

# Rol de la Biopsia Renal en el Tratamiento de la Nefritis Lúpica

Fernando González F.  
Profesor Asistente de Medicina,  
Universidad de Chile

## Summary

*Renal compromise in systemic lupus erythematosus is common and has poor prognosis. The presence of glomerular hematuria, proteinuria and/or decrease of glomerular filtration rate, with or without hypertension, reflect lupus nephritis and recommend kidney biopsy. The histological classifications from both the World Health Organization and the International Society of Nephrology help to establish a precise diagnosis, to segment treatment and estimate renal survival better than using clinical markers alone. In addition to adequate immunosuppressive therapy, it is necessary to prescribe drugs that protect from progressive impairment of renal function secondary to kidney sequels brought on by lupus nephritis and hypertension.*

*Key words: Kidney, biopsy, nephropathy.*

Se observa compromiso renal en aproximadamente el 25%-30% de quienes padecen de lupus eritematoso generalizado y, cuando ello ocurre, la enfermedad empeora su pronóstico.<sup>1</sup> El diagnóstico preciso del tipo, la estimación de severidad de la nefropatía y las alternativas terapéuticas a ofrecer a estos pacientes muchas veces son objeto de controversia entre los médicos tratantes.

Una aproximación clínica al problema puede constituirse en un método práctico para evaluar y tratar a estos enfermos. Al respecto, se pretende responder las preguntas más frecuentes que se plantea el médico clínico.

## ¿CUÁNDO SOSPECHAR NEFROPATÍA LÚPICA?

Si se biopsia el riñón de todos quienes sufren de lupus eritematoso se observa que muy pocos presentan indemni-

dad histológica;<sup>2</sup> más aún, pacientes con examen de orina normal y función renal conservada también pueden tener glomerulonefritis en la biopsia.<sup>3</sup> No obstante, una política agresiva de biopsia universal no parece razonable, ya que es un procedimiento invasivo, no exento de morbilidad y mortalidad y, sobre todo, costoso. Por otro lado, si se encuentran lesiones menores, es posible que la terapia no se vea modificada por la información obtenida del análisis histopatológico de la biopsia, aun cuando ella incluya microscopías de luz, inmunofluorescencia y electrónica.

En el otro extremo, podría sostenerse que si se encuentran elementos clínicos que sugieran afectación renal, la conducta clínica será adicionar terapia inmunosupresora o aumentar su intensidad, dejando a la biopsia renal, entonces, sin cabida. Sin embargo, esta aproximación equivale a considerar que todas las formas de nefropatía lúpica son biológicamente equivalentes, poseen un pronóstico similar y responden parecido al tratamiento.

Parece más conveniente tomar una conducta intermedia y diagnosticar nefropatía lúpica si se encuentran, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, elementos de disfunción renal. A este respecto, debe monitorizarse periódicamente examen de orina, proteinuria, presión arterial y estimar la velocidad de filtración glomerular midiendo la creatinemia e introduciendo su valor, junto con la edad, peso y sexo del paciente, en la fórmula de Crockoff-Gault:

$$\text{Hombres: } Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{Edad}) * (\text{peso kg})}{72 * \text{creatinina (mg/dL)}}$$

$$\text{Mujeres: } Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{Edad})(\text{peso kg}) * 0,85}{72 * \text{creatinina (mg/dL)}}$$

Es preferible utilizar esta ecuación en lugar de medir el *clearance* de creatinina debido a que los frecuentes errores en la recolección de orina de 24 horas pueden inducir a falsas estimaciones de la función depurativa del riñón. Del mismo modo, es más conveniente medir el cociente proteína/creatinina en muestra de orina aislada (en las mismas unidades) que la cuantificación de proteinuria de 24 horas, dado que ambos se correlacionan muy cercanamente en valores absolutos y el cociente es más sencillo de medir.

El hallazgo de hematuria glomerular, es decir, glóbulos rojos dismórficos y/o cilindros hemáticos en el examen de orina, proteinuria mayor de 30 mg/dL o mayor de 300 mg al día, velocidad de filtración glomerular reducida o elevación reciente de la presión arterial, obligan a plantear el diagnóstico de nefropatía. Por supuesto, la aparición de un síndrome nefrítico (hipertensión arterial, edema, examen de orina inflamatorio con eritrocitos dismórficos y/o cilindros hemáticos y proteinuria menor de 3,5 gramos diarios) o de un síndrome nefrótico (edema, proteinuria mayor de 3,5 gramos diarios e hipoalbuminemia) o insuficiencia renal en un contexto de síndrome urinario (hematuria glomerular más proteinuria) constituye un elemento diagnóstico categórico de nefropatía.

Existe escasa correlación entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio de nefropatía con los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal;<sup>2</sup> tal vez la única excepción es que si existe insuficiencia renal puede afirmarse, con gran seguridad, que el compromiso glomerular es difuso.

Si aparecen elementos inflamatorios y/o proteinuria, asociados o no a hipertensión arterial o insuficiencia renal, debe practicarse una biopsia renal, ojala por vía percutánea, o bien, referirse el paciente al nefrólogo.

### ¿QUÉ INFORMACIÓN PUEDE OBTENERSE DE LA BIOPSIA RENAL COMO PARA QUE VALGA LA PENA REALIZARLA?

El patólogo que analiza la biopsia renal describirá los hallazgos histopatológicos y los incorporará, ya sea en la clasificación clásica de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1)<sup>4</sup> o en la más reciente de la Sociedad Internacional de Nefrología (Tabla 2)<sup>5</sup> y también informará los Índices de Actividad y Cronicidad de Austin.<sup>6</sup> Además, es deseable que describa la cuantía de los depósitos de complejos inmunes subendoteliales y las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares.

La glomerulonefritis mesangial suele no ser frecuente, posiblemente por los criterios clínicos para indicar la biop-

sia, y, las más de las veces, no requiere de terapia inmunosupresora, como sí es imperioso en las glomerulonefritis proliferativas clases 3 y 4, que son de comportamiento agresivo y tienden a evolucionar hacia la insuficiencia renal progresiva. La glomerulopatía membranosa lúpica o clase 5 muestra pocos elementos inflamatorios y su comportamiento clínico nefrológico se asemeja a las glomerulopatías membranosas primarias.

El índice de Actividad de Austin fluctúa entre 0 y 24 puntos, siendo los puntajes más altos los asociados a depósito actual de complejos inmunes, activación de

**TABLA 1.**  
**CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA**  
**DE LA NEFRITIS LÚPICA (1995 Modificada)**

• Clase I	Glomérulos normales a) Normal en las tres técnicas b) Normal en microscopio de luz, pero depósitos en inmunofluorescencia o microscopia electrónica
• Clase II	Alteraciones mesangiales puras a) Ensanchamiento mesangial y/o hiper celularidad leve b) Hiper celularidad moderada
• Clase III	Glomerulonefritis Focal y Segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas) a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosantes c) Lesiones esclerosantes
• Clase IV	Glomerulonefritis Difusa (Proliferación mesangial severa, endocapilar o mesangiocapilar y/o depósitos subendoteliales extensos) a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
• Clase V	Glomerulonefritis membranosa difusa a) Glomerulonefritis membranosa pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b)
• Clase VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada

**TABLA 2.**  
**CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGÍA Y SOCIEDAD DE PATOLOGÍA RENAL 2003**

• Clase I	Nefritis Lúpica Mesangial Mínima Glomérulos normales por microscopia de luz, pero con depósitos inmunes mesangiales en la inmunofluorescencia
• Clase II	Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopia de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden verse unos pocos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales en la microscopia de inmunofluorescencia o electrónica, pero no en la microscopia de luz
• Clase III	Nefritis Lúpica Focal y Segmentaria Glomerulonefritis activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar que compromete menos del 50% de los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales con alteraciones mesangiales o sin ellas Clase III (A) Lesiones Activas: Nefritis proliferativa focal Clase III (A/C) Lesiones Activas y Crónicas: Nefritis proliferativa focal Clase III (C) Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares
• Clase IV	Nefritis Lúpica Difusa Glomerulonefritis activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar que compromete más del 50% de los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos con alteraciones mesangiales o sin ellas. Se la divide en Segmentaria Difusa (IV-S) cuando más del 50% de los glomérulos presentan lesiones segmentarias (< 50% de compromiso del ovillo glomerular) y Difusa Global (IV-G) cuando > 50% de los glomérulos presentan lesiones globales (< 50% de compromiso del ovillo glomerular). Esta clase incluye casos con “asas de alambre” con poca o sin proliferación glomerular. Clase IV-S (A) Lesiones Activas: Nefritis lúpica Proliferativa Segmentaria Difusa Clase IV-G (A) Lesiones Activas: Nefritis lúpica Proliferativa Global Difusa Clase IV-S (A/C) Lesiones Activas y Crónicas: Nefritis lúpica Proliferativa y Esclerosante Segmentaria Difusa Clase IV-G (A/C) Lesiones Activas y Crónicas: Nefritis lúpica Proliferativa y Esclerosante Global Difusa Clase IV-S (C) Lesiones Inactivas y Crónicas con cicatrices: Nefritis lúpica Esclerosante Segmentaria Difusa Clase IV-G (C) Lesiones Inactivas y Crónicas con cicatrices: Nefritis lúpica Esclerosante Global Difusa
• Clase V	Nefritis Membranosa Lúpica Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales o sus secuelas morfológicas en la microscopia de luz, con alteración mesangial o sin ella. La Clase V puede coexistir con las Clases III o IV, en cuyo caso se diagnostican ambas. La Clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
• Clase VI	Nefritis Lúpica Esclerosante avanzada > 90% de los glomérulos están esclerosados y sin actividad residual.

complemento, inflamación leucocitaria, cariorrexis, lesiones necróticas y destrucción de membranas glomerulares. Estas lesiones curan con la terapia esteroideal en dosis alta y pueden no dejar secuelas si se tratan oportunamente. Por el contrario, las lesiones crónicas, descritas por puntajes entre 0 y 12, son producto de cicatrices fibrosas en glomerulos e intersticio y significan pérdida irreparable de nefrones. Estas cicatrices son producto de una terapia tardía o tímida de las lesiones agudas.<sup>7</sup>

Las lesiones vasculares pueden ser agudas, como vasculitis, trombosis (muchas veces asociada a anticuerpos antifosfolípidos) o crónicas, como la arterioloesclerosis. Además, esta última será un predictor de progresión, independiente de la actividad inmunológica, ya que su correlato clínico es la hipertensión arterial sal-sensible o dependiente de volumen.<sup>8</sup>

Con la información histopatológica obtenida es posible:

- Correlacionar la severidad clínica del lupus con el daño objetivo del órgano blanco: Lesiones activas susceptibles de mejorar sin cicatrices con tratamiento adecuado;
- Obtener información acerca del pronóstico de corto y largo plazo: Lesiones activas potencialmente reversibles y cicatrices residuales que, potencialmente, determinarán una evolución hacia insuficiencia renal terminal en un plazo variable;
- Estimar reversibilidad y manifestaciones de nefropatía después de la conclusión del tratamiento inmunosupresor: Las lesiones crónicas se traducirán clínicamente en proteinuria aislada, hipertensión arterial y deterioro de velocidad de filtración glomerular;
- Ajustar la terapia inmunosupresora al daño del órgano blanco, racionalizar los esteroides y reducir la iatrogenia secundaria: Las lesiones histopatológicas crónicas, la proteinuria en ausencia de signos inflamatorios en los exámenes de orina, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal no se benefician de esteroides ni inmunosupresores. En estos casos debe darse un tratamiento que reduzca la velocidad de progresión de la insuficiencia renal crónica.

### ¿CÓMO PREDECIR LA EVOLUCIÓN DE UN PACIENTE PORTADOR DE NEFRITIS LÚPICA?

Numerosos estudios han encontrado factores pronósticos en pacientes con nefropatía lúpica: sexo masculino,

raza afroamericana, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, elevación de creatinemia, proteinuria de 24 horas excesiva, títulos elevados de anticuerpos anti-DNA, hipocomplementemia, hipertensión arterial, anemia, trombocitopenia y, por supuesto, hallazgos histopatológicos de la biopsia renal.<sup>7</sup> El problema radica en que, así y todo, es difícil establecer un pronóstico con seguridad.

Desde el punto de vista del nefrólogo, las variables relevantes para tener en cuenta son:

- Clase de la Glomerulonefritis, según clasificación OMS o ISN/SPR (Tablas 1 y 2)
  - Índice de Cronicidad de Austin, lesiones túbulo-intersticiales, lesiones vasculares
- Velocidad de filtración glomerular
- Cuantificación de proteinuria, ya sea mediante la recolección de orina de 24 horas o, más fácil aún, su estimación mediante el cociente en muestra de orina aislada de proteinuria y creatinuria
- Presión arterial
- Examen de orina: aunque no es buen predictor<sup>7</sup> informa de la actividad inflamatoria renal
- Niveles de complemento y títulos de anticuerpos anti-DNA
- Actividad lúpica y compromiso extrarrenal.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor también es útil para establecer pronóstico. La remisión de la proteinuria, el descenso de la creatinina, el control de la presión arterial y la desaparición de la hematuria son hitos reconfortantes. En la Figura 1 puede verse cómo evolucionan algunas de esas variables en pacientes que mejoraron de sus nefritis lúpicas.<sup>9</sup>

### ¿CÓMO TRATAR LA GLOMERULONEFRITIS LÚPICA?

La respuesta, en sencillo, es Inmunosupresores. El problema es qué inmunosupresor o qué combinación de ellos, qué dosis de esteroides y por cuánto tiempo. Contestar estas interrogantes es materia de otra discusión; sin embargo, hechos relevantes que deben tenerse presente son:

1. Los esteroides solos, aun en pulsos, son inferiores a la terapia inmunosupresora para preservar función renal en el largo plazo;<sup>10</sup>
2. Como analogía a tratamientos quimioterápicos del cáncer, los pacientes con nefritis lúpica requieren de una terapia inmunosupresora de inducción seguida de otra de mantenimiento;

3. Terapia de inducción: La más validada y, por tanto, el comparador obligado en estudios clínicos, es la ciclofosfamida, preferentemente en pulsos endovenosos, aunque, en rigor, ésta no es más eficaz que la ciclofosfamida oral.<sup>11</sup> Una alternativa en evaluación es el micofenolato mofetil por vía oral;<sup>12, 13</sup>
4. Terapia de mantenimiento: Una vez concluida la inducción, habitualmente de seis meses de duración, debe continuarse con inmunosupresores por otros 12-18 meses, aunque este plazo podría ser mayor. Las alternativas más estudiadas son ciclofosfamida, azathioprina y micofenolato mofetil,<sup>14,15</sup> sin embargo, se está prefiriendo las dos últimas drogas por ser de similar eficacia pero menos tóxicas que la ciclofosfamida;<sup>14, 15</sup>
5. Aun una terapia específica óptima parece no evitar que puedan quedar cicatrices renales,<sup>8, 13</sup> las que, eventualmente, predispondrán a que se asista a una enfermedad renal progresiva. Deben, por tanto, emplearse las medidas inespecíficas de prevención de la progresión de las enfermedades renales;
6. Fisiopatología de las Enfermedades Renales Progresivas: Muy resumidamente: cualquier enfermedad que conlleve destrucción de glomérulos implicará que los remanentes recibirán todo el flujo sanguíneo renal, lo que se traducirá en hipertensión intraglomerular, hiperfiltración, deterioro de la selectividad de la barrera de filtración y proteinuria. Esta última será reabsorbida en los túbulos, y su degradación en los lisosomas de las células tubulares generará señales nucleares para la transcripción de NF-κB y otros genes de moléculas vasoactivas y proinflamatorias que, a su vez, inducirán transformación y reclutamiento de fibroblastos en el intersticio, fibrogénesis intersticial y, por tanto, alteración de arquitectura y función renal. Paralelamente, las lesiones renales se asocian a exceso de actividad del eje renina-angiotensina intrarrenal y estimulación secundaria de síntesis de colágeno tipo IV.<sup>16</sup>

Medidas terapéuticas que han demostrado beneficio en estudios clínicos para retardar la velocidad de progresión de estos fenómenos patogénicos son:

- Reducción de la presión arterial hasta cifras por debajo de 130/80 mmHg, ojala con fármacos que bloqueen el eje renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II);<sup>16</sup>
- Reducción hasta la negativización de la pérdida anormal de proteína en la orina con inhibidores de la enzima

de conversión de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II;<sup>16</sup>

## ¿CÓMO CONTINUAR DESPUÉS DE FINALIZAR EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR?

No está claro cuánto tiempo debe durar la terapia inmunosupresora. Si bien los estudios publicados hablan de dos años, muchos pacientes se reactivan después de ese período. El problema es que no se dispone de métodos confiables para identificar quiénes se reactivarán y quiénes no.

Empíricamente se prescriben dosis bajas de esteroides y/o de algún inmunosupresor, aunque no existan estudios controlados que avalen esas conductas.

Lo que sí está claro es que debe controlarse periódicamente a los pacientes para diagnosticar oportunamente las reactivaciones del lupus eritematoso extra e intrarrenal, controlar la presión arterial y la proteinuria patológica y los otros factores de riesgo cardiovascular.

La morbilidad y mortalidad alejadas del lupus eritematoso se deben a enfermedad cardiovascular, de tal forma que es imperioso que lo tengamos en mente y quebreemos el “axioma” que esta enfermedad merece sólo terapia inmunomoduladora de por vida y nos preocupemos por los factores de riesgo cardiovascular habituales y otros relacionados al lupus o a su tratamiento.<sup>17</sup>

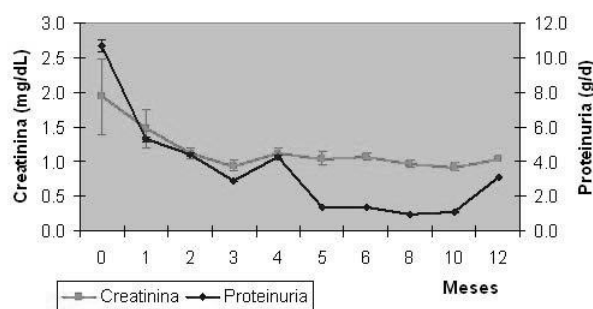


Figura 1. Evolución de la creatinemia y proteinuria de pacientes portadoras de nefritis lúpica que respondieron favorablemente a terapia inmunosupresora con pulsos de ciclofosfamida EV. (Promedio + EE)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Cervera R, Khamashta M, Font J, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):299-308.
  2. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57(5):371-410.
  3. Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, et al. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1 Suppl 1):188-96.
  4. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease, second edition. New York, Tokyo: Igaku-Shoin; 1995. pp. 151-156.
  5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521-530.
  6. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75(3):382-91.
  7. Mittal B, Rennke H, Singh A. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:1-8.
  8. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner G, et al. Mechanisms of Disease: Subtle Acquired Renal Injury as a Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:913-923.
  9. González F, Muñoz C, Wolf V, Villar M, Palma S. Cyclophosphamide Still Has A Place In Lupus Nephritis Treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 5):v232.
  10. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:549-57.
  11. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
  12. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
  13. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:504-10.
  14. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The EURO-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-2131.
  15. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-980.
  16. Remuzzi G y Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456.
  17. Roman M, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-2406.
-