

Original

Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos

Celeste Fulgeri^a, J. Daniel Carpio^b y Leopoldo Ardiles^{c,*}

^a Unidad de Nefrología, Hospital Regional de Valdivia, Valdivia, Chile

^b Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

^c Unidad de Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de junio de 2017

Aceptado el 9 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Nefritis lúpica

Biopsia renal

Decisiones clínicas

R E S U M E N

Antecedentes: La presencia y patrón morfológico del compromiso renal afecta el pronóstico del lupus eritematoso sistémico, información que puede ser indispensable para tomar decisiones terapéuticas apropiadas.

Objetivo: Evaluar relación estadística entre datos clínicos e histológicos en pacientes con nefropatía lúpica biopsiada.

Métodos: Revisión de información clínica en solicitudes de biopsias renales de adultos, informadas entre 2002 y 2014, con diagnóstico clínico e histopatológico inequívoco de compromiso renal por lupus eritematoso sistémico.

Resultados: Ciento treinta y cuatro casos (86% mujeres), edad 15-59 años. Cuadro clínico: 30% alteraciones urinarias asintomáticas, 9% proteinuria nefrótica sin hipoalbuminemia, 19% síndrome nefrótico y 40% por insuficiencia renal, existiendo 2 casos sin manifestaciones clínicas renales. Las lesiones más frecuentes fueron proliferativas puras (68%). De los que tenían alteraciones urinarias asintomáticas, 35% eran clase IV, 30% clase III, 23% mixtas, 10% clase V y 2% clase II. Entre los de proteinuria nefrótica, 75% clase IV, 17% mixtas y 8% III. De los de síndrome nefrótico, 46% clase IV, 27% V, 19% mixtas y 8% clase III. Entre los de insuficiencia renal, el 67% eran IV, 22% mixtas, 7% III y 4% V. Estas proporciones no fueron estadísticamente diferentes. Aunque la peor función renal fue observada en la clase IV, casi la mitad (44%) de aquellos sin insuficiencia renal eran de esta misma clase.

Conclusión: No se demuestra una relación clínico-histológica consistente que permita predecir los patrones ni la gravedad de los hallazgos histológicos a partir del cuadro clínico en el lupus eritematoso sistémico con manifestaciones renales. Esos resultados refuerzan la importancia de la biopsia como herramienta diagnóstica fundamental en esta enfermedad.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leopoldoardiles@gmail.com (L. Ardiles).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.016>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kidney injury in systemic lupus erythematosus: lack of correlation between clinical and histological data

ABSTRACT

Keywords:

Lupus nephritis
Renal biopsy
Clinical decision-making

Background: The existence and type of renal involvement influences the prognosis of systemic lupus erythematosus and this information may be critical when it comes to taking appropriate therapeutic decisions.

Objective: To evaluate statistical correlations between clinical and histological data in patients with biopsied lupus nephropathy.

Methods: Review of clinical information in adult kidney biopsy requests reported between 2002 and 2014 with a definitive clinical and histopathological diagnosis of renal involvement in systemic lupus erythematosus.

Results: 134 cases (86% women), aged 15–59 years. Indication for renal biopsy: asymptomatic urinary abnormalities (30%), nephrotic proteinuria without hypoalbuminaemia (9%), nephrotic syndrome (19%), renal failure (40%) and two cases without clinical renal manifestations. The most common lesions were purely proliferative (68%). In patients with asymptomatic urinary abnormalities, 35% were class IV, 30% class III, 23% mixed, 10% class V and 2% class II. In subjects with nephrotic proteinuria, 75% were class IV, 17% mixed and 8% class III. In nephrotic syndrome patients, 46% were class IV, 27% class V, 19% mixed and 8% class III. In renal failure subjects, 67% were class IV, 22% mixed, 7% class III and 4% class V. These proportions were not statistically different. Although class IV showed the worst renal function, almost half (44%) of those without renal failure belonged to this class.

Conclusion: We could not demonstrate a consistent clinical-pathological relationship that predicts patterns or severity of histological findings based on the clinical profile in patients with systemic lupus erythematosus and renal manifestations. These results highlight the importance of biopsy as a key diagnostic tool in this disease.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune mutisistémica, que puede comprometer casi la totalidad de los órganos. La afectación renal se puede presentar en más de la mitad de los pacientes al primer año de su diagnóstico^{1,2}, con importante influencia en la morbimortalidad³, y el inherente riesgo de progresión a la insuficiencia renal crónica con requerimiento de diálisis y trasplante⁴⁻⁶. Es así como un 10% de los pacientes con compromiso renal del LES llegarán a la enfermedad renal crónica terminal, lo que puede alcanzar a ser un 40% a 15 años para las lesiones proliferativas difusas⁷. Por ello, resulta relevante identificar y categorizar oportunamente a los individuos que presenten compromiso renal clínico de tal modo que se pueda iniciar un tratamiento apropiado que detenga la progresión de la enfermedad⁸. Aunque algunos investigadores han sugerido que la experiencia en el manejo de la nefropatía lúpica, junto con la información clínica, son suficientes para indicar un tratamiento adecuado⁹⁻¹¹, esta posición tiene cada vez menos adherentes.

La introducción de la biopsia renal rutinaria en los años 50, los avances en las técnicas de inmunofluorescencia y microscopía electrónica en los 60, junto con el conocimiento de la inmunopatogénesis del daño glomerular, permitieron conocer los diferentes patrones histopatológicos asociados al LES¹².

La mejoría progresiva en los criterios de clasificación histopatológica recomendados por la Organización Mundial de la Salud en los años 70, revisada en varias oportunidades para llegar a la clasificación actual ISN-RPS 2003¹³, ha permitido sentar las bases para realizar estudios prospectivos terapéuticos y pronósticos¹⁴ en un esfuerzo por identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión que justifique el uso de terapias inmunosupresoras más agresivas.

Conociendo la importancia que se le da actualmente a los hallazgos histopatológicos en las decisiones terapéuticas en los pacientes con afectación renal por LES, hemos querido investigar si los patrones de presentación clínica pueden predecir en forma confiable los hallazgos que se pueden obtener de una biopsia renal.

Material y métodos

La selección de casos se realizó desde el archivo de biopsias renales existente en la Unidad de Nefrología de la Universidad Austral de Chile, Hospital Regional de Valdivia. Para ello se revisó el material informado entre los años 2002 y 2014 correspondiente a sujetos mayores de 15 años cuyo diagnóstico clínico-histopatológico correspondiera inequívocamente al compromiso renal del LES y que contara con suficiente información clínica justificando la indicación del estudio histológico y un estudio anatomopatológico

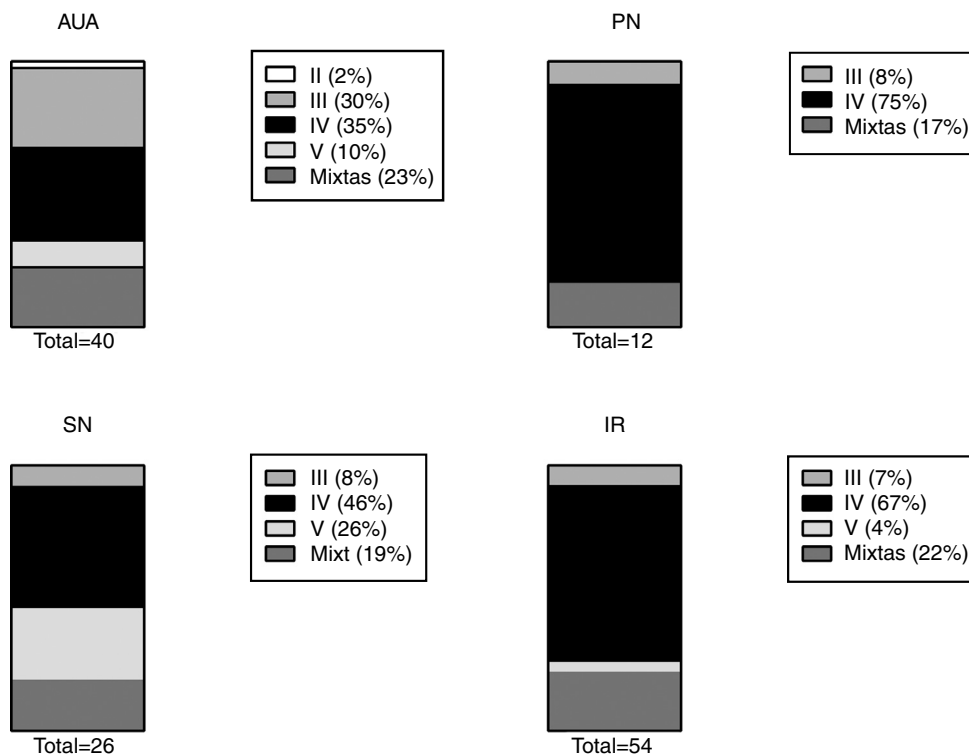


Figura 1 – Distribución de clases histológicas (clasificación ISN-RPS 2003) encontradas en la biopsia según manifestación clínica renal. Clasificación ISN-RPS 2003. Fuente: Weening et al.¹³

AUA: alteraciones urinarias asintomáticas; **IR:** insuficiencia renal; **PN:** proteinuria en rango nefrótico sin hipoalbuminemia; **SN:** síndrome nefrótico completo.

completo que incluyera microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. En el caso de las muestras obtenidas previo al uso clínico de la clasificación ISN-RPS 2003, estas fueron reanalizadas y clasificadas de acuerdo a los nuevos criterios.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Valdivia y la Dirección del Hospital Regional de Valdivia.

Definiciones

Cuadro clínico que justificó el estudio histológico

- LES sin manifestaciones renales: pacientes con diagnóstico de LES a quienes se indicó una biopsia sin tener manifestaciones clínicas de compromiso renal (hematuria, proteinuria o deterioro de la función renal).
- Alteraciones urinarias asintomáticas (AUA): pacientes con cuadro clínico-serológico compatible con LES y alteraciones como hematuria glomerular y/o proteinuria en rango no nefrótico (< 3,5 g/24 h) y con filtrado glomerular estimado (FGe) > 60 ml/min/1,73 m².
- Proteinuria en rango nefrótico sin hipoalbuminemia (PN): pacientes con cuadro clínico-serológico compatible con LES y proteinuria > 3,5 g/24 h, sin hipoalbuminemia, y con FGe > 60 ml/min/1,73 m².
- Síndrome nefrótico (SN): pacientes con cuadro clínico-serológico compatible con LES y proteinuria > 3,5 g/24 h, hipoalbuminemia < 3 g/dl y FGe > 60 ml/min/1,73 m².

- Insuficiencia renal (IR): pacientes con cuadro clínico-serológico compatible con LES y FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m² acompañada o no de otra manifestación renal. Cuando la FGe fuera entre 59-30 ml/min/1,73 m² se consideró moderada y si fuese <30 ml/min/1,73 m² como grave.

Clasificación histopatológica

Se utilizó la clasificación ISN-RPS-2003, incluyendo los criterios necesarios para considerar las lesiones mixtas (coexistencia de nefropatía membranosa y lesiones proliferativas) y los que consideran lesiones segmentarias/globales para el caso de la nefropatía tipo IV¹³. Adicionalmente, para los casos de las lesiones proliferativas III, IV o mixtas, se dispuso de la información de los índices de actividad/cronicidad del NIH publicadas por Austin et al.¹⁵.

Función renal

Para la estimación de la tasa de filtración glomerular a partir de la creatinemia, se utilizó la fórmula MDRD abreviada de cuatro variables¹⁶.

Análisis estadístico: las variables continuas fueron expresadas como promedio ± error estándar y las comparaciones entre grupos realizadas mediante el test de Kruskal-Wallis-ANOVA seguido de un T-Test no paramétrico de Mann-Whitney cuando correspondiera. La comparación de frecuencias de variables cualitativas fue realizada a través de la prueba de contingencia de Fischer. Para correlaciones se utilizó el test de Spearman. Se aceptó como significativo un valor

de $p < 0,05$. Todos los cálculos fueron realizados utilizando el programa GraphPad Prism versión 6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com.

Resultados

Se analizaron los datos clínicos e histopatológicos de 134 pacientes correspondientes a 116 mujeres y 18 hombres, todos mayores de 13 años. El promedio de edad fue de 29 años (rango 15-59), sin encontrarse diferencias estadísticas entre sexos ($27 \pm 2,9$ para hombres versus $29 \pm 0,9$ de las mujeres).

La manifestación clínica que justificó el estudio histológico tuvo la siguiente distribución: AUA (30%), PN (9%), SN (19%), IR (40%) y dos casos sin manifestaciones clínicas renales; la clasificación histológica general mostró la siguiente distribución: clase II 1%, clase III: 14%, clase IV: 53%, clase V: 10% y lesiones mixtas: 22%. De las lesiones tipo IV, 58 (82%) fueron globales (IV-G) y 13 (18%) segmentarias (IV-S). De las 29 lesiones mixtas, 11 correspondieron a las clases III+V y 18 casos a IV+V.

Relaciones clínico-histopatológicas

Cuando se analizaron las manifestaciones clínicas que motivaron el estudio histológico y se cotejaron con los resultados de este (fig. 1), se encontró que de los 40 casos biopsiados por AUA, 14 correspondieron a clase IV, 12 a clase III, 9 a lesiones mixtas, 4 a clase V y 1 a clase II. De los 12 con PN, 9 correspondieron a clase IV, 2 a lesiones mixtas y 1 a clase III.

Entre los 26 con SN, 12 fueron de clase IV, 7 clase V, 5 lesiones mixtas y 2 de clase III.

En los 54 casos con insuficiencia renal, la lesión más frecuentemente encontrada fue la clase IV (36 casos), seguida por las mixtas (12), clase III (4) y clase V (2), sin evidenciarse diferencias entre los de insuficiencia renal moderada o severa. De los 2 pacientes a quienes se les realizó una biopsia sin evidencias clínicas de compromiso renal, uno correspondió a una nefropatía clase II y el otro a una lesión proliferativa mixta (IV+V).

Función renal

No se observaron diferencias en la FGe entre aquellos con PN al compararlos con los que presentaban SN ni AUA.

La función renal fue significativamente más baja en las lesiones clase IV comparadas con las clase III o V. No hubo diferencias en la FGe entre las lesiones clase IV globales y las formas segmentarias. Las lesiones mixtas no mostraron diferencias en la función renal respecto a las lesiones proliferativas puras, fueran clase III o IV (tabla 1).

Proteinuria y albuminemia

En cuanto a la magnitud de la proteinuria, esta fue significativamente mayor en el grupo SN comparado con el grupo PN y también al compararlo con el grupo con IR. No existió diferencias en los niveles de proteinuria entre los de IR moderada e IR grave.

La magnitud de la proteinuria no fue diferente entre las clases histológicas (tabla 1).

Los niveles de albuminemia significativamente más altos se encontraron en los de clase III, sin existir diferencias entre los otros grupos histológicos (tabla 1).

Adicionalmente se pudo demostrar una correlación negativa, estadísticamente significativa entre la magnitud de la proteinuria y la función renal estimada por MDRD (fig. 2 a).

Estudios inmunoserológicos

Los niveles de fracción de complemento C3 estuvieron disminuidos en el 88% de los casos, con valores más altos para los de clase V. Para C4, el 72% tuvo niveles bajo el rango normal, sin revelarse diferencias entre las diferentes clases histológicas. Un 86% tuvo positividad en anticuerpos antinucleares y un 80% para anti-DNA, sin diferencias entre las clases histológicas (tabla 1).

Otros hallazgos en la biopsia renal

Presencia de semilunas glomerulares: la presencia de semilunas fue un hallazgo frecuente en las lesiones proliferativas puras o mixtas, en cambio no se observaron en las lesiones clase II y se detectaron solo en 2 de las 13 lesiones clase V. Del total de biopsias analizadas, un 73% mostró semilunas las que afectaban en promedio al 31% de los glomérulos (rango: 4-90%), siendo significativamente más extenso en las biopsias de clase IV comparadas con las de clase III, IV o mixtas. Los pacientes con lesiones mixtas de clase IV+V presentaron un porcentaje de semilunas significativamente mayor que los de clase III+V. No se observó diferencias en el porcentaje de semilunas al comparar lesiones IV-G con las IV-S.

Se demostró además una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre función renal y porcentaje de semilunas en el grupo de lesiones proliferativas (fig. 2 b).

Índices de actividad y cronicidad histológicos: los índices de actividad y cronicidad del NIH fueron evaluados en las lesiones proliferativas, puras o mixtas, excluyendo los dos casos sin evidencias clínicas de compromiso renal y un paciente clase IV por no contar con información de estos índices.

Al comparar los índices de actividad según el cuadro clínico que motivó la biopsia, los pacientes con AUA mostraron valores significativamente ($p < 0,05$) menores ($8,6 \pm 0,5$; $n=35$) que aquellos con proteinuria en rango nefrótico ($10,8 \pm 1,0$; $n=12$), con SN ($10,6 \pm 1,0$; $n=19$) o con insuficiencia renal ($12,27 \pm 0,5$; $n=51$), sin existir diferencias significativas entre estos tres últimos grupos. Tampoco se evidenció diferencias significativas entre los de IR moderada comparados con los de IR grave.

La clase histológica que mostró índices de actividad más altos ($p < 0,05$) fue la clase IV comparadas con las lesiones clase III o mixtas (tabla 1). Esto se reprodujo en el análisis por separado de las lesiones mixtas en donde las IV+V tuvieron mayores índices de actividad que las III+V ($11,1 \pm 0,6$ vs. $5,3 \pm 0,9$; $p < 0,05$). Adicionalmente se comparó las lesiones IV-G ($n=57$) con las IV-S ($n=13$) sin observar diferencias en los índices de actividad ($12,8 \pm 0,4$ vs. $11,9 \pm 0,8$, p : NS).

Respecto a los índices de cronicidad, excluyendo a los pacientes sin manifestaciones clínicas renales, los de insuficiencia renal mostraron valores significativamente más altos ($4,2 \pm 0,2$, $p < 0,05$) comparados con los de AUA ($2,4 \pm 0,2$), los PN ($1,8 \pm 0,5$) y los de SN ($2,3 \pm 0,2$), pero sin diferencias entre los de

Tabla 1 – Variables clínicas e histopatológicas en pacientes con nefropatía lúpica según clase histológica

	Clase III	Clase IV	Clase V	Mixtas
FGe	85 ± 8,6 (n=19)	60 ± 4,2 ^{****} (n=71)	87 ± 8,9 (n= 13)	77 ± 7,7 (n=29)
Proteinuria (g/24 h)	3,7 ± 1,0 (n=19)	4,3 ± 0,3 (n=71)	4,6 ± 0,8 (n=13)	4,9 ± 0,6 (n=29)
Albuminemia (g/dl)	3,1 ± 0,1 (n= 19)	2,5 ± 0,1 (n= 71)	2,4 ± 0,2 (n=13)	2,4 ± 0,1 (n=29)
C ₃ (mg/dl)	55 ± 6,5 (n=16)	48 ± 2,9 (n= 51)	79 ± 6,2 ^{**} (n=12)	50 ± 5,2 (n= 23)
C ₄ (mg/dl)	7,4 ± 1,3 (n= 17)	7,0 ± 0,7 (n=49)	9,5 ± 1,4 (n=12)	8,1 ± 1,4 (n=23)
ANA (% positivos)	100%	93%	82%	87%
Anti-DNA (% positivos)	88%	79%	80%	76%
% Semilunas en la biopsia	10 ± 2,0 (n=19)	32 ± 2,8 ^{****} (n= 70)	0,7 ± 0,5 (n= 13)	19 ± 3,3 (n=29)
Índices de actividad	6,7 ± 0,5 (n=19)	12,6 ± 0,3 ^{***} (n=70)	nc	8,9 ± 0,7 (n=29)
Índices de cronicidad	3,0 ± 0,3 (n=19)	3,1 ± 0,2 (n= 70)	nc	3,3 ± 0,3 (n= 29)

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA; C₃: factor C₃ del complemento; C₄: factor C₄ del complemento; FGe: tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 mt²); índices de actividad y cronicidad en lesiones proliferativas; nc: no corresponde evaluar. Según NIH. Fuente: Austin et al.¹⁵.

* p< 0,05 comparado con clases IV, V o mixtas.

** p<0,05 comparado con clases III, IV o mixtas.

*** p<0,05 comparado con clase III o mixtas.

**** p< 0,05 comparado con clases III, V o mixtas.

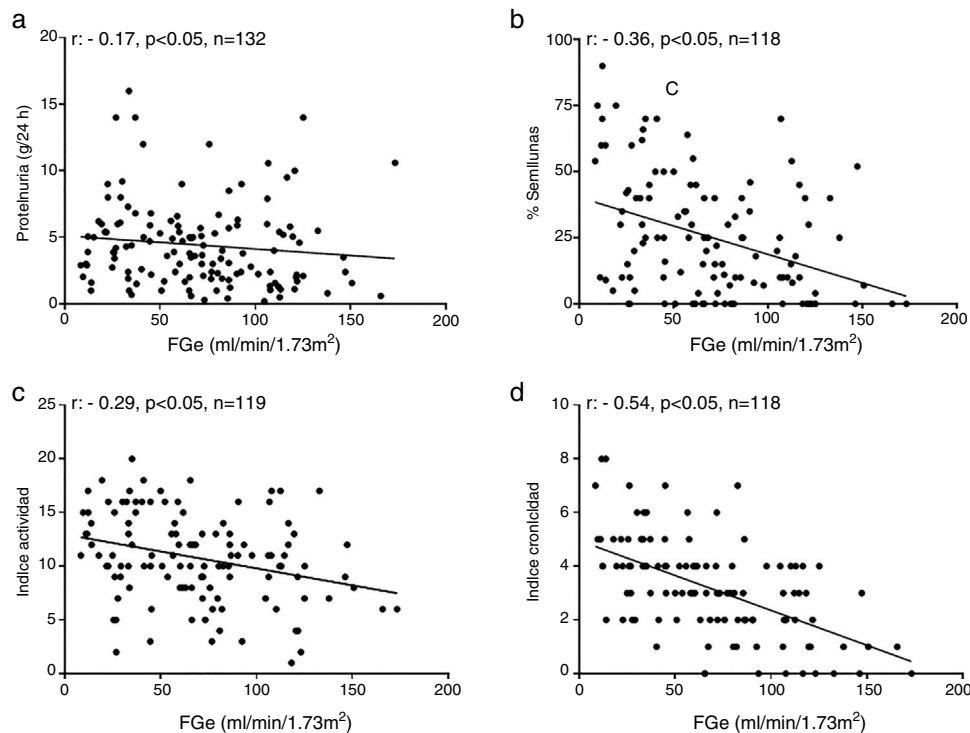


Figura 2 – Correlaciones en nefropatía lúpica. a) Entre proteinuria y función renal. b) Semilunas y función renal. c) Índice de actividad histológica y función renal en clases proliferativas. d) Índice de cronicidad histológica y función renal en clases proliferativas.

FGe: tasa de filtración glomerular estimada por fórmula MDRD, índices de actividad y cronicidad. Según NIH. Fuente: Austin et al.¹⁵.

IR moderada comparados con los de IR grave. Al comparar los índices de cronicidad según clase histológica, no se encontraron diferencias entre los tres grupos de lesiones proliferativas (tabla 1). Tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas en los índices de cronicidad de las lesiones clase IV globales (2,9 ± 0,2) comparando con las segmentarias (3,6 ± 0,6).

Adicionalmente, se observó una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la función renal y los

índices de actividad y cronicidad histológicos en el grupo de lesiones proliferativas (fig. 2 c y d).

Los índices de actividad fueron semejantes en hombres y mujeres (12,2 ± 0,9 vs. 10,5 ± 0,4 respectivamente) al igual que los índices de cronicidad (2,4 ± 0,4 vs. 3,3 ± 0,2). En los sujetos de < 30 años los índices de actividad fueron semejantes a los ≥ 30 años (10,6 ± 0,4 vs. 11,1 ± 0,6) sin embargo los índices de cronicidad fueron significativamente más altos en los sujetos ≥ 30 años (3,6 ± 0,2) que en los < 30 años (2,9 ± 0,2).

Discusión

Esta serie de biopsias renales efectuadas a adultos chilenos con LES muestra la débil relación clínico-histopatológica en esta enfermedad.

Un primer hecho destacable es la presencia de lesiones clase IV en el 35% de los casos que clínicamente se manifestaban como AUA. Ello es relevante por cuanto la postura de restringir los estudios renales a la gravedad del cuadro clínico del LES queda fuertemente cuestionada con estos resultados.

Existe la percepción de que las lesiones histológicas severas se asocian a altos niveles de proteinuria, y viceversa¹⁷. Nosotros no encontramos mayores niveles de proteinuria en alguna clase histológica en particular, y, si bien muchos de nuestros pacientes con proteinuria importante (PN o SN) presentaron lesiones consideradas histológicamente más graves (proliferativas puras o mixtas), muchos de los pacientes con AUA también las presentaban. Estas cifras concuerdan con lo descrito en que pacientes con hematuria glomerular y proteinuria < 500 mg/día solo en un 5% tenían lesiones clase II, predominando las formas más severas de nefropatía lúpica¹⁸. Más aún, biopsias obtenidas de sujetos sin manifestaciones clínicas han mostrado nefropatías severas, clase III o IV, hasta en un 15% de los casos¹⁹, algo que también pudimos encontrar en nuestra serie. Refuerza lo anterior la semejante distribución de las clases histológicas entre aquellos con función renal gravemente comprometida comparados con los moderadamente afectados.

Por otra parte, las manifestaciones clínicas del compromiso renal por LES son inespecíficas y pueden deberse a otras etiologías. Los pacientes con LES frecuentemente reciben medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores por lo que el daño secundario a nefrotoxicidad o infecciones no es fácil de descartar¹⁷. Se ha comunicado que en un 5% de los pacientes con LES pueden existir glomerulopatías no mediadas por complejos inmunes, las que no pueden ser reconocidas de otra forma que con una biopsia renal. Tal es el caso de lesiones glomerulares mínimas y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (actualmente conocidas como podocitopatías lúpicas), enfermedad de membrana basal delgada, amiloidosis o nefropatía por IgM; todas ellas con un enfrentamiento terapéutico y un pronóstico muy diferente^{20,21}.

Adicionalmente, la microangiopatía trombótica asociada a un síndrome antifosfolípido, que puede alcanzar una frecuencia del 30% en los pacientes con LES, puede aparecer en forma aislada o acompañar a la nefropatía lúpica clásica^{22,23}. Estas lesiones, no analizadas en nuestra serie, no pueden ser diagnosticadas sin un estudio histológico y son importantes de reconocer pues implican un tratamiento adicional a la inmunosupresión que incluye la anticoagulación^{17,22}.

Otro aspecto interesante de destacar es que las lesiones mixtas no mostraron diferencias en función renal al compararse con las lesiones proliferativas puras, sugiriendo la importancia de lo proliferativo en un curso más agresivo de la enfermedad. En general, las clases proliferativas puras y las lesiones mixtas han sido reconocidas como lesiones característicamente progresivas. Afortunadamente, para las lesiones proliferativas difusas la sobrevida de pacientes ha mejorado desde un 30% antes de los años 70 a más de un 80% en las

últimas dos décadas, probablemente gracias a una mejor precisión diagnóstica, mejor disponibilidad de diálisis, trasplante y al uso más racional de la inmunosupresión^{14,24,25}.

La evaluación de los índices de actividad y cronicidad histológicos del NIH es un aporte importante en la evaluación global de la nefropatía lúpica^{15,26}. Aunque ha recibido cuestionamientos, sigue siendo un método utilizado por muchos grupos para orientar la inmunosupresión evitando tratar excesivamente a pacientes con lesiones predominantemente crónicas, no reversibles^{27,28}. Nuestros resultados mostraron mayores índices de actividad en las lesiones conocidamente más graves (clase IV), fueran estas puras o mixtas, al compararlas con las lesiones focales (clase III). Estos índices no fueron distintos al comparar las lesiones clase IV globales con las segmentarias, algo que pudiera haberse esperado dadas sus probables diferencias patogénicas y pronósticas²⁹.

Resulta interesante que los índices de actividad en un 14% de los pacientes con AUA eran iguales o sobre el promedio mostrado por aquellos con IR y no fueron diferentes al comparar pacientes con PN con aquellos con IR. Por otra parte, si bien los mayores índices de cronicidad fueron de los IR, un 23% de los sujetos con AUA mostraron valores absolutos iguales o mayores que el promedio de los con IR. Resulta además destacable la presencia de un índice de actividad de 12 y un índice de cronicidad de 4 en una biopsia proveniente de un paciente sin manifestaciones clínicas renales. Toda esta superposición de valores aleja la posibilidad de establecer un pronóstico respecto de la reversibilidad a partir del cuadro clínico como un elemento de juicio exclusivo.

Se debe reconocer que la clasificación histopatológica actualmente en uso puede adolecer de algunas limitaciones en lo que a orientación terapéutica precisa y pronóstico se refiere^{28,30}. De hecho, se centra en el compartimento glomerular, siendo que existen serias evidencias del rol fundamental que pueden tener las alteraciones intersticiales en el pronóstico funcional^{31,32}. Paralelamente, la reconocida efectividad del micofenolato como terapia de primera línea para todas las formas severas de nefropatía lúpica³³ ha constituido para algunos un argumento en contra de la obtención precoz de la biopsia existiendo grupos que realizan este estudio después de completada la terapia de inducción con este fármaco proponiendo que esa postergación podría orientar mejor respecto del pronóstico funcional³⁴.

Una debilidad de nuestros datos es la precisión de la estimación de la función renal y su posible variación en el tiempo. Considerando las conocidas limitaciones de la estimación de la filtración glomerular a partir de una creatinemia única informada al momento de solicitar la biopsia, es posible que en el grupo IR existan casos de injuria renal aguda mezclados con daño renal crónico. Teniendo eso en cuenta y considerando la edad de la población estudiada, los cambios funcionales renales se podrían atribuir al daño asociado al lupus en sí.

En nuestros días, es ampliamente aceptado que una biopsia renal oportuna en un paciente lúpico, con cualquier grado de compromiso clínico, puede tener un rol importante tanto en el diagnóstico como en el manejo³⁵ y su retardo puede afectar la terapia consecuente influyendo negativamente en el futuro funcional³⁵⁻³⁷; lamentablemente, entre los datos disponibles para nuestro análisis, no contamos con información

confiable respecto del tiempo de evolución de las manifestaciones renales previo a la realización de la biopsia.

Nuestros resultados favorecen la documentación histológica oportuna del compromiso renal en LES. Esta puede orientar objetivamente la terapia, descartar la presencia de patologías coexistentes o diagnósticos alternativos y nos permite asumir responsablemente los potenciales efectos adversos de una inmunosupresión potente en busca del adecuado control de la enfermedad. Adicionalmente, un pleno conocimiento y clasificación de las lesiones permite establecer las bases para diseñar estudios de mayor complejidad en la búsqueda de mejores esquemas de inmunosupresión o terapias complementarias, al tiempo que aportan insumo insustituible al estudio de biomarcadores tisulares que ayuden a diseñar terapias personalizadas y establecer pronóstico a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:513-20.
- Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:233-48.
- Norby GE, Mjoen G, Bjorneklett R, Vikse BE, Holdaas H, Svarstad E, et al. Outcome in biopsy-proven Lupus nephritis: Evaluation of biopsies from the Norwegian Kidney Biopsy Registry. *Lupus*. 2017;26:881-5.
- Aguirre V, Alvo M, Ardiles L, Carpio JD, Foster C, Goecke A, et al. [A consensus of the Chilean Nephrology and Rheumatology Societies on renal involvement in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Chil*. 2015;143:1569-78.
- Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:371-410.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:413-24.
- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:825-35.
- 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.
- Esdaile JM, Mackenzie T, Barre P, Danoff D, Osterland CK, Somerville P, et al. Can experienced clinicians predict the outcome of lupus nephritis? *Lupus*. 1992;1:205-14.
- Salach RH, Cash JM. Managing lupus nephritis: algorithms for conservative use of renal biopsy. *Cleve Clin J Med*. 1996;63:106-15.
- Jakez-Ocampo J, Arreola-Zavala R, Richaud-Patin Y, Romero-Diaz J, Llorente L. Lupus nephritis outcome with and without renal biopsy: a 5-year comparative study. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:289-94.
- Kiremitci S, Ensari A. Classifying lupus nephritis: an ongoing story. *ScientificWorld Journal*. 2014;2014:580620.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19:557-74.
- Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*. 1983;75:382-91.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
- Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The kidney biopsy in lupus nephritis: past, present, and future. *Semin Nephrol*. 2015;35:465-77.
- 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.
- Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:175-9.
- Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufousse C, Cook T, Vyse TJ. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1616-8.
- Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol*. 2008;35:1983-8.
- Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):131-40.
- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987;83:877-85.
- Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int*. 1997;52:538-58.
- Austin HA 3rd, 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.
- Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:138-45.
- Tesar V, Hruskova Z. Understanding histopathologic characteristics to predict renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:711-2.
- Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;59:2156-63.
- Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:734-43.
- Alsuwaida AO. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:1446-54.
- Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*. 2010;77:820-9.
- Rovin BH. Glomerular disease: Lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:492-4.

-
34. Askenazi D, Myones B, Kamdar A, Warren R, Perez M, de Guzman M, et al. Outcomes of children with proliferative lupus nephritis: the role of protocol renal biopsy. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:981-6.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.