

**Artículo Original**

## UTILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL SERIADA EN NEFROPATÍA LÚPICA *USE OF SERIAL RENAL BIOPSIES IN LUPUS NEPHRITIS.*

Nasser Abdel Polanco Flores<sup>1</sup>, María Virgilia Soto Abraham<sup>2</sup>, Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México D.F.

<sup>2</sup> Servicio de Patología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México D.F.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (1) Pag. 16-24

### RESUMEN

**Introducción:** 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 1 año de su seguimiento, comparándola con pacientes que sólo 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 del 2004 y enero del 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 1 año de seguimiento en comparación al grupo con biopsia seriada (9% vs. 1%, 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.

**Palabras clave:** lupus, nefritis lúpica, biopsia renal, biopsia renal seriada

### ABSTRACT

**Introduction:** In our working environment, lupus nephritis remains the leading autoimmune cause of terminal chronic kidney disease requiring renal function replacement. There is little literature on the use of a serial biopsy in this population. Our objective was to assess the renal function of patients with serial renal biopsies at 1 year of follow-up, compared with patients who had only one baseline biopsy. **Methods:** An observational, comparative, longitudinal and retrospective study in patients with lupus nephritis who underwent at least one renal biopsy between January 2004 and January 2012. **Results:** 100 patients with lupus nephritis were included: 57 with serial biopsy and 43 without serial biopsy. The population without a serial biopsy had a greater proportion of patients with impaired renal function (58.1% vs. 41.9%) and a higher proportion of dialysis patients at 1 year follow-up compared to the serial biopsy group (9% vs. 1%, p=0.002). In the serial biopsy group, the immunosuppressive regime was modified in 80.7% depending on the outcome of the renal biopsy serial. Of these, 57.9% of patients received either a more aggressive immunosuppressive treatment or a new scheme. **Conclusions:** the usefulness of a serial renal biopsy in patients with lupus nephritis lies in allowing for timely changes in immunosuppression, which may help to slow

the progression of kidney damage in this risk population.

**Key words:** lupus, lupus nephritis, renal biopsy, serial renal biopsy.

## INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es una causa mayor de morbi mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El consenso general es que 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 resultados<sup>(1)</sup>. 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 ha propuesto The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), por su alta reproducibilidad en criterios diagnósticos entre nefropatólogos<sup>(3)</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 el seguimiento<sup>(3-4)</sup>. Las clases histológicas varían desde normal con microscopía óptica (clase I) hasta nefritis esclerosante avanzada (clase VI). 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 bioquímicos<sup>(4-5-6-7)</sup>. De igual forma, los cambios en la clase histológica renal pueden no ser predichos por variables clínicas o bioquímicas<sup>(8)</sup>. En estos casos la biopsia renal se convierte en una herramienta necesaria durante el seguimiento de estos pacientes. 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 inmunosupresora<sup>(9)</sup>. El valor de la biopsia renal temprana en pacientes con LES con involu-

cro renal, ha quedado demostrado al permitir una intensificación en la inmunosupresión<sup>(10)</sup>.

Una vez que el diagnóstico de involucro 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 variables<sup>(11)</sup>. Al respecto, Gunnarsson, demostró 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<sup>(12)</sup>. Por otro lado, Hill, demostró 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<sup>(13)</sup>. Moroni y Pasquali, analizando la utilidad de las biopsias renales seriadas en esta población, concluyen que se trata de una herramienta útil para establecer el pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica, ya que permite realizar ajustes terapéuticos oportunos, que impactan favorablemente en la sobrevida renal<sup>(14)</sup>. El objeto de nuestro estudio fue determinar si la realización de la 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 en un seguimiento a corto plazo.

## MATERIALES Y 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 Lupus Eritematoso Sistémico con involucro renal documentado por biopsia, entre enero del 2004 y enero del 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 post biopsia renal de 1 año. Se excluyeron a mujeres embarazadas, pacientes trasplantados, pacientes con duda

diagnóstica de LES, pacientes con otra enfermedad reumatológica sobrepuesta, o bien con información incompleta en el expediente clínico. Se eliminaron pacientes con pérdida al seguimiento o que por alguna razón no hubiesen recibido tratamiento de inmunosupresión.

Definimos una biopsia renal basal a aquella efectuada al momento de detección de alteraciones urinarias (proteinuria  $\geq 500$  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 dos meses) o bien como un valor de creatinina sérica mayor de 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/o obstructivo.

Se consideró como variable de desenlace a la falla renal a 1 año, la cual se definió en base al cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

1. Falla para recuperar a un año de seguimiento, al menos un 15% por arriba de la tasa de filtración glomerular basal.
2. Cualquier descenso a un año de seguimiento, por debajo de la tasa de filtración glomerular basal.
3. Requerir sustitución de la función renal con cualquier modalidad dialítica a 1 año post biopsia renal basal.

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

### Recolección de información

De cada paciente se registró la edad, peso, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de lupus y de las manifestaciones urinarias, presencia de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus, tipo de manifestaciones extra renales, tratamiento previo a la biopsia renal (inmunosupresor/no inmunosupresor), tipo de inmunosupresión empleada, así como parámetros bioquímicos (creatinina sérica, nitrógeno de urea sérico, proteinuria 24 horas, 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 el patrón de inmunofluorescencia.

Se consideró como biopsia renal seriada, a toda biopsia renal realizada en promedio 6 meses posteriores a la biopsia basal, bajo una de las siguientes indicaciones: mayor deterioro de la función renal, evaluación pronóstica o bien para evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor ya establecido. La decisión para efectuar o no una biopsia renal seriada quedó a criterio del nefrólogo tratante perteneciente al servicio.

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 10x para confirmar la presencia de glomérulos. Posteriormente se llevó a cabo estudio de microscopía de luz e inmunofluorescencia empleando tinciones e inmuno reactantes 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  $\pm$  DS 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  $X^2$  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 dos 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, el cual abarcó 8 años, se identificaron 100 pacientes

con diagnóstico de LES e involucro renal. Dicha 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 ( $p=0.735$ ).

De la población total 15 correspondieron al sexo

masculino (15%), de los cuales 5 % pertenecían al grupo 1 y 10% al grupo 2. Para el sexo femenino en la población total hubo 85 pacientes (85%), encontrándose el 38% en el grupo 1 y 47% en el grupo 2.

**Tabla 1. Características basales de la población total en estudio**

Características clínicas	Población total (n=100)	Grupo 1 (n=43)	Grupo 2 (n=57)	Valor 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 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	0.037
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
Cr 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 <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	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
Título ANA (título)	1620 ± 1501	1764 ± 1665	1475 ± 1336	0.428
Albúmina sérica (mg/dl)	2.9 ± 0.9	3.1 ± 0.8	2.9 ± 0.8	0.156

*Valores expresados como media ± DS o proporción según corresponda*

La edad promedio para la población total fue de 33 ± 11.39 años (rango 16-71), siendo para el grupo 1 de 34.5 ± 12.8 años y para el grupo 2 de 32.4 ± 10.2 años ( $p=ns$ ).

El promedio del tiempo de evolución a partir del diagnóstico de LES hasta la detección de alteraciones urinarias fue significativamente diferente entre grupos, siendo mayor en el grupo 1 (54 ± 65 vs. 30.1 ± 43 meses, grupo 1 y 2 respectivamente). El tiempo de evolución de la nefropatía lúpica (tiempo transcurrido entre detección de alteraciones urinarias hasta la realización de la biopsia renal basal) no fue significativamente di-

ferente entre grupos.

El 92% de todos los pacientes presentaban manifestaciones extra renales al momento del diagnóstico (grupo 1 con 39% y grupo 2 con 53%,  $p=ns$ ). 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 (1.96 ± 1.9 vs. 1.87 ± 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 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 micro hematuria 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  $3.3 \pm 2.7$  g/24h para el grupo 2 (p=ns).

En lo que se refiere al seguimiento se obtuvieron valores de función renal aproximadamente un año después de la biopsia basal en ambos grupos, sin embargo, dichos parámetros estuvieron disponibles únicamente en 59 pacientes, de los cuales 32 pertenecían al grupo 1 y 27 al grupo 2

**Tabla 2. Desenlace a 1 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*

Se calculó nuevamente la tasa de filtrado glomerular (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.  $7 \pm 41$  ml/min/m<sup>2</sup> 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 1 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

**Tabla 3. Variables clínicas e histológicas basales en pacientes con y sin desarrollo de falla renal**

Variabes basales	Sin falla renal (n=28)	Con 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)	$47.5 \pm 70$	$52.2 \pm 59$	0.780
Tiempo evolución NL (m)	$7.7 \pm 11.5$	$19.8 \pm 34.8$	0.077
Creatinina sérica (mg/dl)	$2.61 \pm 2.28$	$0.98 \pm 0.54$	0.001
TFG (ml/min/m <sup>2</sup> )	$45.8 \pm 34.8$	$88.2 \pm 41.7$	<0.001
Proteinuria (g/24h)	$4.66 \pm 3.92$	$2.77 \pm 2.52$	0.036
Acido úrico (mg/dl)	$7.8 \pm 2.4$	$6.3 \pm 1.9$	0.010
Albúmina sérica (g/dl)	$2.7 \pm 0.8$	$3.2 \pm 0.8$	0.021
N° glomérulos esclerosis global (hpf)	$2.2 \pm 2.1$	$1.9 \pm 2.2$	0.298
N° glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	$1.4 \pm 3.8$	$1 \pm 2.2$	0.614
N° glomérulos Prolif. Endocapilar (hpf)	$10.7 \pm 7.7$	$7.1 \pm 9.1$	0.098
N° glomérulos Prolif. Extracapilar (hpf)	$3.2 \pm 4.2$	$3.2 \pm 6$	0.988

Valores expresados como media  $\pm$  DS o proporción según corresponda; hpf: Alto poder microscópico

grupo con falla renal respectivamente). 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 m<sup>2</sup>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), 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 res-

pectivamente), 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. (tabla 4)

Retomando a la población total (n=100) el 10 % se encontraba con terapia sustitutiva de la función renal a 12 meses post biopsia renal basal. Al analizar dicha cifra por grupos, el 9% correspondía al grupo sin biopsia renal seriada y el 1% al

**Tabla 4. Variables basales en pacientes con falla renal según grupo sin y con biopsia seriada**

Variable	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=13)	Valor P
Tiempo de evolución NL (m)	$18.8 \pm 20.1$	$21.2 \pm 49.6$	0.010
Proteinuria basal (g/24h)	$1.99 \pm 1.7$	$3.88 \pm 3.1$	0.045
Nivel de complemento C3 (mg/dl)	$79.1 \pm 38.7$	$51.6 \pm 21.8$	0.018
Nivel de complemento C4 (mg/dl)	$14.1 \pm 7.5$	$9.7 \pm 6.6$	0.087
Nº glomérulos esclerosis global (hpf)	$2 \pm 2.7$	$1.5 \pm 2.9$	0.036
Nº glomérulos esclerosis segmentaria (hpf)	$1.2 \pm 2.7$	$0.6 \pm 1.5$	<0.001
Nº glomérulos proliferación extracapilar (hpf)	$2.8 \pm 5.6$	$3.7 \pm 6.7$	0.004
Nº glomérulos proliferación endocapilar (hpf)	$6.7 \pm 10.6$	$7.5 \pm 6.8$	0.841
Fibrosis intersticial (%)	$20 \pm 10.9$	$17 \pm 8.3$	0.418

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

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 seriada, permitió hacer un cambio en el tratamiento en un 81% de los casos, representando dicho cambio un descenso o aumento en la intensidad del tratamiento de inmunosupresión previamente establecido o bien, un cambio total de esquema de tratamiento.

## 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 involucro renal.

Destaca el largo tiempo de evolución del LES, así como el tiempo de evolución del involucro 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 e involucro renal inician 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 para presentar deterioro de la función renal<sup>(15-5-6)</sup>. Dentro de las diferentes variables basales analizadas encontramos que en los pacientes que desarrollaron falla renal, las dos variables asociadas en forma significativa a deterioro de la función renal, fueron la fibrosis intersticial y el número de glo-

mérulos con esclerosis segmentaria, de acuerdo con el análisis univariado, en concordancia con lo publicado por otros autores<sup>(16)</sup>. 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 endocapilar, 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. Esto considerando la reversibilidad de las lesiones histológicas activas, que tienden a deteriorar la función renal. Aunque se ha descrito en algunos estudios que el riesgo de falla renal crónica es significativamente más alto en pacientes con un elevado índice de actividad, independientemente de otros hallazgos, Morel-Maroger demostró que las lesiones histológicas activas y crónicas, podrían no seguir un curso paralelo, lo anterior 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 tratamiento<sup>(17)</sup>.

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 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 Bertias 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 oportunamente, lo cual predispone a la subpoblación con nefropatía lúpica a desarrollar deterioro progresivo de la función

renal, por lo que se ha insistido en que el pronto reconocimiento y tratamiento de la enfermedad renal en lupus se asocia con mejor supervivencia<sup>(1)</sup>. Asimismo, Jacobsen y Starklint, describieron un riesgo relativo de 5 para el desarrollo de enfermedad renal terminal cuando el tiempo entre las manifestaciones renales y la biopsia sobrepasan 1 año<sup>(18)</sup>. Por su parte, Esdaile y Mackenzie, han enfatizado el beneficio del inicio temprano de la inmunosupresión en pacientes con nefritis lúpica, en particular en aquellos casos con proliferación endocapilar, la cual puede condicionar esclerosis glomerular<sup>(10)</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 y Wen 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<sup>(19)</sup>.

Faurschou y Halberg han también reportado la asociación entre biopsia renal seriada y supervivencia renal al permitirles en su serie de pacientes una intensificación en la inmunosupresión<sup>(20)</sup>.

## CONCLUSIONES

En pacientes con nefropatía lúpica, una biopsia renal seriada permite llevar a cabo cambios en el esquema del tratamiento inmunosupresor en función de parámetros histológicos, lo cual se traduce en la posibilidad de alcanzar una mejor supervivencia renal al obtener una mayor ganancia de filtrado glomerular.

**Conflictos de interés:** Ninguno declarado.

## BIBLIOGRAFÍA

1- 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, 17:437-442.

2- 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.

3- 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.

4- Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica: valor de la biopsia. *Nefrología* 2005, 25(6):608-611

5- Floege and Johnson. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2010;4 ed; 25:308-321

6- Christopher-Stine L, Siedner M. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007;34(2):332-5.

7- 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;39(1):79-85.

8- 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

9- Brenner: Brenner and Rector's *The Kidney*, 8th ed;31:1067

10- Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994;21(11):2046-51.

11- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M, Jiménez-Alonso J, Praga M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012;32(1):1-35

12- 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



- 13- 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
- 14- 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
- 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- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25(4): 689–95.
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- 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(1):18-24.
- 20- 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(8):1563-9

---

Recibido en su forma original: 15 de noviembre de 2012  
En su forma corregida: 11 de diciembre de 2013  
Aceptación final 14 de enero de 2013  
Dr. Nasser Abdel Polanco  
Servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología  
Dr. Ignacio Chávez –México D.F:  
e-mail: "nasser\_abdel2000@yahoo.com"