



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



ORIGINAL

Biopsia renal seriada en nefropatía lúpica: ¿es necesaria?



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

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

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

Recibido el 24 de junio de 2013; aceptado el 28 de agosto de 2013

Disponible en Internet el 10 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Lupus;
Nefritis lúpica;
Biopsia renal

KEYWORDS

Lupus;
Lupus nephritis;
Renal biopsy

Resumen

Introducción y objetivos: La nefritis lúpica continúa siendo en nuestro medio la principal causa autoinmune de enfermedad renal crónica terminal que requiere sustitución de la función renal. Existe poca literatura acerca de la utilidad de la biopsia seriada en esta población. Nuestro objetivo fue evaluar la función renal de los pacientes con biopsias renales seriadas a un año de su seguimiento, comparándola con pacientes que solo tienen una biopsia basal.

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

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes con nefropatía lúpica: 57 con biopsia seriada y 43 sin biopsia seriada. La población sin biopsia seriada tuvo mayor proporción de pacientes con deterioro de la función renal (58,1 vs. 41,9%) y mayor proporción de pacientes con diálisis a un año de seguimiento en comparación al grupo con biopsia seriada (90 vs. 10%, $p=0,002$). En el grupo con biopsia seriada, el 80,7% vieron modificado su régimen de inmunosupresión en función del resultado de la biopsia renal seriada. De estos, el 57,9% de los casos 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 cambios oportunos de la inmunosupresión, lo cual puede contribuir a enlentecer la progresión del daño renal en esta población de riesgo.

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

Serial renal biopsy in lupus nephritis: Is it necessary?

Abstract

Introduction and objectives: Lupus nephritis continues to be the most common cause of renal failure of autoimmune origin that requires dialysis in our region. There is limited information

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nasser.abdel2000@yahoo.com (N.A. Polanco Flores).

available on the role of serial biopsies in lupus nephritis. Our objective was to compare the renal function of patients with lupus nephritis with a repeated renal biopsy at one year, with patients without a repeated biopsy.

Methods: A longitudinal, retrospective, observational and comparative analysis study was conducted on patients with lupus nephritis with at least one renal biopsy between January 2004 and January 2012.

Results: Of the 100 patients included with lupus nephritis, 57 of them had a repeated biopsy, and 43 had no repeated biopsy. The group without a repeated biopsy had a higher percentage of patients with declining renal function (58.1% vs. 41.9%) and a higher percentage of patients on dialysis after a one year follow up, in comparison to the group with repeated biopsies (90% vs. 10%, $P = .002$). Eighty percent of the patients with a repeated biopsy had a modification in their immunosuppressive treatment as a result of the serial biopsy. In this group, 57.9% of the patients received a more aggressive immunosuppressive treatment or a new treatment strategy.

Conclusions: Repeated renal biopsies in lupus nephritis allow an early modification of the immunosuppressive strategy, prevent progressive decline in renal function, and limit the use of dialysis in this group of patients.

© 2013 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La nefritis lúpica (NL) es una causa mayor de morbilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El consenso general es que el 60% de los pacientes lúpicos desarrollan nefritis clínicamente relevante en el curso de su enfermedad. El pronto reconocimiento y tratamiento de la enfermedad renal es importante, ya que se correlaciona con mejores resultados¹. La biopsia renal es la base para el diagnóstico de la NL. Sin embargo, debido a la extrema diversidad de los hallazgos histopatológicos, se han unificado criterios, los cuales desde 2003 han sido propuestos por *The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)*, por su alta reproducibilidad en criterios diagnósticos entre nefropatólogos². 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 el seguimiento^{3,4}. Las clases histológicas varían desde normal con microscopía óptica (clase I) hasta nefritis esclerosante avanzada (clase VI).

Los cambios en la clase histológica renal pueden no ser predichos con certeza por variables clínicas o bioquímicas⁵. En estos casos la biopsia renal se convierte en una herramienta necesaria durante el seguimiento de estos pacientes. Aunque hay indicaciones definidas para la realización de biopsia renal en lupus, es bien conocida la disociación entre los hallazgos en la histología renal y diferentes parámetros clínicos y bioquímicos⁵⁻⁷; de igual forma, es importante señalar que el retraso entre la detección del inicio de la enfermedad renal y la biopsia renal es un fuerte predictor independiente para el desarrollo subsecuente de insuficiencia renal y muerte, debido al retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora⁶. El valor de la biopsia renal temprana en pacientes con LES con involucramiento renal ha quedado demostrado al permitir una intensificación en la inmunosupresión⁷.

Una vez que el diagnóstico de involucramiento renal ha sido realizado y el tratamiento se ha iniciado, el momento de realizar una segunda biopsia renal (biopsia seriada o de seguimiento) es motivo de controversias, ya que se han utilizado datos de laboratorio, o bien únicamente los datos de la biopsia renal basal o de referencia para decidir cambios en el tratamiento, sin considerar la pobre correlación existente entre dichas variables⁸.

El objeto de nuestro estudio fue determinar si la realización de la biopsia renal seriada en una población con NL contribuye a conservar una mejor función renal y a efectuar cambios en el esquema de inmunosupresión en un seguimiento a corto plazo.

Métodos

Población en estudio

Se evaluó a una población mexicana perteneciente al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», con diagnóstico de LES con involucramiento renal documentado por biopsia, entre enero de 2004 y enero de 2012. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 15 años, con hallazgos urinarios anormales, sin importar el nivel de función renal al momento de la biopsia renal basal, que tuvieran al menos una biopsia renal y con un seguimiento mínimo posbiopsia renal de un año. Se excluyeron las mujeres embarazadas, los pacientes trasplantados, los pacientes con duda diagnóstica de LES, los pacientes con otra enfermedad reumatológica superpuesta o bien con información incompleta en el expediente clínico. Se eliminaron pacientes con pérdida al seguimiento o que por alguna razón no hubiesen recibido tratamiento inespecífico o de inmunosupresión.

Definimos una biopsia renal basal como la efectuada al momento de detección de alteraciones urinarias (proteinuria ≥ 500 mg/día, hematuria microscópica aislada o bien hematuria microscópica en combinación con cualquier grado de excreción urinaria de proteínas) y/o con deterioro de la función renal definido como un incremento progresivo en

el valor de creatinina sérica ($\geq 0,3$ mg% respecto al valor promedio de los últimos 2 meses) o bien como un valor de creatinina sérica $> 0,5$ mg% por arriba del valor considerado como normal máximo para una población adulta promedio, habiendo descartado cualquier factor condicionante de daño renal agudo de tipo pre renal, tóxico y/u obstructivo.

Se consideró como biopsia renal seriada a toda biopsia renal realizada en promedio 6 meses posteriores a la biopsia basal. Aunque la decisión para efectuar o no una biopsia renal seriada quedó a criterio del nefrólogo tratante perteneciente al servicio, las indicaciones fueron incluidas bajo una de los siguientes grupos:

- Mayor deterioro de la función renal, correspondiente a los pacientes que no experimentaron remisión clínica (23 pacientes).
- Evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor ya establecido, en los que experimentaron remisión clínica parcial (18 pacientes).
- Evaluación pronóstica en pacientes que clínicamente estaban en remisión completa (16 pacientes).

Se consideró como variable de desenlace la falla renal a un año, la cual se definió en base al cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

- Falla para recuperar al menos el 15% de la tasa de filtración glomerular calculada, respecto al valor basal a un año de seguimiento, lo cual permite mantener al paciente libre de diálisis⁹.
- Cualquier descenso de la tasa de filtración glomerular calculada, respecto al valor basal a un año de seguimiento, lo cual traduce deterioro y progresión hacia enfermedad renal crónica¹⁰.
- Requerir sustitución de la función renal con cualquier modalidad dialítica a un año posbiopsia renal basal, reflejo de completo daño glomerular y la ausencia de parénquima renal viable¹⁰.

La tasa de filtración glomerular se calculó en base a la fórmula de Cockcroft-Gault.

Recogida de información

De cada paciente se registró la edad, el peso, el índice de masa corporal (IMC), el tiempo de evolución de lupus y de las manifestaciones urinarias, la presencia de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus, el tipo de manifestaciones extrarrenales, el tratamiento previo a la biopsia renal (inmunosupresor/no inmunosupresor), el tipo de inmunosupresión empleada, así como parámetros bioquímicos (creatinina sérica, nitrógeno de urea sérico, proteinuria 24h, colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, complemento C3, C4, CH50 y título de anticuerpos antinucleares). Desde el punto de vista histológico se registraron los siguientes datos de la biopsia renal: número total de glomérulos, tipo de nefropatía lúpica en base a la clasificación ISN/RPS, número de glomérulos con esclerosis global y con esclerosis segmentaria, grado de fibrosis intersticial, presencia de expansión mesangial, proliferación endo/extracapilar, así como patrón de inmunofluorescencia.

Todas las biopsias renales fueron efectuadas con el paciente en decúbito prono, con anestesia local, bajo guía ultrasonográfica y empleando un dispositivo automatizado tipo Magnum Bard. El espécimen de biopsia fue revisado en fresco a un aumento de $10\times$ para confirmar la presencia de glomérulos. Posteriormente se llevó a cabo el estudio de microscopia de luz y de inmunofluorescencia empleando tinciones e inmunorreagentes convencionales. Todo el material fue revisado por un mismo nefropatólogo cegado a datos clínicos y bioquímicos y clasificados de acuerdo con la escala ISN/RPS 2003.

Análisis estadístico

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

Resultados

En el período de tiempo antes mencionado, que abarcó 8 años, se identificaron 100 pacientes con diagnóstico de LES e involucramiento renal. Dicha población de estudio total se dividió en 2 grupos: el grupo 1 incluyó 43 pacientes sin biopsia seriada y el grupo 2 incluyó 57 casos con biopsia seriada.

De la población total, 15 correspondieron al sexo masculino (15%), de los cuales el 5% pertenecían al grupo 1 y el 10% al grupo 2. Para el sexo femenino en la población total hubo 85 pacientes (85%), encontrándose el 38% en el grupo 1 y el 47% en el grupo 2 (tabla 1). La edad promedio para la población total fue de $33 \pm 11,39$ años (rango 16-71), siendo para el grupo 1 de $34,5 \pm 12,8$ años y para el grupo 2 de $32,4 \pm 10,2$ años ($p = \text{NS}$).

El promedio del tiempo de evolución a partir del diagnóstico de LES hasta el desarrollo de manifestaciones urinarias anormales fue significativamente diferente entre grupos, siendo mayor en el grupo 1 (54 ± 65 vs. $30,1 \pm 43$ meses, grupo 1 y 2 respectivamente). El tiempo de evolución de la nefropatía lúpica (tiempo transcurrido entre la detección de alteraciones urinarias hasta la realización de la biopsia renal basal) no fue significativamente diferente entre grupos.

El 92% de todos los pacientes presentaban manifestaciones extrarrenales al momento del diagnóstico (grupo 1 con 39% y grupo 2 con 53%, $p = \text{NS}$).

No hubo diferencia significativa entre grupos en la proporción de pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus.

En lo que respecta a las variables bioquímicas basales, no se identificó una diferencia significativa entre grupos en la creatinina sérica ($1,97 \pm 1,9$ vs. $1,88 \pm 2,2$ mg/dl, grupo 1 y 2 respectivamente), ni en el resto de los parámetros bioquímicos analizados, excepto en los valores de la fracción C3 del

Tabla 1 Características basales de la población total en estudio

Características clínicas	Población total (n = 100)	Grupo 1 (n = 43)	Grupo 2 (n = 57)	p
Edad (años)	33 ± 11,4	34,5 ± 12,8	32,4 ± 10,2	0,389
Género M/F (n/%)	15 (15)/85 (85)	5 (5)/38 (38)	10 (10)/47 (47)	0,735
Índice de masa corporal (kg/m ²)	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	0,037
Tiempo nefropatía (meses)	13,1 ± 28,1	11,5 ± 15,6	14,2 ± 34,7	0,607
Actividad extrarrenal (n/%)	92 (92)	39 (39)	53 (53)	0,677
Creatinina sérica (mg/dl)	1,92 ± 2,1	1,97 ± 1,9	1,88 ± 2,2	0,837
BUN (mg/dl)	38,5 ± 40,9	41,8 ± 38,9	29,7 ± 23,9	0,078
TFG (ml/min/m ²)	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	0,048
Complemento C4 (mg/dl)	10,9 ± 6,3	12,3 ± 6,6	9,8 ± 5,9	0,058
Complemento CH50 (U/ml)	71,5 ± 76,2	80 ± 90,4	64,9 ± 62,9	0,353
ANA (título)	1.620 ± 1.501	1.764 ± 1.665	1.475 ± 1.336	0,428
Albúmina sérica (mg/dl)	2,9 ± 0,9	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,8	0,156

ANA: anticuerpos antinucleares; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; Grupo 1: grupo con biopsia basal únicamente; Grupo 2: grupo con biopsia seriada; LES: lupus eritematoso sistémico; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Valores expresados como media ± DE o proporción, según corresponda.

complemento, los cuales fueron significativamente menores en el grupo 2 ($64,2 \pm 30,7$ vs. $52,6 \pm 25,9$ mg/dl, grupo 1 y 2 respectivamente).

La proporción de pacientes con microhematuria al momento basal (antes de llevar a cabo la biopsia renal) no fue significativamente diferente entre grupos (37 vs. 46% grupo 1 y 2 respectivamente). La proteinuria basal fue en promedio de $3 \pm 2,9$ g/24h para el grupo 1 y de $3,3 \pm 2,7$ g/24h para el grupo 2 ($p = NS$).

En cuanto a los hallazgos histológicos basales (tabla 2), al revisar y clasificarla según la ISN/RPS se encontró que el 79% de los pacientes biopsiados presentaban nefropatías de tipo proliferativo (NL clase III, IV, III+V, IV+V) y el 19% nefropatías no proliferativas (NL clase II y V); el promedio de número de glomérulos por biopsia renal fue de $18,9 \pm 8,9$ por campo de bajo poder microscópico (lpf), número de glomérulos con esclerosis global en promedio de $2,4 \pm 4,4$ por campo de alto poder microscópico (hpf), número de glomérulos con esclerosis segmentaria en promedio de $1 \pm 2,7 \times$ hpf, número de glomérulos con proliferación endocapilar $7,7 \pm 8,4 \times$ hpf, número de glomérulos con proliferación extracapilar de $3,6 \pm 6,8 \times$ hpf y fibrosis intersticial de $21,4 \pm 9,8\%$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos 1 y 2. En el 100% de las biopsias se detectó depósito granular en inmunofluorescencia, con un patrón en «casa llena» o «full house» en el 94% de los pacientes.

Todos los pacientes recibieron tratamiento, con un tiempo promedio de $11,2 \pm 7,7$ meses. Los esquemas terapéuticos variaron, pero el 94% de los pacientes recibieron corticosteroides, el 56% corticosteroides más ciclofosfamida, el 16% esquema de inducción doble basado en corticosteroides más micofenolato de mofetilo, el 11% esquema de inducción triple basado en corticosteroides más ciclofosfamida más micofenolato, el 6% corticosteroides más azatioprina, el 6% monoterapia con bloqueadores del sistema renina angiotensina y aldosterona, el 5% monoterapia con

corticosteroides. La dosis usada de ciclofosfamida administrada fue de $0,75$ g/m² superficie corporal (SC) intravenosa mensual, metilprednisolona 1 g/día en 3 dosis seguido de prednisona a 1 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas y luego en descenso progresivo, micofenolato de mofetilo hasta 3 g/día según tolerancia gastrointestinal y azatioprina 2 mg/kg/día.

Luego de realizada la biopsia basal, si bien todos los individuos recibieron una intervención terapéutica, solamente al 57% se les realizó una biopsia de seguimiento, cuyos motivos para realizarla fueron 3: mayor deterioro de la función renal, persistencia de hematuria y/o proteinuria bajo la forma de remisión parcial y evaluación pronóstica en pacientes con remisión clínica completa. Al revisar los hallazgos histológicos en la segunda biopsia (tabla 3) todas presentaban cambios postratamiento. Sin embargo, se encontró predominancia proliferativa en el 75% de todos los pacientes (43/57), incluso en el 81,2% (13/16) de los que clínicamente estaban en remisión completa y el 77,8% (14/18) de los que estaban en remisión parcial.

El número total de glomérulos en la biopsia número 2 fue en promedio $16 \pm 10 \times$ lpf, con un número promedio de glomérulos esclerosados globalmente de $2,6 \pm 3,1 \times$ hpf, el número promedio de glomérulos con esclerosis segmentaria de $1,5 \pm 2,5 \times$ hpf. El número promedio de glomérulos con proliferación endocapilar y extracapilar fue de $5,1 \pm 10,8$ y $2,2 \pm 4,3 \times$ hpf. Se encontró expansión mesangial en el 58%, fibrosis intersticial (mayor del 15%) en el 88% de las muestras y lesión vascular moderada a severa en el 51%.

Para el momento de la biopsia de seguimiento o biopsia número 2, de los 57 pacientes pertenecientes al grupo 2, la creatinina promedio fue de $1,95 \pm 2,52$ mg/dl, lo que le confiere una tasa de filtrado glomerular (TFG) promedio de $69,7 \pm 40,54$ ml/min/m² y una proteinuria de $2,72 \pm 3,38$ g/g.

En lo que se refiere al seguimiento, se obtuvieron valores de función renal exactamente un año después de la biopsia basal en ambos grupos. Sin embargo, dichos parámetros

Tabla 2 Hallazgos histológicos basales en la población general

Hallazgos de biopsia renal (ISN/RPS)	Población total (n = 100)	Grupo 1 (n = 43)	Grupo 2 (n = 57)	p
Clasificación ISN/RPS				
NL II (%)	3	1	2	NS
NL III (%)	9	5	4	NS
NL III + V (%)	19	7	12	NS
NL IV (%)	38	17	21	NS
NL IV + V (%)	13	6	7	NS
NL V (%)	16	7	9	NS
NL VI (%)	1	1	0	NS
Otra ^a (%)	1	1	0	NS
Hallazgos				
Número de glomérulos (lpf)	18,9 ± 8,9	19,4 ± 9,3	18,2 ± 8,6	NS
Esclerosis global (hpf)	2,4 ± 4,4	2,9 ± 5,7	1,9 ± 3	NS
Esclerosis segmentaria (hpf)	1 ± 2,7	1,4 ± 2,8	0,7 ± 2,6	NS
Proliferación endocapilar (hpf)	7,7 ± 8,4	8,6 ± 9,5	6,9 ± 7,4	NS
Proliferación extracapilar (hpf)	3,6 ± 6,8	2,9 ± 5,5	4,1 ± 7,6	NS
Fibrosis intersticial (%)	21,4	21,9	20,9	NS
Expansión mesangial (%)	50	23	27	NS
Lesión vascular leve/moderada/severa (%)	33/28/12	13/16/8	20/12/4	NS
Microangiopatía trombótica (%)	9	5	4	NS
Necrosis fibrinoide (%)	6	4	2	NS
Patrón de inmunofluorescencia en casa llena (%)	94	44	50	NS

hpf: campo de alto poder (40×); lpf: campo de bajo poder (10×).

Valores expresados como media ± DE o proporción, según corresponda.

^a Nefropatía por C1q.**Tabla 3** Hallazgos clínicos e histológicos en la segunda biopsia renal

Tipo de NL según ISN/RPS	n	Deterioro de función renal (NR)	Respuesta al tratamiento (RP)	Evaluación pronóstica (RC)
II	3	3	0	0
III	4	1	1	2
III + V	12	8	2	2
IV	20	6	6	8
IV + V	7	1	5	1
V	9	2	4	3
VI	2	2	0	0
Total	57	23	18	16
Creatinina (mg/dl)	1,95 ± 2,52	2,43 ± 3,4	2,1 ± 2,2	1,12 ± 0,51
NUS (mg/dl)	30,8 ± 25,9	33 ± 25	37,4 ± 33	20,3 ± 13,6
Proteinuria (g/g)	2,72 ± 3,3	5,94 ± 4,3	1,82 ± 1,19	0,34 ± 0,22
TFG (ml/min/sc)	69,7 ± 40,5	68 ± 43,2	70,5 ± 47,9	71,4 ± 27,9

NUS: nitrógeno ureico sanguíneo; Remisión según reducción en proteinuria: remisión completa (RC), proteinuria < 0,5 g/g; remisión parcial (RP), reducción en proteinuria > 50% de la basal; no remisión (NR), reducción de proteinuria < 1 g/g con respecto a basal o incremento; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Valores expresados como media ± DE o proporción, según corresponda.

Tabla 4 Falla renal a un año en población según grupo sin y con biopsia seriada

Variable desenlace	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 27)	p
Falla renal, n (%)	18 (30,5)	13 (22,1)	NS
Sin falla renal, n (%)	14 (23,7)	14 (23,7)	

Grupo 1: sin biopsia seriada. Grupo 2: con biopsia seriada.

Tabla 5 Variables clínicas basales en pacientes sin y con desarrollo de falla renal

Variables basales	Sin falla renal (n=28)	Con falla renal (n=31)	p
Género F/M (n/%)	25 (25)/3 (3)	27 (27)/4 (4)	0,795
Hematuria (sí/no)	26/2	24/7	0,100
Tiempo evolución LES (meses)	47,5 ± 70	52,2 ± 59	0,780
Tiempo evolución NL (meses)	7,7 ± 11,5	19,8 ± 34,8	0,077
Creatinina sérica (mg/dl)	2,61 ± 2,28	0,98 ± 0,54	0,001
TFG (ml/min/m ²)	45,8 ± 34,8	88,2 ± 41,7	< 0,001
Proteinuria (g/24h)	4,66 ± 3,92	2,77 ± 2,52	0,036
Ácido úrico (mg/dl)	7,8 ± 2,4	6,3 ± 1,9	0,010
Albumina sérica (g/dl)	2,7 ± 0,8	3,2 ± 0,8	0,021

F: femenino, M: masculino; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Valores expresados como media ± DE o proporción, según corresponda.

estuvieron disponibles únicamente en 59 pacientes, de los cuales 32 pertenecían al grupo 1 y 27 al grupo 2 (tabla 4). Se calculó nuevamente la TFG (Cockcroft-Gault) a un año, así como su cambio absoluto (ml/min) respecto al valor basal. El grupo 2 tuvo una ganancia significativamente mayor en la TFG a un año de seguimiento ($3,9 \pm 28$ vs. 7 ± 41 ml/min/m² SC, grupo 1 y 2 respectivamente).

Tomando en cuenta a los pacientes con valores de función renal a un año de seguimiento y analizando de acuerdo con nuestra variable de desenlace antes definida (falla renal), encontramos que 31 de los 59 casos de la población total seguida a un año cumplían dicho criterio, de los cuales 18 pertenecían al grupo 1 y 13 al grupo 2.

Los 59 casos con seguimiento a un año fueron divididos de acuerdo con la presencia o ausencia de falla renal, con el fin de comparar sus parámetros basales, encontrando que el grupo de pacientes que no desarrolló falla renal (n=28) tuvo un valor de creatinina sérica basal significativamente mayor en comparación con el grupo con falla renal ($2,61 \pm 2,28$ vs. $0,98 \pm 0,54$ mg/dl, grupo sin y grupo con falla renal, respectivamente) (tabla 5). Asimismo, la TFG basal fue significativamente menor en el grupo sin falla renal ($45,8 \pm 34,8$ vs. $88,2 \pm 41,7$ ml/min/1,73 m² SC, grupo sin y con falla renal respectivamente), la excreción urinaria de proteínas basal fue significativamente mayor en el grupo sin falla renal ($4,66 \pm 3,92$ vs. $2,77 \pm 2,52$ g/día, grupo sin y grupo con falla renal respectivamente) y la albúmina sérica

basal se encontró significativamente menor en el grupo sin falla renal ($2,7 \pm 0,8$ vs. $3,2 \pm 0,8$ g/dl, grupo sin y grupo con falla renal respectivamente).

Al analizar diferentes variables basales en la subpoblación de pacientes que presentó falla renal (n=31) de acuerdo con el grupo original de pertenencia (sin y con biopsia seriada) (tabla 6), encontramos una tendencia a un menor número de pacientes con falla renal en el grupo 2 (con biopsia seriada). El tiempo de evolución de nefropatía lúpica fue significativamente mayor en el grupo 2 ($18,8 \pm 20,1$ vs. $21,2 \pm 49,6$, grupo 1 y 2 respectivamente), la proteinuria basal fue significativamente mayor en el grupo 2 ($1,99 \pm 1,7$ vs. $3,88 \pm 3,1$ g/día, grupo 1 y 2 respectivamente) y el nivel de la fracción C3 del complemento basal fue significativamente menor en el grupo 2 ($79,1 \pm 38,7$ vs. $51,6 \pm 21,8$ mg/dl, grupo 1 y 2 respectivamente). Desde el punto de vista de las variables histológicas, el grupo 2 mostró un número significativamente menor de glomérulos con esclerosis global y segmentaria, así como un número significativamente mayor de glomérulos con proliferación extracapilar. Finalmente, el grado de fibrosis intersticial no fue significativamente diferente entre grupos, si bien la tendencia fue hacia un menor grado de la misma en el grupo 2.

Retomando a la población total (n=100), el 10% se encontraba con terapia sustitutiva de la función renal a 12 meses posbiopsia renal basal. Al analizar dicha cifra por grupos, el

Tabla 6 Variables basales en pacientes con falla renal según grupo sin y con biopsia seriada

Variable	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=13)	p
Tiempo de evolución NL (meses)	18,8 ± 20,1	21,2 ± 49,6	0,010
Proteinuria basal (g/24h)	1,99 ± 1,7	3,88 ± 3,1	0,045
Nivel de complemento C3 (mg/dl)	79,1 ± 38,7	51,6 ± 21,8	0,018
Nivel de complemento C4 (mg/dl)	14,1 ± 7,5	9,7 ± 6,6	0,087
Número de glomérulos esclerosis global (hpf)	2 ± 2,7	1,5 ± 2,9	0,036
Número de glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	1,2 ± 2,7	0,6 ± 1,5	< 0,001
Número de glomérulos proliferación extracapilar (hpf)	2,8 ± 5,6	3,7 ± 6,7	0,004
Número de glomérulos proliferación endocapilar (hpf)	6,7 ± 10,6	7,5 ± 6,8	0,841
Fibrosis intersticial (%)	20 ± 10,9	17 ± 8,3	0,418

Grupo 1: grupo con biopsia basal únicamente. Grupo 2: grupo con biopsia seriada o subsecuente; hpf: campo de alto poder (40×); NL: nefropatía lúpica.

Valores expresados como media ± DE o proporción, según corresponda.

9% correspondía al grupo sin biopsia renal seriada y el 1% al grupo con biopsia renal seriada ($p = 0,002$).

Al realizar un análisis para tratar de identificar variables predictoras del requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, encontramos que desde el punto de vista del análisis univariado, únicamente el grado de fibrosis intersticial (OR: 5,23; IC 95%: 1,05-26,02; $p < 0,05$) y el número de glomérulos con esclerosis segmentaria (OR: 8,88; IC 95%: 2,20-35,85; $p < 0,05$) resultaron predictores significativos. El abordaje multivariado no fue viable dado el limitado tamaño de muestra, así como por una relación evento/parámetro baja.

Finalmente, en lo que respecta al tratamiento de la población estudiada, se encontró que la realización de una biopsia renal subsecuente permitió hacer un cambio en el tratamiento en el 81% de los casos, representando dicho cambio un descenso o aumento en la intensidad del tratamiento de inmunosupresión previamente establecido. Se redujo la intensidad de la inmunosupresión en el 24% (con suspensión de ciclofosfamida y descenso de dosis de otros fármacos a régimen de mantenimiento), con un aumento en la intensidad del tratamiento de inmunosupresión previamente establecido, o bien un cambio total de esquema de tratamiento a uno más intensivo en el 57% de los casos (adicionando un tercer o cuarto fármaco como tacrolimus, ciclosporina o micofenolato a dosis de inducción, según el caso).

En cuanto a los pacientes a los que no se les realizó biopsia subsecuente, por motivos ajenos a la voluntad médica, cumplieron su esquema de inducción al menos 6 meses y luego pasaron a fase de mantenimiento. En algunos se prolongó la fase de inducción por mayor tiempo y se realizaron cambios en sus esquemas basados únicamente en datos de laboratorios cuando estaban disponibles, ya que muchos de ellos asistían de forma irregular a sus consultas de seguimiento.

Discusión

Este estudio ha tratado de evaluar la importancia de realizar biopsias renales seriadas en una población con nefropatía lúpica, así como el papel pronóstico de diferentes variables en el momento del diagnóstico del involucramiento renal.

Destaca el largo tiempo de evolución del LES, así como el tiempo de evolución del involucramiento renal en la población general; este último fue mayor en el grupo de pacientes con biopsias seriadas. Si tomamos en cuenta lo descrito en la literatura, acerca de que el 90% de los pacientes con LES e involucramiento renal comienzan con datos incipientes de nefropatía al año a partir del diagnóstico de la enfermedad, es posible que, al momento de ser detectadas alteraciones urinarias, el tiempo de evolución de las mismas sea mayor. Por otra parte, es bien conocido el hecho de que algunos pacientes con lupus e importantes cambios proliferativos renales pueden tener escasas manifestaciones clínicas, por lo que decidir no biopsiar a pacientes con proteinuria de bajo grado, por citar un ejemplo, podría representar mayor riesgo de deterioro de la función renal^{5,6,11}.

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, algunos autores han descrito un riesgo relativo de 5 para el desarrollo de enfermedad renal terminal cuando el tiempo entre las manifestaciones renales y la biopsia sobrepasan un año¹². En concordancia con la detección temprana, se ha enfatizado sobre el beneficio del inicio temprano de la inmunosupresión en pacientes con NL, en particular en los casos con proliferación endocapilar, la cual puede condicionar esclerosis glomerular en su evolución natural¹³.

Dentro de las diferentes variables basales analizadas encontramos que, en los pacientes que desarrollaron falla renal, las 2 variables asociadas en forma significativa a deterioro de la función renal fueron la fibrosis intersticial y el número de glomérulos con esclerosis segmentaria, de acuerdo con el análisis univariado, en concordancia con lo publicado por otros autores¹⁴. De destacar además es el hecho de que el subgrupo de pacientes que no cumplieron con la definición de falla renal mostraban en el momento de la biopsia basal mayor deterioro de la función renal, una excreción urinaria de proteínas más alta, así como menores niveles de complemento y un mayor número de glomérulos con proliferación extracapilar, sugiriendo un mayor grado de actividad de la enfermedad en dichos pacientes. Lo anterior motivó el haber efectuado al menos una biopsia renal de seguimiento, así como una mayor frecuencia de cambios en los esquemas de tratamiento, lo cual parece haber contribuido a una mejor conservación de la función renal al final del seguimiento, a juzgar por la mayor ganancia de filtración glomerular en el grupo sometido a biopsia seriada. Al respecto, Gunnarsson et al.¹⁵ demostraron que 6 de 18 pacientes estudiados con nefritis proliferativa continuaban teniendo una NL clase III o IV después de la terapia de inducción, sin existir manifestaciones clínicas que lo sugirieran. Por otro lado, Hill et al.¹⁶ demostraron en su estudio que una segunda biopsia renal en adultos con NL puede identificar a 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.

Aunque se ha descrito en algunos estudios que el riesgo de enfermedad renal crónica es significativamente más alto en pacientes con un elevado índice de actividad, independientemente de otros hallazgos, se ha demostrado que las lesiones histológicas activas y crónicas podrían no seguir un curso paralelo, y ello basado en biopsias renales 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 tratamiento¹⁷.

Por otra parte, el hecho de que la mayor parte de pacientes que requirieron terapia sustitutiva de la función renal al final del seguimiento pertenecieran al grupo 1 sugiere la importancia del seguimiento histológico en la evolución y en el pronóstico de los pacientes con lupus e involucramiento renal, sobre todo tomando en cuenta que el grupo de pacientes con falla renal, tenían de forma basal una mejor función renal y menor actividad lúpica renal, lo que puede conducir a la falsa sensación de seguridad referente a su mejor evolución, sin requerir mayor intervención y seguimiento por parte del nefrólogo que permita realizar cambios o adecuar su régimen inmunosupresor basado en la histología. Algunos autores han analizado con anterioridad

la utilidad de las biopsias renales seriadas en esta población, concluyendo que se trata de una herramienta útil para establecer el pronóstico de los pacientes con NL, ya que permiten realizar ajustes terapéuticos oportunos que impactan favorablemente en la sobrevida renal¹⁸.

Por otro lado, el cambio en la conducta médica en torno a la 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 et al.¹⁹, quienes describieron que la realización de una biopsia renal seriada permitió intensificar el esquema de inmunosupresión en más del 50% de los pacientes, lo que pudo también ser demostrado en nuestra serie, ya que como ha sido previamente mencionado, el 81% de la población sometida a biopsia renal seriada tuvo algún cambio en su esquema de inmunosupresión; de estos, el 57,9% de los casos recibieron un tratamiento de inmunosupresión más agresivo, o bien un nuevo esquema. Otros autores también han reportado la asociación entre biopsia renal seriada y sobrevida renal al permitirles en su serie de pacientes una intensificación en la inmunosupresión²⁰.

Por tanto, consideramos que la utilidad de la biopsia renal seriada en pacientes con nefropatía lúpica radica en permitir cambios oportunos de la inmunosupresión adecuados a su histología, lo cual podría limitar el rápido deterioro de su función renal y progresión a enfermedad renal crónica terminal a corto plazo o minimizar la exposición tóxica a altas dosis de inmunosupresores innecesariamente. De igual forma, consideramos que el mejor parámetro de monitorización para la NL en su seguimiento es el control histológico, tomando en cuenta que muchos pacientes con cambios proliferativos en el parénquima renal no generan hallazgos urinarios anormales.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Bibliografía

- Bertsias 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 end-points in clinical trials. *Lupus*. 2008;17:437–42.
- 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;30:1030–5.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:435–9.
- Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica: valor de la biopsia. *Nefrología*. 2005;25:608–11.
- Appel GB, Jaine D. Lupus nephritis. En: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editores. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 308–21.
- Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007;34:332–5.
- Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: An analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012;39:79–85.
- Lu J, Tam LS, Lai FM, Kwan BC, Choi PC, Li EK, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: A change in histological pattern is common. *Am J Nephrol*. 2011;34:220–5.
- Rayner HC, Imai E. Approach to renal replacement therapy. En: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editores. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 1019–30.
- Bello A, Kavar B, el Kossi M, el Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. En: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editores. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 907–18.
- Maarten W, Glenn M, Philip A, Karl S, Alan S, Barry MB. Secondary glomerular disease. En: Gerald B, Appel, Jai Radhakrishnan, Vivette D, d'Agati, editores. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1193–202.
- Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, et al. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:288–99.
- Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994;21:2046–51.
- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*. 1984;25:689–95.
- Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, Forslid J, van Vollenhoven R, Lundberg I, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol*. 2002;29:693–9.
- Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int*. 2001;59:304–16.
- Morel-Maroger L, Mery J-PH, Droz D, Godin M, Verroust P, Kourilsky O, et al. The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1976;6:79–118.
- Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:530–9.
- Hsieh YP, Wen YK, Chen ML. The value of early renal biopsy in systemic lupus erythematosus patients presenting with renal involvement. *Clin Nephrol*. 2012;77:18–24.
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: Diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33:1563–9.