mg/dl ( $p=ns$ ); el nitrógeno de urea sérico (BUN) con promedio de 38.52 $\pm$ 40.95 mg/dl (rango 5.3-222), con promedio para el grupo 1 de 41.8 $\pm$ 38.9 mg/dl y para el grupo 2 un promedio de 29.7 $\pm$ 23.9 mg/dl ( $p=0.078$ ), estos datos le conferían una tasa de filtrado glomerular (TFG) por Cockcroft-Gault a la población total en promedio de 66.94 $\pm$ 44.69 ml/min/m<sup>2</sup> SC (rango 1.9-195), el grupo 1 con promedio de 64.2 $\pm$ 46.7 ml/min/m<sup>2</sup> SC y el grupo 2 con promedio de 66.7 $\pm$ 39.9 ml/min/m<sup>2</sup> SC ( $p=ns$ ).

La hematuria se encontró en la población total en un 83%, con 37% en el grupo 1 y 46% en el grupo 2. La proteinuria basal fue en promedio de 3.2 $\pm$ 2.8 g/24h (rango 0-11.2) con un promedio para el grupo 1 de 3 $\pm$ 2.9 g/24h y para el grupo 2 de 3.3 $\pm$ 2.7 g/24h ( $p=ns$ ).

En cuanto a los niveles de complemento los promedios para la población total fueron de 57.59 $\pm$ 28.49 mg/dl (rango 19-152) para fracción C3, con promedio de 64.2 $\pm$ 30.7 mg/dl para el grupo 1 y 52.6 $\pm$ 25.9 mg/dl para el grupo 2 ( $p=0.048$ ), para fracción C4 un promedio para el grupo total de 10.94 $\pm$ 6.33 mg/dl (rango 0-28), con 12.3 $\pm$ 6.6 mg/dl para el grupo 1 y 9.8 $\pm$ 5.9 mg/dl para el grupo 2 ( $p=0.058$ ) y 71.51 $\pm$ 76.19 U/ml (rango 0-320) para fracción CH50

correspondiente a la población total, con un promedio para el grupo 1 de 80+/-90.4 U/ml y 64.9+/-62.9 U/ml para el grupo 2 (p=ns).

El título de anticuerpos antinucleares (ANA) al momento de biopsia renal fue positivo en 72 pacientes (72%), lo cual corresponde a 34 pacientes (34%) en el grupo 1 y 38 (38%) pertenecientes al grupo 2 (p=ns), con un título de anticuerpos promedio de 1620+/-1501 (rango 1154-5120), con un promedio para el grupo 1 de 1764+/-1665 y para el grupo 2 de 1475+/-1336 (p=ns). El 26% de los pacientes en total no contaban con dicho resultado y 2% tuvieron títulos considerados como negativos.

En cuanto a parámetros bioquímicos, el nivel de ácido úrico basal para la población total fue en promedio de 7.02+/-2.43 mg/dl (rango 2.5-14.3), con promedio para el grupo 1 de 7.4+/-2.5 mg/dl y para el grupo 2 de 7+/-2 mg/dl (p=ns); el nivel de colesterol total con promedio de 224.35+/-74.47 mg/dl (rango 87-446), en el grupo 1 un promedio de 220.3+/-70.8 mg/dl y en el grupo 2 con 227.4+/-77.6 mg/dl (p=ns); el nivel de triglicéridos en población total con promedio 228.36+/-115.42 mg/dl (rango 56-700) con un promedio para el grupo 1 de 249.5+/-127.3 mg/dl y para el grupo 2 de 212.4+/-103.9 mg/dl (p=ns); el nivel de albúmina con promedio de 2.94+/-0.91 g/dl (rango 0.83-4.47), con promedio para el grupo 1 de 3.1+/-0.8 g/dl y para el grupo 2 de 2.9+/-0.8 g/dl (p=ns).

**Tabla 3. Características basales de la población en estudio**

Características	Población total (n=100)	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=57)	Valor P
<i>DATOS GENERALES</i>				
Edad (años)	33+/-11.4	34.5+/-12.8	32.4+/-10.2	0.389
Género Masculino (n / %)	15 (15)	5 (5)	10 (10)	0.735
Género Femenino (n / %)	85 (85)	38 (38)	47 (47)	0.735
Índice Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	24.5+/-4.2	24.6+/-3.9	24.4+/-4.3	0.787
Tiempo LES (meses)	40.7+/-55	54.6+/-65.1	30.1+/-43.6	<b>0.037</b>
Tiempo Nefropatía (meses)	13.1+/-28.1	11.5+/-15.6	14.2+/-34.7	0.607
Actividad extra renal (n/%)	92 (92)	39 (39)	53 (53)	0.677
Síndrome Antifosfolípidos (n/%)	24 (25.8)	8 (8.6)	16 (17.2)	0.176
Hipertensión (n/%)	42 (42)	18 (18)	24 (24)	0.980
Diabetes mellitus (n/%)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0.773
Tiempo de tto. post biopsia (meses)	10.6+/-14	7.3+/-6.1	14+/-22.6	<b>0.036</b>
<i>DATOS BIOQUÍMICOS</i>				
Cr sérica (mg/dl)	2.1+/-3.6	1.98+/-1.9	1.99+/-2.2	0.837
BUN (mg/dl)	38.5+/-40.9	41.8+/-38.9	29.7+/-23.9	<b>0.078</b>
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/m <sup>2</sup> )	66.9+/-44.7	64.2+/-46.7	66.7+/-39.9	0.778
Hematuria (n/%)	83 (83)	37 (37)	46 (46)	0.481
Proteinuria (g/24h)	3.2+/-2.8	3+/-2.9	3.3+/-2.7	0.600
Complemento C3 (mg/dl)	57.6+/-28.5	64.2+/-30.7	52.6+/-25.9	<b>0.048</b>
Complemento C4 (mg/dl)	10.9+/-6.3	12.3+/-6.6	9.8+/-5.9	<b>0.058</b>
Complemento CH50 (U/ml)	71.5+/-76.2	80+/-90.4	64.9+/-62.9	0.353
Anticuerpos Antinucleares (n/%)	72 (72)	33 (33)	38 (38)	0.428
Título ANA (título)	1620+/-1501.1	1764+/-1665	1475+/-1336	
Acido úrico (mg/dl)	7+/-2.4	7.4+/-2.5	7+/-2	0.433
Colesterol total (mg/dl)	224.3+/-74.5	220.3+/-70.8	227.4+/-77.6	0.633
Triglicéridos (mg/dl)	228.4+/-115.4	249.5+/-127.3	212.4+/-103.9	0.123
Albumina sérica (g/dl)	2.9+/-0.9	3.1+/-0.8	2.9+/-0.8	0.156

Valores expresados como media  $\pm$  DS o % según corresponda.

En cuanto a los datos histopatológicos, el tipo de nefropatía lúpica y el número de glomérulos por biopsia, el número de glomérulos con proliferación endocapilar, el número de glomérulos con proliferación extracapilar, el número de glomérulos con esclerosis global y con esclerosis segmentaria, el porcentaje

de fibrosis intersticial en cada uno de los grupos 1 y 2, se muestran en la tabla 4.

Luego de realizada la biopsia basal todos recibieron una intervención terapéutica, pero solamente al 57% (57 de los pacientes) se les realizó una biopsia de seguimiento, con un tiempo promedio 14.58 +/- 27.99 meses (rango 1-180) posterior al tratamiento inicial.

**Tabla 4. Hallazgos histopatológicos basales**

Hallazgos de biopsia renal (ISN/RPS)	Población total (n=100)	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=57)	Valor P
<i>Clasificación ISN/RPS</i>				
NL – NC (%)	3	0	3	<b>0.0432</b>
NL – II (%)	2	0	2	<b>NS</b>
NL – III (%)	8	5	3	<b>NS</b>
NL – III + V (%)	19	7	12	<b>NS</b>
NL – IV (%)	37	16	21	<b>NS</b>
NL – IV + V (%)	13	6	7	<b>NS</b>
NL – V (%)	16	7	9	<b>NS</b>
NL – VI (%)	1	1	0	<b>NS</b>
Otra (%)	1	1	0	<b>NS</b>
<i>Hallazgos</i>				
N° Glomérulos (lpf)	18.9+/-8.9	20.1+/-9.3	18+/-8.6	<b>0.257</b>
Esclerosis Global (hpf)	2.4+/-4.4	2.9+/-5.7	1.9+/-3	<b>0.349</b>
Esclerosis Segmentaria (hpf)	1+/-2.7	1.4+/-2.8	0.7+/-2.6	<b>0.192</b>
Proliferación Endocapilar (hpf)	7.7+/-8.4	8.6+/-9.5	6.9+/-7.4	<b>0.353</b>
Proliferación Extracapilar (hpf)	3.6+/-6.8	2.9+/-5.5	4.1+/-7.6	<b>0.365</b>
Fibrosis Intersticial (%)	21.4+/-9.8	21.9+/-10.4	20.9+/-9.4	<b>0.637</b>

NL-NC: Nefropatía lúpica no clasificable; lpf: campo de bajo poder (10X); hpf: campo de alto poder (40X). Valores expresados como media ± DS o proporción según corresponda

Para el momento de la biopsia de seguimiento o biopsia N° 2 de los 57 pacientes pertenecientes al grupo 2, la Cr promedio fue de 1.95 +/- 2.52 mg/dl (rango 0.52-14.2), esto le confiere una tasa de filtrado glomerular promedio de 69.7 +/- 40.54 ml/min/m<sup>2</sup> (rango 3.7-165). La proteinuria de 24 horas fue en promedio de 2.72 +/- 3.38 g/24horas (rango 0.014-14.2), su nivel promedio de complemento (C3) fue de 73.94 +/- 26.84 mg/dl (rango 39-169), promedio de C4 de 14.25 +/- 7.67 mg/dl (rango 1.6-39.5) y CH50 con promedio de 89.02 +/- 84.95 U/ml (rango 10-320). Del total de pacientes con biopsia de seguimiento solamente el 49% de ellos tenían ANA positivos con un título promedio de 476.96 +/- 692.33 (rango 160-2560). El 3.5% con ANA negativos.

El número total de glomérulos en biopsia N°2 fue en promedio 15.9+/-10.9 lpf (rango 2-68). El número promedio de glomérulos esclerosados globalmente fue de 2.6+/-3.1 hpf (rango 1-11), el número promedio de glomérulos con esclerosis segmentaria fue de 1.5+/-2.6 hpf (rango 1-11), el número promedio de glomérulos con proliferación endocapilar fue de 5.1+/-10.8 hpf (rango 1-64) y el número de glomérulos con proliferación extracapilar fue en promedio de 2.2+/- 4.3 hpf (rango 2-18).

De los 100 pacientes iniciales, solamente al 17% se les realizó biopsia N° 3 con un tiempo promedio de 6.12+/-12.07 meses (rango 6-59) a partir de su biopsia N° 2. De estos 17 pacientes a los que se realizó biopsia N° 3, sólo a 8 fue posible realizarles biopsia N° 4 en su evolución.

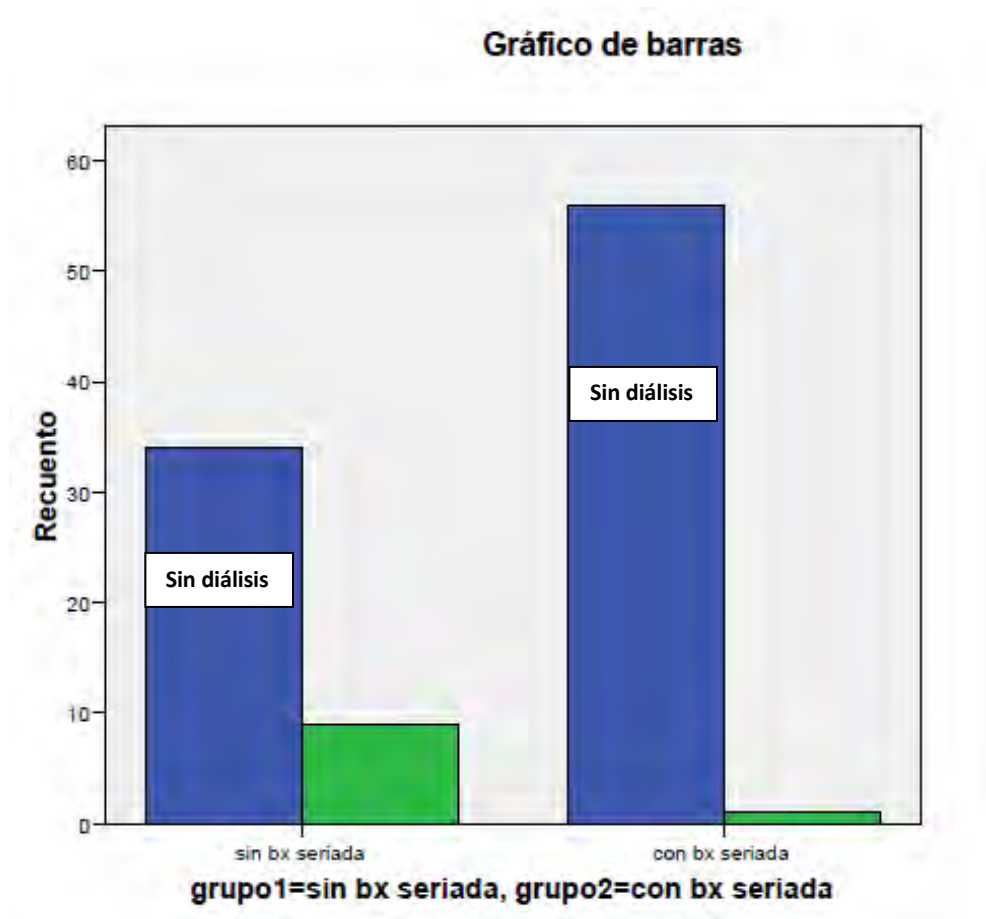
Retomando a la población total (n=100) el 10 % estaba con sustitución de la función renal a los 12 meses post biopsia basal. Al analizar dicha cifra por grupos, el 9% correspondía al grupo sin biopsia renal seriada, contra un 1% en el grupo con biopsia seriada ( $p = 0.002$ ), lo cual se muestra en la siguiente tabla y gráfico.

**Tabla 5. Sustitución de la función renal a 1 año post-biopsia de la población total con nefropatía lúpica.**

PACIENTES	TSFR (%)	NTSFR (%)	VALOR P
Sin biopsia seriada (n / %)	9 (9)	34 (34)	<b>0.002 *</b>
Con biopsia seriada (n / %)	1 (1)	56 (56)	

*TSFR, Terapia sustitutiva de función renal; NTSFR, No terapia sustitutiva de la función renal; \* Estadístico exacto de Fisher; Valores expresados como proporción*

**Gráfico 1. Casos con sustitución de la función renal a 1 año posterior a biopsia basal divididos por grupo**



Al realizar un análisis de las características basales presentes en esta población con y sin sustitución de la función renal al año, se encontró una diferencia significativa en el tiempo de evolución de LES entre grupos, siendo en promedio de 56.7+/-44.2 meses para el grupo en diálisis y de 38.9+/-5.6 meses para el grupo sin diálisis ( $p<0.001$ ). El tiempo de evolución de la nefropatía lúpica fue en promedio de 11.6+/-17.7 meses para el grupo en diálisis vs. 13.2+/-29 meses en promedio para el grupo sin diálisis ( $p<0.001$ ). La hipertensión arterial sistémica estuvo presente en 7 (70%) de los 10 pacientes en diálisis, la creatinina sérica basal fue en promedio de 4.3+/-2.7 mg/dl para el grupo en diálisis y en promedio de 1.6+/-1.9 mg/dl para el grupo sin diálisis ( $p = 0.014$ ), la tasa de filtrado glomerular por Cockcroft-Gault fue en promedio de 17.6+/-13.7 ml/min/m<sup>2</sup> SC para el grupo en diálisis y en promedio de 71+/-4.1 ml/min/m<sup>2</sup> SC para el grupo sin diálisis ( $p< 0.001$ ). El grado de proteinuria para el grupo en diálisis fue en promedio de 4.9+/-4.7 g/g y de 3.8+/-3.4 g/g para el grupo sin diálisis ( $p=0.013$ ). El nivel de complemento sérico CH50 fue en promedio de 44+/-46 U/ml para el grupo en diálisis y 75.5+/-78 U/ml para el grupo sin diálisis ( $p<0.001$ ).

De igual forma se realizó un análisis de las variables histológicas basales para los grupos con y sin terapia sustitutiva de la función renal, encontrando diferencias significativas entre grupos (prueba de Moses) en las siguientes variables: número de glomérulos con proliferación endocapilar, siendo en promedio de 11.5+/-10.1 hpf para el grupo en diálisis y 7.2+/-8.1 hpf para el grupo sin diálisis ( $p<0.001$ ), número de glomérulos con proliferación extracapilar siendo para el grupo de diálisis en promedio de 7.1+/-8.8 hpf y para el grupo sin diálisis de 3.2+/-6.4 hpf ( $p<0.001$ ), número promedio de glomérulos con esclerosis global (4.2+/-5.4 hpf en el grupo en diálisis y 2.1+/-4.3 hpf para el grupo sin diálisis) ( $p<0.001$ ), número promedio de glomérulos con esclerosis segmentaria (2.9+/-3.9 hpf para el grupo en diálisis y 0.8+/-2.5 hpf para el grupo



sin diálisis) ( $p<0.001$ ) y en el grado de fibrosis intersticial (32.5+/-10.8 % para el grupo con diálisis y 20+/-9 para el grupo sin diálisis) ( $p<0.001$ ).

**Tabla 6. Variables basales en pacientes con y sin sustitución de la función renal a 1 año post-biopsia.**

VARIABLES	TSFR	NTSFR	VALOR P *
Tiempo de evolución LES (m)	56.7+/-44.2	38.9+/-56	<b>&lt;0.001</b>
Tiempo de Evolución NL (m)	11.6+/-17.7	13.2+/-29	<b>&lt;0.001</b>
Hipertensión sistémica (n / %)	7 (7)	35 (35)	0.061
Creatinina sérica (mg/dl)	4.3+/-2.7	1.6+/-1.9	<b>0.014</b>
Tasa filtrado glomerular (ml/min/m2)	17.6+/-13.7	71+/-41	<b>0.001</b>
Proteinuria basal (g/g)	4.9+/-4.7	3.8+/-3.4	<b>0.013</b>
Nivel de complemento CH50 (U/ml)	44+/-45	75.5+/-78	<b>&lt;0.001</b>
N° glomérulos proliferación endocapilar (hpf)	11.5+/-10	7.2+/-8.1	<b>&lt;0.001</b>
N° glomérulos proliferación extracapilar (hpf)	7.1+/-8.8	3.2+/-6.4	<b>&lt;0.001</b>
N° glomérulos esclerosis global (hpf)	4.2+/-5.4	2.1+/-4.3	<b>&lt;0.001</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	2.9+/-3.9	0.8+/-2.5	<b>&lt;0.001</b>
Fibrosis intersticial (%)	32.5+/-10.8	20+/-9	<b>&lt;0.001</b>

*TSFR, Terapia sustitutiva de función renal; NTSFR, No terapia sustitutiva de función renal; \* prueba de Moses; Valores expresados como media  $\pm$  DS o proporción según corresponda*

Para algunas de las variables antes descritas se calcularon OR univariados, los cuales se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. Estimación de riesgo univariado para variables histológicas basales en pacientes con nefropatía lúpica que ameritaron diálisis a 1 año post biopsia renal.**

VARIABLE	OR (INTERVALO CONFIANZA 95%)
Proliferación endocapilar	4.065 (IC 95%, 0.491 – 33.647)
Proliferación extracapilar	2.053 (IC 95%, 0.542 – 7.781)
Esclerosis global glomerular	2.135 (IC 95%, 0.519 – 8.782)
Esclerosis segmentaria glomerular	8.885 (IC 95%, 2.202 – 35.849)
Fibrosis intersticial	5.231 (IC 95%, 1.051 – 26.028)
Hipertensión sistémica	3.667 (IC 95%, 0.889 – 15.129)

Por otra parte, al buscar en la población total la posible asociación entre variables basales, se encontraron varias correlaciones significativas entre la cr sérica basal y diferentes parámetros, lo cual se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Asociación no paramétrica de Creatinina Sérica basal con diferentes variables**

VARIABLE	VALOR P
Tiempo evolución LES	0.709 (r 0.038)
Tiempo evolución NL	0.245 (r-0.117)
Proteinuria basal	<b>0.017 (r 0.256)</b>
Complemento C3	0.050 (r-0.196)
Complemento C4	0.783 (r-0.028)
Complemento CH50	0.205 (r-0.129)
N° glomérulos esclerosis global	<b>0.018 (r 0.237)</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria	0.263 (r 0.113)
N° glomérulos proliferación endocapilar	<b>0.004 (r 0.285)</b>
N° glomérulos proliferación extracapilar	<b>&lt;0.001 (r 0.467)</b>
Fibrosis Intersticial	<b>&lt;0.001 (r 0.450)</b>

Se buscó también entre la población total, la correlación entre el tiempo de evolución de LES y algunas variables basales, lo cual se muestra en la tabla 9

**Tabla 9. Asociación del tiempo de evolución a partir del diagnóstico de LES con diferentes variables**

VARIABLES	VALOR P
Tiempo evolución NL	<b>0.001 (r 0.319)</b>
Proteinuria Basal	<b>0.026 (r-0.239)</b>
N° glomérulos esclerosis global	<b>0.006 (r 0.271)</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria	0.664 (r 0.044)
N° glomérulos proliferación endocapilar	0.081 (r 0.175)
N° glomérulos proliferación extracapilar	0.647 (r 0.046)
Fibrosis Intersticial	0.276 (r 0.110)
Tasa Filtrado Glomerular esperada	0.523 (r-0.065)

De igual forma, se encontró correlación entre algunos datos histológicos recabados de la biopsia basal, como fibrosis intersticial y algunas variables basales, las que se muestran en la tabla 10

**Tabla 10. Asociación de Fibrosis Intersticial con diferentes variables**

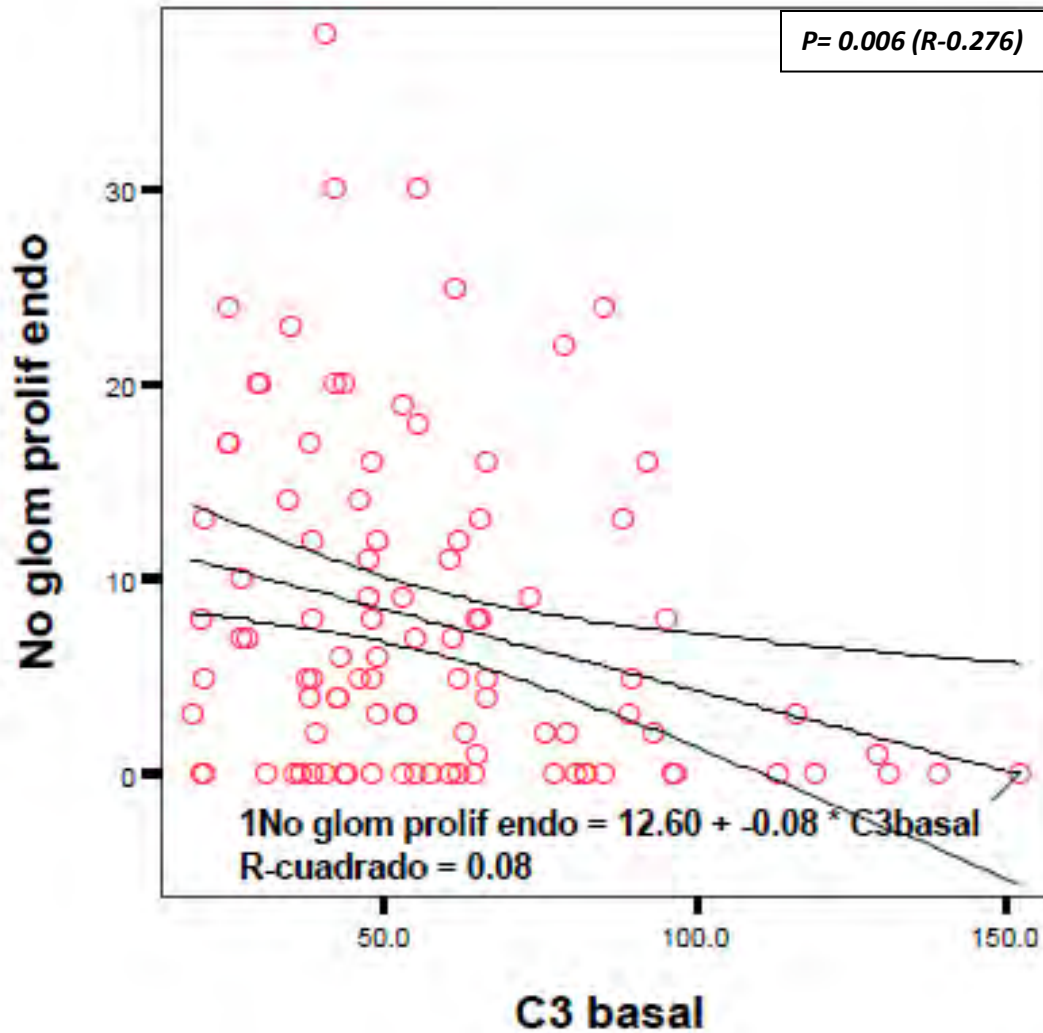
<b>VARIABLE</b>	<b>VALOR P</b>
N° glomérulos esclerosis global	<b>&lt;0.001 (r 0.386)</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria	0.107 (r 0.162)
N° glomérulos proliferación endocapilar	<b>0.003 (r 0.291)</b>
N° glomérulos proliferación extracapilar	<b>0.001 (r 0.340)</b>
Tiempo evolución LES	0.276 (r 0.110)
Tiempo evolución NL	0.777 (r-0.029)
Proteinuria basal	0.484 (r 0.076)
Creatinina sérica	<b>&lt;0.001 (r 0.450)</b>
Tasa Filtrado Glomerular	<b>&lt;0.001 (r-0.431)</b>

También, se encontraron correlación entre el número de glomérulos con proliferación endocapilar y algunas variables basales mostradas en la tabla 11.

**Tabla 11. Asociación del No. De glomérulos con proliferación endocapilar con diferentes variables**

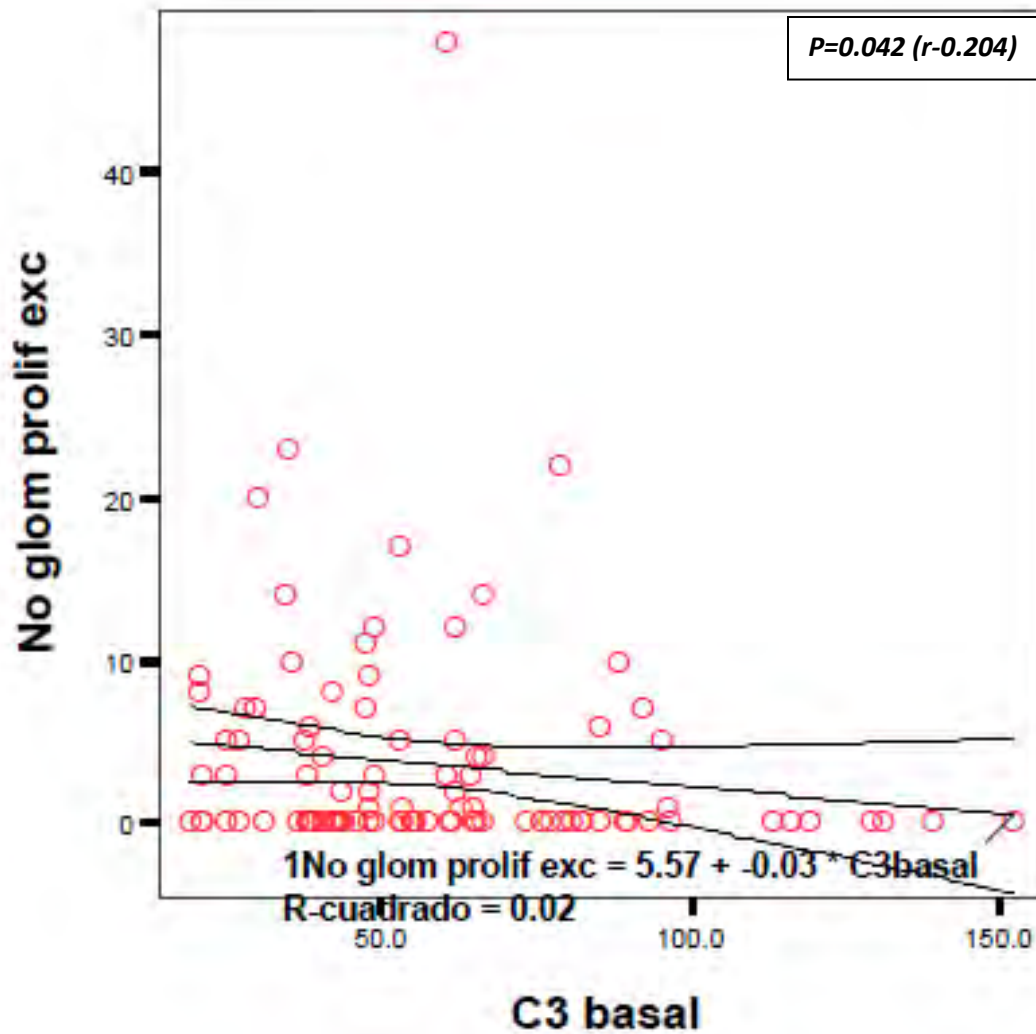
<b>VARIABLE</b>	<b>VALOR P</b>
N° glomérulos esclerosis global	<b>0.015 (r 0.242)</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria	0.140 (r-0.149)
N° glomérulos proliferación extracapilar	<b>&lt;0.001 (r 0.477)</b>
Fibrosis Intersticial	<b>0.003 (r 0.291)</b>
Proteinuria basal	<b>0.002 (r 0.331)</b>
Tasa Filtrado Glomerular	<b>0.006 (r-0.272)</b>
Creatinina sérica	<b>0.004 (r 0.285)</b>
Tiempo evolución LES	0.081 (r 0.175)
Tiempo evolución NL	0.073 (r-0.180)
Complemento C3	<b>0.006 (r-0.276)</b>
Complemento C4	<b>0.045 (r-0.206)</b>
Complemento CH50	<b>0.021 (r-0.235)</b>

**Gráfico 2. Correlación entre No. de glomérulos con proliferación endocapilar y niveles de C3 basal**



De igual manera se encontró una correlación significativa negativa entre el número de glomérulos con proliferación extra capilar y los niveles de C3 ( $r = 0.204$ ,  $p=0.042$ ), sin haberse identificado una asociación significativa con C4 ni con CH50.

Gráfico 3. Correlación entre el No. de glomérulos con proliferación extracapilar y niveles de C3 basal



Se encontró también correlación significativa entre la tasa de filtrado glomerular basal y algunas variables las cuales se muestran en la tabla 12

**Tabla 12. Asociación entre Tasa de filtrado glomerular calculada y diferentes variables**

VARIABLE	VALOR P
Tiempo evolución LES	0.523 (r-0.065)
Tiempo evolución NL	0.302 (r 0.104)
Creatinina sérica basal	<b>&lt;0.001 (r-0.968)</b>
N° glomérulos con proliferación endocapilar	<b>0.006 (r-0.272)</b>
N° glomérulos con proliferación extracapilar	<b>&lt;0.001 (r-0.444)</b>
N° glomérulos con esclerosis global	<b>0.005 (r-0.281)</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria	0.216 (r-0.125)
Fibrosis Intersticial	<b>&lt;0.001 (r-0.431)</b>

Para evaluar la función renal al seguimiento entre ambos grupos (con y sin biopsia seriada), se tomaron valores de creatinina sérica que correspondieran a un periodo de seguimiento de  $12 \pm 6$  meses considerados a partir de la biopsia basal. Con dichos valores de creatinina sérica se calculó la TFG mediante la fórmula Cockcroft-Gault y posteriormente el cambio en la función renal se expresó como un delta numérico (cambio en ml/min) y como un delta porcentual (% de cambio en la TFG comparando valor basal contra el valor a un año de seguimiento). En lo que se refiere al delta numérico es evidente una mayor ganancia de filtrado glomerular en el grupo 2, con un promedio  $7 \pm 41$  ml/min/m<sup>2</sup> SC en comparación al grupo 1 con un promedio de  $3.9 \pm 28$  ml/min/m<sup>2</sup> SC ( $p=0.023$ ) (*prueba de Moses*). Asimismo observamos una mayor ganancia porcentual del filtrado glomerular en el grupo 2 con un promedio de  $32.7 \pm 91$  %, en comparación con el grupo 1, con un promedio de  $31 \pm 77$  % ( $p=0.05$ ) (*prueba de Wald-Wolfowitz*). (Tabla 13)

**Tabla 13. Delta de tasa filtrado glomerular a 1 año para pacientes sin/con biopsia seriada**

VARIABLE	PROMEDIO (SB/CB)	VALOR P
Delta numérico Cockcroft-Gault	3.9+/-28.2 vrs. 7+/-41	<b>0.023</b>
Delta porcentual Cockcroft-Gault	31+/-77 vrs. 32.7+/-91.8	<b>0.050</b>

SB: Sin biopsia seriada; CB: Con biopsia seriada

Tomando en cuenta a los pacientes seguidos a 1 año de ambos grupos (59 casos), se creó una variable de desenlace llamada falla renal. En base a la definición operacional de dicha variable creada, encontramos un 47.5 % (28/59 pacientes) de la población total evaluada que mostraron mejoría de la función renal, contra un 52.5 % (31/59 pacientes) que no mostraron mejoría o incluso perdieron función renal con respecto a su valor basal.

De acuerdo con la definición de falla renal, se compararon diferentes variables basales entre los grupos con y sin falla renal (ver tabla 17), encontrando diferencias entre las siguientes variables: tiempo de evolución de nefropatía lúpica con promedio de 7.7+/-11.5 meses para el grupo sin falla renal y un promedio de 19.8+/-34.8 meses para el grupo con falla renal ( $p=0.077$ ), para creatinina sérica basal con promedio de 2.61+/-2.28 mg/dl para el grupo sin falla renal y un promedio de 0.98+/-0.54 mg/dl para el grupo con falla renal ( $p=0.001$ ), tasa de filtrado glomerular calculada por Cockcroft-Gault basal con un promedio de 45.78+/-34.77 ml/min/m<sup>2</sup> SC para el grupo sin falla renal y un promedio de 88.16+/-41.66 ml/min/m<sup>2</sup> SC para el grupo con falla renal ( $p < 0.001$ ), proteinuria basal ajustada (g/g) con un promedio de 4.66+/-3.92 g/g para el grupo sin falla renal y con un promedio de 2.77+/-2.52 g/g para el grupo con falla renal ( $p=0.036$ ) un nivel de ácido úrico basal promedio de 7.8+/-2.4 mg/dl para el grupo sin falla renal y un promedio de 6.3+/-1.9 mg/dl para el grupo con falla renal ( $p=0.01$ ), niveles de albúmina sérica basal con un promedio de 2.7+/-0.8 g/dl para el grupo sin falla renal y un promedio de 3.2+/-0.8 g/dl para el grupo

con falla renal ( $p=0.021$ ). En cuanto a parámetros histopatológicos considerando la biopsia basal se encontró diferencias para el número de glomérulos con proliferación endocapilar con promedio de  $10.7\pm 7.7$  hpf para el grupo sin falla renal y un promedio de  $7.1\pm 9.1$  hpf para el grupo con falla renal ( $p=0.098$ ), fibrosis intersticial basal con un promedio de  $24.1\pm 9.2$  % para el grupo sin falla renal y un promedio de  $19\pm 9.9$  % para el grupo con falla renal ( $p=0.046$ ). En cuanto al tratamiento previo a la realización de biopsia inicial, si se encontró diferencias significativas entre ambos grupos con mayor exposición a tratamiento previo para el grupo con falla renal ( $p=0.035$ )

**Tabla 14. Variables clínicas e histológicas basales entre pacientes con y sin desarrollo de falla renal**

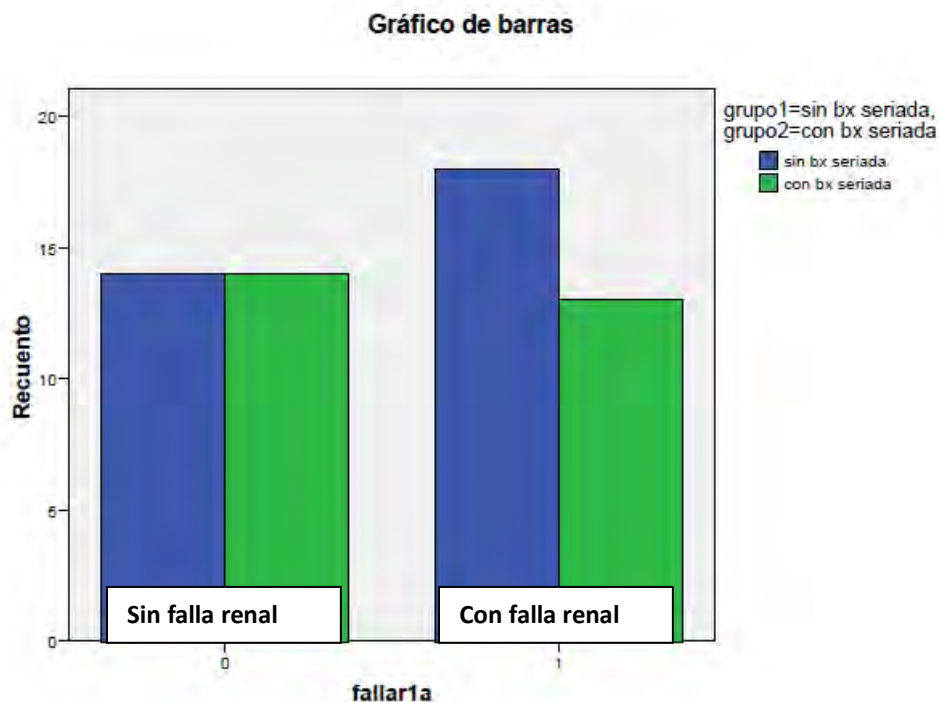
Variables basales	Sin falla renal (n=28)	Falla renal (n=31)	Valor P
Género F/M (n/%)	25 (25)/3(3)	27 (27)/4 (4)	0.795
Hematuria (si/no)	26/2	24/7	0.100
Tiempo evolución LES (m)	47.5+/-70	52.2+/-59	0.780
Tiempo evolución NL (m)	7.7+/-11.5	19.8+/-34.8	0.077
Creatinina sérica (mg/dl)	2.61+/-2.28	0.98+/-0.54	<b>0.001</b>
TFG calculada (ml/min/m <sup>2</sup> )	45.8+/-34.8	88.2+/-41.7	<b>&lt;0.001</b>
Proteinuria ajustada (g/g)	4.66+/-3.92	2.77+/-2.52	<b>0.036</b>
Ácido úrico (mg/dl)	7.8+/-2.4	6.3+/-1.9	<b>0.010</b>
Albúmina sérica (g/dl)	2.7+/-0.8	3.2+/-0.8	<b>0.021</b>
N° glomérulos prolif. endocapilar	10.7+/-7.7	7.1+/-9.1	0.098
Fibrosis Intersticial (%)	24.1+/-9.2	19+/- 9.9	<b>0.046</b>
Tratamiento pre-biopsia (si/no)	17/11	27/4	<b>0.035</b>

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



La población que presentó falla renal (31 pacientes) se subdividió en aquellos con y sin biopsia de seguimiento, encontrando que el 58.1% no tenían biopsia seriada o de seguimiento (n=18) y 41.9% (n=13) si tuvieron biopsias seriadas (p= NS), es decir que si bien la diferencia en proporciones no fue significativa, la mayor parte de los pacientes que cumplieron con el criterio de falla renal pertenecían al grupo sin biopsia seriada, como se aprecia en el gráfico 4

**Gráfico 4. Presencia de falla renal en ambos grupos con y sin biopsia seriada.**



Finalmente se compararon diferentes variables clínicas, bioquímicas e histológicas basales tomando en consideración únicamente a aquellos pacientes que hubiesen cumplido con el criterio de falla renal y dividiéndolos de acuerdo a la presencia o no de biopsias seriadas. Las variables que mostraron diferencias significativas fueron:

Proteinuria basal ajustada con un promedio de 1.99+/-1.7 g/g para el grupo 1 y para el grupo 2 un promedio de 3.88+/-3.1 g/g ( $p=0.045$ ), para el nivel de C3

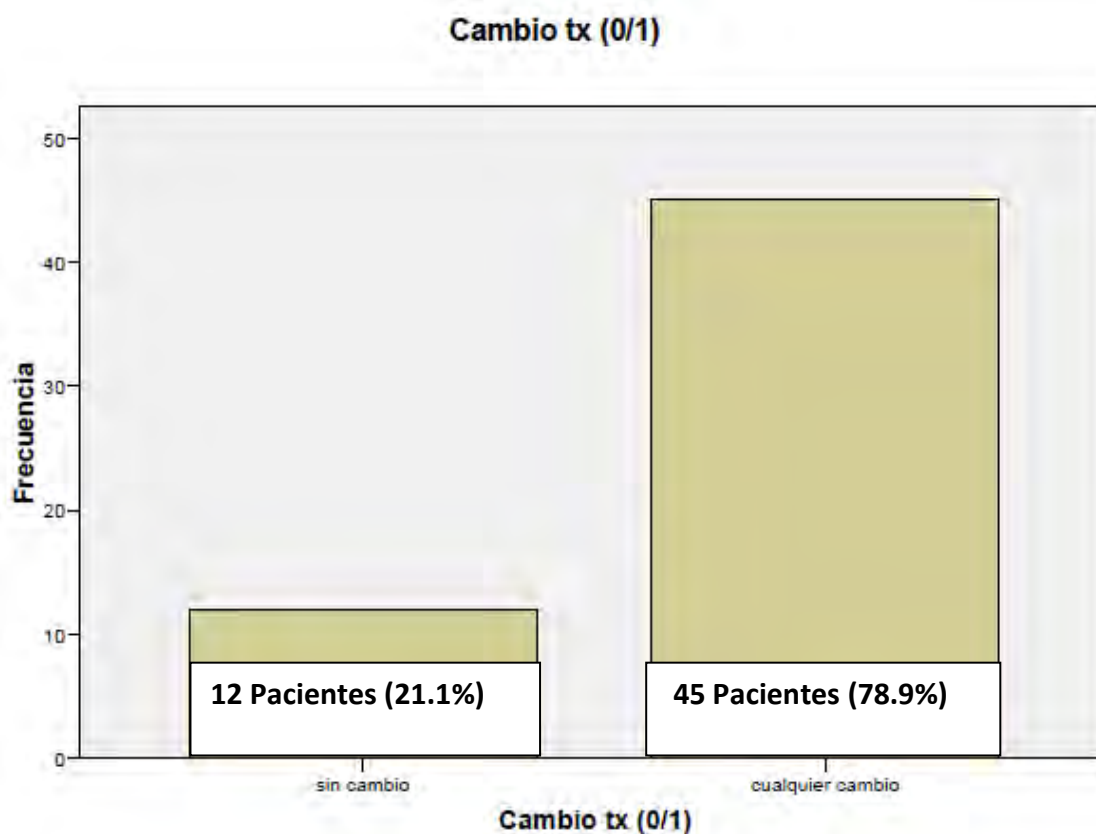
basal con un promedio de 79.1+/-38.7 mg/dl para el grupo 1 mientras que para el grupo 2 un promedio de 51.6+/-21.8 mg/dl ( $p=0.018$ ), para nivel de C4 basal con promedio de 14.1+/-7.5 mg/dl en el grupo 1 y con promedio de 9.7+/-6.6 mg/dl para el grupo 2 ( $p= 0.087$ ) (*prueba Mann-Whitney*), para el tiempo de evolución de nefropatía lúpica con un promedio de 18.8+/-20.1 meses para el grupo 1 y un promedio de 21.2+/-49.6 meses para el grupo 2 ( $p= 0.010$ ) (*prueba de Mann-Whitney*). En cuanto a los hallazgos histopatológicos se encontró diferencias significativas entre el número de glomérulos con proliferación extracapilar con un promedio de 2.8+/-5.6 hpf para el grupo 1 y para el grupo 2 un promedio de 3.7+/-6.7 hpf ( $p=0.004$ ) (*prueba de Moses*), para el número de glomérulos con esclerosis global con promedio de 2+/-2.7 hpf para el grupo 1 y un promedio de 1.5+/-2.9 hpf para el grupo 2 ( $p=0.036$ ), para el número de glomérulos con esclerosis segmentaria con un promedio para el grupo 1 de 1.2+/-2.7 hpf y un promedio de 0.6+/-1.5 hpf para el grupo 2 ( $p<0.001$ ).

**Tabla 15. Comparación de variables en pacientes con falla renal sin y con biopsia seriada**

<b>VARIABLE</b>	<b>Grupo 1 (n=18)</b>	<b>Grupo 2 (n=13)</b>	<b>VALOR P</b>
Tiempo de evolución NL (m)	18.8+/-20.1	21.2+/-49.6	<b>0.010</b>
Proteinuria basal (g/g)	1.99+/-1.7	3.88+/-3.1	<b>0.045</b>
Nivel de complemento C3 (mg/dl)	79.1+/-38.7	51.6+/-21.8	<b>0.018</b>
Nivel de complemento C4 (mg/dl)	14.1+/-7.5	9.7+/-6.6	0.087
N° glomérulos esclerosis global (hpf)	2+/-2.7	1.5+/-2.9	<b>0.036</b>
N° glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	1.2+/-2.7	0.6+/-1.5	<b>&lt;0.001</b>
N° glomérulos proliferación extracapilar (hpf)	2.8+/-5.6	3.7+/-6.7	<b>0.004</b>
N° glomérulos proliferación endocapilar (hpf)	6.7+/-10.6	7.5+/-6.8	0.841
Fibrosis Intersticial (%)	20+/-10.9	17+/-8.3	0.418

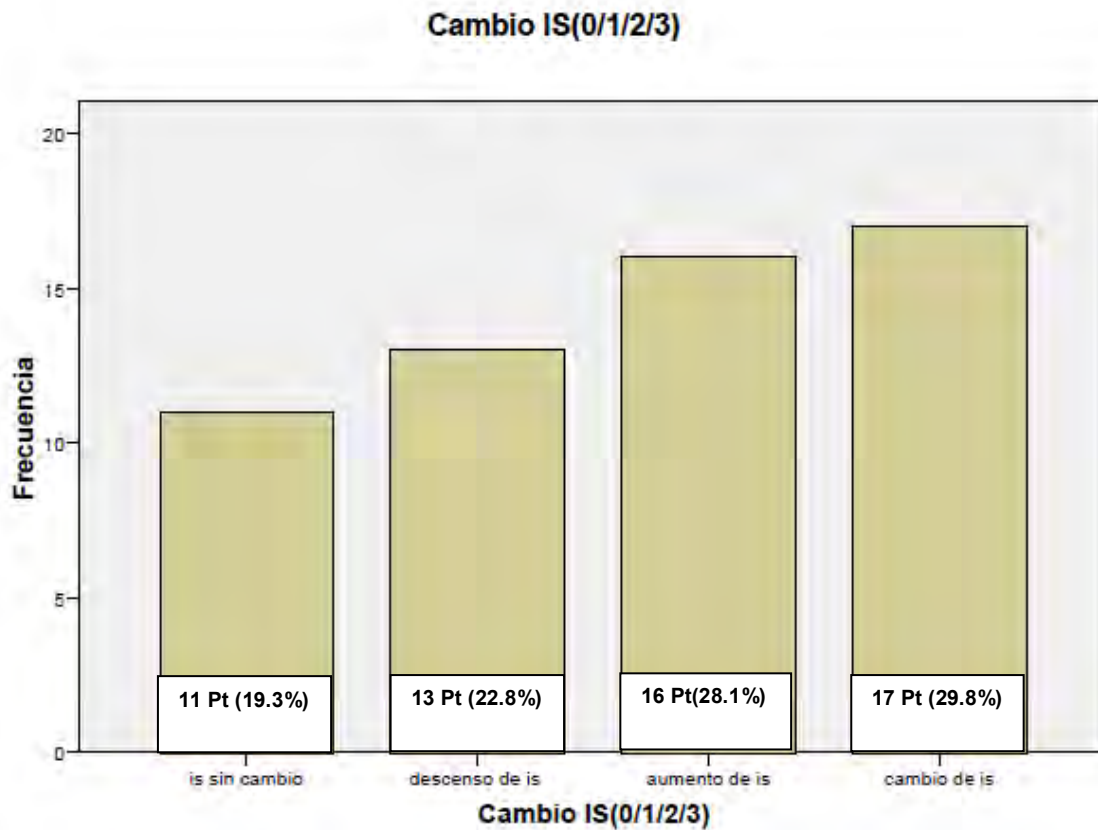
Finalmente, en lo que respecta a tratamiento de la población con nefritis lúpica, se encontró que la realización de una segunda biopsia renal en el grupo 2 (n=57) correspondiente al grupo de biopsia renal seriada, permitió hacer un cambio en el tratamiento en un 78.9% (45/57) de este grupo, lo que representa el 45% (45/100) de la población total en estudio (n=100), como se muestra en el gráfico 5.

**Gráfico 5. Cambio en el tratamiento en el grupo de pacientes con biopsia renal seriada**



En lo que respecta a este cambio del tratamiento para el grupo con biopsia renal seriada, la inmunosupresión se modificó en un 80.7% (46/57) del grupo 2, correspondiente a un 46% (46/100) de la población total. La inmunosupresión se incrementó en un 57.9% (33/57) del grupo 2, lo que representa el 33% (33) de la población total, tal como se aprecia en la figura 6.

**Figura 6. Cambio en la inmunosupresión en el grupo de pacientes con biopsia renal seriada**



## DISCUSIÓN

Este estudio ha tratado de evaluar la importancia de realizar biopsias renales seriadas en la población con nefropatía lúpica, así como el papel pronóstico de las características clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas en el momento basal de todos los pacientes en quienes se ha demostrado involucro renal y en particular en aquella subpoblación que mostró deterioro de la función renal.

Al realizar un análisis de características basales para ambos grupos, se encontró que el sexo femenino predominó en nuestra población con un 85% contra un 15% sexo masculino, manteniendo una relación de 5.6:1. No se encontró asociación del género con falla renal en nuestra población, aunque ya se ha descrito en algunos estudios el valor pronóstico adverso del género masculino.<sup>34</sup>

Destaca el largo tiempo de evolución de LES, así como el tiempo de evolución del involucro renal (lapso de tiempo a partir de la detección de manifestaciones urinarias hasta la realización de la primera biopsia renal), el cual fue mayor en el grupo de pacientes con biopsias seriadas. Si tomamos en cuenta lo descrito en la literatura, acerca de que un 90% de los pacientes con LES que desarrollan involucro renal inician con datos incipientes de nefritis lúpica al año, es posible que al momento de ser detectados los hallazgos urinarios tengan al menos 2 años de evolución y si agregamos que muchos cursan con nefropatía proliferativa con escasas manifestaciones clínicas, además de la poca tendencia a biopsiar pacientes con proteinuria inferior a 1 gramo, estos aspectos pueden constituir factores de riesgo para deterioro progresivo de la función renal en nuestra población.<sup>15,16,17</sup>

Dentro de las diferentes variables basales analizadas encontramos que la presencia de hipertensión arterial sistémica, una elevada excreción urinaria de proteínas, una creatinina sérica elevada, el número de glomérulos con

proliferación endo y extracapilar, el grado de fibrosis intersticial, así como la presencia de esclerosis glomerular global y segmentaria, se asociaron con deterioro de la función renal a un año de seguimiento, lo cual ha sido reportado en otros estudios que han analizado la sobrevida renal en pacientes con lupus, si bien la proteinuria aislada no ha sido claramente identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de falla renal.<sup>36,38</sup>

De la población total (n=100) el 10 % ameritó terapia sustitutiva de la función renal al año posterior a la biopsia basal. Al analizar a dicha población encontramos que el 90 % de los casos pertenecían al grupo sin biopsia renal seriada, lo que sugiere la importancia del seguimiento histológico en la evolución y pronóstico de los pacientes con lupus e involucro renal.

En lo que se refiere al tiempo prolongado de evolución del LES, así como al lapso de tiempo transcurrido para identificar el daño renal, los cuales fueron largos en nuestra población estudiada, otros autores, tales como *Bertsias y su grupo* han considerado que el 60% de los pacientes con lupus desarrollan nefritis clínicamente relevante a lo largo del curso de su enfermedad, pero la mayoría no son diagnosticados tempranamente, predisponiendo a la subpoblación con nefropatía lúpica a desarrollar deterioro progresivo de la función renal, y han puntualizando que el pronto reconocimiento y tratamiento de la enfermedad renal en lupus se asocian con mejores resultados en la sobrevida renal.<sup>35</sup>

En nuestro estudio encontramos un mayor grado de hipocomplementemia en el grupo1, lo cual se asoció en forma significativa con el nivel sérico de creatinina, así como con la presencia de proliferación endo y extracapilar, sugiriendo lo anterior un contexto de mayor severidad. *Durahim y Ghamdi* en su serie de pacientes con nefritis lúpica encontraron niveles basales de complemento más bajos en los pacientes que tuvieron progresión a enfermedad renal crónica, así como en los que murieron.<sup>46</sup>

En nuestra subpoblación evaluada con seguimiento a un año, fue evidente una mayor ganancia de filtrado glomerular para el grupo con biopsia seriada. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la mayor intervención terapéutica realizada en dicho grupo de pacientes, lo cual permitió además, llevar un seguimiento más cercano de los pacientes. Del total de la población que presentó falla renal, encontramos que 18 casos (58.1%) no tuvieron biopsias seriadas o de seguimiento, en contraste con 13 casos (41.9%) a quienes sí se les efectuó al menos una biopsia de seguimiento. Aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a nuestro limitado tamaño muestral, sí sugiere la importancia de una biopsia renal basal temprana, así como la necesidad de llevar a cabo biopsias seriadas con el fin de permitir una intervención terapéutica oportuna y agresiva y lograr así, mejorar la sobrevida renal, considerando también que las clases histológicas III, IV y V con un alto índice de actividad, se asocian con un pobre pronóstico renal, como ha sido descrito por *Austin y cols.*<sup>47</sup>

Por otra parte, en este estudio se ha identificado una asociación significativa entre el tiempo de evolución de la nefropatía lúpica y el número de glomérulos con esclerosis global, lo que ha sido descrito por *Jacobsen y Starklint*, quienes describieron un RR de 5 para el desarrollo de enfermedad renal terminal cuando el tiempo entre las manifestaciones renales y la biopsia sobrepasa 1 año, así como un RR 4.3 para el mismo desenlace en presencia de nefropatía lúpica clase IV.<sup>41</sup> Asimismo *Esdaille y Mackenzie*, han enfatizado el beneficio del inicio temprano de inmunosupresión en pacientes con nefritis lúpica, en particular en aquellos casos con proliferación endocapilar, la cual puede condicionar esclerosis glomerular.<sup>25</sup>

Es de llamar la atención que al comparar en nuestro estudio a los pacientes que desarrollaron falla renal a 1 año contra los que no presentaron dicho evento, ciertas variables analizadas en el momento basal, tales como la creatinina sérica, la TFG, la proteinuria, el ácido úrico en suero, la albúmina sérica, el grado de fibrosis intersticial y el número de glomérulos con proliferación endocapilar, dichos parámetros mostraron valores más favorables de inicio en los pacientes con deterioro final de la función renal, lo cual pudo deberse, al menos en parte, a que dicho grupo de pacientes fueron tratados con un régimen farmacológico de inmunosupresión menos agresivo e inadecuado a lo largo del seguimiento dada la ausencia de información histológica seriada que pudiese haber permitido una mejor toma de decisiones en lo que a tratamiento farmacológico se refiere.

Aunque se han descrito en algunos estudios que el riesgo de falla renal crónica es significativamente más alto en pacientes con elevado índice de actividad, independiente de otros hallazgos importantes, *Morel-Maroger et al.*, en su estudio demostraron que las lesiones histológicas activas y crónicas, podrían no seguir un curso paralelo, lo anterior basado en biopsias seriadas en las que se observó que las lesiones activas experimentaban regresión con un tratamiento intensivo y que las lesiones escleróticas crónicas progresaban a pesar del tratamiento.<sup>48</sup>

Por otro lado, el cambio en la conducta médica en torno a modificación del régimen inmunosupresor según hallazgos histológicos ha quedado demostrado en varios estudios. Uno de ellos es un estudio de cohorte llevado a cabo por *Hsieh, Wen et al*, quienes describieron que la realización de una biopsia renal seriada, permitió intensificar el esquema de inmunosupresión en más del 50% de los pacientes,<sup>29</sup> lo que pudo ser demostrado en nuestra población sometida a biopsia renal seriada, ya que el 78.9% (45/57 casos), fueron sometidos a algún cambio en su tratamiento (inmunosupresor o no inmunosupresor) motivados por el resultado de una biopsia renal de seguimiento. De igual forma,



el 80.7% (46/57) vieron modificado su régimen de inmunosupresión en función del resultado de la biopsia renal seriada. De estos el 57.9% de los casos (33/57) recibieron un tratamiento de inmunosupresión más agresivo o bien, un nuevo esquema.

Finalmente, cabe mencionar que en una publicación de *Faurschou y Halberg*, acerca de factores pronósticos en nefritis lúpica, describieron la importancia de la biopsia de control en pacientes con tratamiento inmunosupresor, destacando que en dicha población inmunosupresión fue intensificada a 1 mes de realizada la biopsia renal de seguimiento.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio en pacientes con nefropatía lúpica, se pudo comprobar que la realización de la biopsia renal de forma seriada permitió un seguimiento más estrecho de los pacientes, con la posibilidad de modificar su esquema de inmunosupresión al incrementarlo o cambiar de fármacos con mayor potencial inmunosupresor. Esto conlleva importantes repercusiones en la mejor función renal demostrada en nuestro estudio como mayor ganancia de tasa de filtrado glomerular a 1 año de seguimiento, lo que obviamente a largo plazo impacta en la mayor sobrevida renal.

La menor sobrevida renal en la población sin biopsia renal seriada, quedó en evidencia al demostrarse que el 90% de los pacientes que fueron sustituidos definitivamente de la función renal al año post biopsia pertenecían al grupo 1 (sin biopsia renal seriada) y que tan solo el 10% correspondió al grupo 2 (con biopsia renal seriada).

La importancia de la biopsia renal seriada en modificar la percepción y conducta médica en torno al tratamiento, quedó demostrada al hacer un análisis de los pacientes que no tuvieron falla renal al año, ya que estos pacientes partieron con menor función renal basal y hallazgos histológicos en biopsia basal representativas de mayor severidad, lo que permitió probablemente un esquema inmunosupresor más agresivo y un seguimiento más cercano de los pacientes que favoreció la realización de una segunda biopsia como guía terapéutica.

## **LIMITACIONES**

Durante la realización del presente estudio, no fue posible recopilar mayor información relacionada a la evolución de los pacientes sin biopsia renal seriada, debido a la irregularidad de sus estudios y a la poca información contenida en el expediente, como para realizar un análisis de sobrevida renal comparativo con el grupo de biopsia seriada. De igual forma, no contamos con información detallada relacionada a su tratamiento general recibido a lo largo de su evolución, incluida la inmunosupresión, como para hacer un análisis de la conducta médica al respecto de la decisión terapéutica basada en hallazgos de laboratorio y tomando como referencia a la biopsia basal únicamente. Se intentó realizar un análisis multivariado, pero no fue posible por el tamaño de la muestra y por la relación evento/parámetro baja. Esto podría constituir una línea de investigación a futuro en dicha población, en la cual sea posible controlar y aleatorizar a los pacientes con nefropatía lúpica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Duarte C, Couto M, Ines L, Liang MH. **Epidemiology of systemic lupus erythematosus**. 5th ed. London: Elsevier, 2011:673-96.
2. Bertias G, Gordon C, Boumpas DT: **Clinical trials in SLE: lessons learned from the past as we proceed to the future – the EULAR recommendations for the management of SLE and the use of endpoints in clinical trials**. *Lupus* 2008, 17:437-442.
3. Mak A, Mok CC, Chu WP, et al: **Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups**. *Lupus* 2007, 16:28-34.
4. Seligman VA, Lum RF, Olson JL: **Demographic differences in the outcome of SLE nephritis: a retrospective analysis**. *Am J Med* 2002,112:726-729.
5. Cameron JS: **Lupus nephritis**. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10:413-424.
6. Furness PN, Taub N: **Interobserver reproducibility and application of the INS/RPS classification of lupus nephritis-a UK-wide study**. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:1030-1035.
7. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K. **Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment**. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:435-439.
8. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM: **Highrisk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients**. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:1620-1628.
9. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. **Finding the missing heritability of complex diseases**. *Nature* 2009;461:747-53.
10. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. **Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus**. *Autoimmunity* 2006;39:63-70.

11. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, et al. **A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease.** J Exp Med 2008;205:1099-108.
12. Hochberg MC. **Updating the American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus.** Arthritis Rheum 1997; 40:1725
13. Sánchez R, Barajas Vásquez. **Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica.** Re Biomed 2004; 15:173-180.
14. Marshall Eliot. **Lupus: Mysterious disease holds its secrets tight.** Science 2002; 296:689.
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.** J Am Soc Nephrol 2004;15:241 – 50.
16. Christopher-Stine L, Siedner M. **Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria.** J Rheumatol. 2007 Feb;34(2):332-5.
17. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y. **Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures.** J Rheumatol. 2012 Jan;39(1):79-85.
18. Lu J, Tam LS, Lai FM. **Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common.** Am J Nephrol. 2011;34(3):220-5
19. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. **Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus.** J Am Soc Nephrol 1994;4:1499 – 515.
20. Brenner: **Brenner and Rector's The Kidney**, 8th ed;31:1067
21. Floege and Johnson. **Comprehensive Clinical Nephrology.** 2010;4 ed; 25:308-321
22. Slater CA, Davis RB, Schmerling RH. **Antinuclear antibody testing.** Arch Intern Med. 1996; 156:1421-1425

23. Exner T, Triplett DA, Taberner D et al. **Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of lupus anticoagulants.** *Tromb Haemost*, 1991; 65:320-322.
24. Davison, Alex M.; Cameron, J. Stewart; **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 5ta. Ed.; 2005;4:4.7
25. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T. **The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis.** *J Rheumatol.* 1994 Nov;21(11):2046-51.
26. Bevrha hahn, Maureen a. McMahon, et al. **American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis.** *Arthritis Care & Research*; June 2012;64:797–808
27. Lerma Edgar, Allen Nissenson. Et al. **CURRENT Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension**; 2009; 5-6.
28. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C., et al: **Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis.** *N Engl J Med* 2005; 353:2219.
29. Hsieh YP, Wen YK, Chen ML. **The value of early renal biopsy in systemic lupus erythematosus patients presenting with renal involvement.** *Clin Nephrol.* 2012 Jan;77(1):18-24.
30. Tsokos George C, et al. **Mechanisms of disease: Systemic Lupus Erythematosus.** *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
31. 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 Aug;33(8):1563-9
32. Alonso Jiménez Juan, et al. **Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).** 2011; 46-48.

33. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. **The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials.** *Arthritis Rheum.* 2006 Feb; 54(2):421-32.
34. Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC. **Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures.** *J Rheumatol* 1988; 15:284–288
35. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M. **Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria.** *J Rheumatol* (2002);29:693–699
36. Hill GS, Delahousse M, Nochy D. **Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages.** *Kidney Int* 2001; 59:304–316
37. Daleboudt, Ingeborg M, Natascha et al. **The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares.** *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 3712–3717
38. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S *et al.* **Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis.** *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 530–539
39. Contreras G., Pardo V., Leclercq B., et al: **Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.** *N Engl J Med* 2004; 350:971.
40. Greenberg: **Primer on Kidney Diseases.** 2009; 5th ed. 4: 24
41. Jacobsen S, Starklint H, et al. **Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine.** *Scand J Rheumatol.* 1999;28(5):288-99.
42. Shen K, Yu Y. et al. **The prognosis of biopsy-proven lupus nephritis in chinese patients: long term follow-up of 86 cases.** *Chin Med J (Engl).* 1997 Jul;110(7):502-7.

43. Gamba G, Quintanilla L et al. **Clinical course and prognostic factors in lupus nephropathy**. *Rev Invest Clin*. 2000 Jul-Aug;52(4):397-405.
44. Chu SJ, Chang DM. Et al. **Lupus nephritis: an analysis of 70 cases**. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1994 Jan;53(1):27-36.
45. Korbert SM, Schwartz MM, Evans J. **Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome**. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1):244-54
46. H Al Durahim, Ghamdi, Seraya A, et al. **Predictors of mortality and end stage renal disease in Saudi patients with lupus nephritis**. *Lupus* 2011, 20: 1329-1335.
47. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM *et al*. **Prognostic factors in lupus nephritis, contribution of renal histologic data**. *Am J Med* 1983; **75**: 382–391.
48. Morel-Maroger L, Mery J-PH, Droz D *et al*. **The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies**. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; **6**: 79–118.
49. Bajaj S, Albert L, Gladman DD *et al*. **Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus**. *J Rheumatol* 2000; 27: 2822–2826
50. Florkowski CM, Chew-Harris JSC. **Methods of Estimating GFR – Different Equations Including CKD-EPI**. *Clin Biochem Rev* 2011;32:75-79



## APENDICE 1. Clasificación de la nefritis lúpica de la International Society of Nephrology /Renal Pathology Society de 2003 (ISN/RPS)

Clase de nefritis lúpica	Serie de Toronto (%)	Literatura pediátrica <sup>a</sup> (%)
Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima <sup>b</sup>	ND	ND
Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial <sup>c</sup>	16	15-25
Clase III: Nefritis lúpica focal <sup>d</sup>	33	12-24
Clase III (A): Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal		
Clase III (A/C): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal		
Clase III (C): Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal		
Clase IV: Nefritis lúpica difusa <sup>e</sup>	48	44-64
Clase IV-S (A): Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa		
Clase IV-G (A): Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa global difusa		
Clase IV-S (A/C): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa		
Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa		
Clase IV-S (C): Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa		
Clase IV-G (C): Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante global difusa		
Clase V: Nefritis lúpica membranosa <sup>f</sup>	18	8-20
Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada <sup>g</sup>	ND	ND

ND: No disponible

**b** Glomérulos normales por microscopia óptica, pero depósitos inmunitarios mesangiales con inmunofluorescencia.

**c** Puramente hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopia óptica, con depósitos inmunitarios mesangiales. Pueden ser visibles algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no por microscopia óptica.

**d** Glomerulonefritis activa o inactiva focal, segmentaria o global intra o extracapilar que afecta a < 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.

**e** Glomerulonefritis activa o inactiva difusa, segmentaria o global intra o extracapilar que afecta a  $\geq$  50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando  $\geq$  50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias, y nefritis lúpica global difusa (IV-G) cuando  $\geq$  50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Una lesión segmentaria se define como una lesión glomerular que afecta a menos de la mitad del paquete glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en las asas pero con poca o nula proliferación glomerular.

**f** Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopia óptica y por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales; la nefritis lúpica de clase V se puede producir en combinación con las clases III o IV, en cuyo caso se diagnostican las dos; la nefritis lúpica de clase V puede mostrar una esclerosis avanzada.

**g** El 90% o más de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

## **APENDICE 2.**

### **2A. REMISIÓN COMPLETA EN NEFRITIS LUPICA PROLIFERATIVA**

- 1) Desaparición de células y restos en el sedimento urinario
- 2) Reducción de la proteinuria a  $< 0.5$  g/día
- 3) Enfermedad extra renal inactiva
- 4) Idealmente normalización de los test serológicos de lupus (componentes del complemento y anti-DNA)

### **2B. CRITERIOS DE RESPUESTA DE NEFROPATIA LUPICA <sup>36</sup> (ACR 2006)**

#### **A. Criterios de respuesta de la función renal basados en el estimado del índice de filtración glomerular (FG):**

- 1) Mejoría 25% de incremento de la FG si el nivel basal está disminuido
- 2) Sin cambio en valores estables de la FG
- 3) Deterioro: disminución del 25% de la TFG o enfermedad renal crónica terminal

#### **B. Criterios de respuesta por sedimento urinario:**

- 1) Mejoría: Cambio en el sedimento urinario activo ( $>5$  eritrocitos/campo,  $>5$  leucocitos/Campo,  $\geq 1$  cilindro) a sedimento urinario inactivo ( $<5$  eritrocitos/campo,  $<5$  leucocitos/Campo y sin cilindros celulares).
- 2) Empeoramiento: Presencia de sedimento urinario activo en un sujeto que previamente tenía sedimento urinario inactivo, excluyendo otras causas (cistitis hemorrágica, infección, cálculos renales, menstruación, hemorragia asociada a ciclofosfamida)

**2C. Opciones de drogas inmunosupresoras y guías para la administración en nefritis lúpica.<sup>37</sup>**

<b>DROGAS</b>	<b>GUIAS</b>
<b>Prednisona</b>	Iniciar con 1mg/k/d por aproximadamente 6-8 semanas; reducir aproximadamente 0.25mg/k/d sobre las siguientes 6-8 semanas; luchar por conseguir una dosis bajas a días alternos como terapia de mantenimiento; pacientes con nefritis lúpica membranosa son con frecuencia iniciada en tratamiento con dosis comparable de prednisona a días alternos.
<b>Pulso metilprednisolona</b>	Iniciar con 3 pulsos IV 1g/día; continuar con pulsos únicos mensuales por 6 meses o más en pacientes con nefritis lúpica severa (usualmente en conjunto con pulsos de ciclofosfamida)
<b>Pulso Ciclofosfamida</b>	Si TFG >30ml/min, iniciar con dosis única mensual de 0.75 g/m <sup>2</sup> ASC administrada IV sobre 1 hora; si TFG es <30ml/min, la dosis inicial es 0.5 g/m <sup>2</sup> ASC; la dosis subsecuente se ajusta a un máximo de 1g/m <sup>2</sup> ASC, de acuerdo al conteo de leucocitos (no menos de 1500/mm <sup>3</sup> ) al día 10 y 14 después del tratamiento. Todos los tratamientos con pulsos de ciclofosfamida deben incluir protección vesical por la administración de MESNA oral o IV, líquidos forzando una diuresis > 150ml/h por 24h; considerar tratamiento antiemético previo con dexametasona 10mg dosis única + Ondansetron o granisetron antes de infusión de ciclofosfamida; los regímenes en pulso usualmente continúan mensualmente por 6 meses, con conversión a terapia de mantenimiento con azatioprina, micofenolato o ciclosporina.
<b>Ciclofosfamida oral diaria</b>	Iniciar con 2mg/k/d (dosis única matinal); reducir dosis según sea necesario considerando un conteo de leucocitos >4000/mm <sup>3</sup> ; la duración de la terapia es usualmente <3 meses; después de 3 meses, considerar transición a terapia de mantenimiento con azatioprina, micofenolato o ciclosporina.
<b>Azatioprina</b>	Iniciar a 2mg/k/d como terapia de mantenimiento después de mejoría sustancial de nefritis (usualmente después de 3-6 meses de terapia de inducción)
<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	Iniciar a 0.5 g 2 veces/día, escalar dosis semanalmente hasta lograr 1g 3 veces/día de acuerdo a tolerancia gastrointestinal
<b>Ciclosporina</b>	Iniciar a 5mg/k/d, ajustar dosis de acuerdo a efectos adversos, particularmente azoemia e hipercalcemia.

## 2D. TERAPIAS EXPERIMENTALES<sup>38</sup>

<b>TERAPIAS MONOCLONALES (TARGETS)</b>	<b>INHIBIDORES DE COESTIMULACIÓN</b>	<b>TOLEROGENOS</b>
Rituximab (CD20, células B)+* j Epratuzumab (CD22, células B)+ MEDI-545 (Interferon $\alpha$ )j Belimumab (citoquina BL y S)j Tocilizumab (receptor IL-6)j Infliximab (factor necrosis tumoral)+j	Abatacept Belatacept (CD80/86)j	Abetimus (anti-DNA)j Trasplante de células madre hematopoyéticas

+ Reportes de casos; \* Series de casos; j Estudios clínicos en curso

---