



## Investigación original

# Acuerdo entre biopsia y función renal en pacientes pediátricos con nefritis lúpica. Un estudio retrospectivo



Jessica Forero-Delgadillo<sup>a</sup>, Vanessa Ochoa<sup>a</sup>, Laura Torres-Canchala<sup>b,\*</sup>, Natalia Duque<sup>c</sup>, Daniela Torres<sup>a</sup>, Carlos Jiménez<sup>d</sup> y Jaime Manuel Restrepo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>d</sup> Servicio de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2020

Aceptado el 22 de octubre de 2020

On-line el 18 de julio de 2021

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Nefritis lúpica

Fallo renal crónico

Biomarcadores

Tasa de filtración glomerular

### R E S U M E N

**Introducción:** La nefritis lúpica (NL) es una consecuencia del lupus eritematoso sistémico (LES). La biopsia renal es un potencial biomarcador de pronóstico de función renal.

**Objetivo:** Correlacionar hallazgos histopatológicos y la función renal de los pacientes pediátricos con la NL.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de NL. Se excluyeron pacientes sin seguimiento por la institución. Se evaluó la biopsia renal al diagnóstico con la escala modificada de la *International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society* (ISN/RPS). Se usó el índice kappa para determinar el nivel de acuerdo entre la falla renal (tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y la presencia o ausencia de cada índice de la escala modificada de la ISN/RPS.

**Resultados:** Entre el 2011 y el 2018, 57 pacientes con NL fueron atendidos en la institución, 40 cumplieron con los criterios de inclusión, 10 (25%) eran de sexo masculino. La mediana de edad de diagnóstico de NL fue 12,9 años (IQR 11,1 a 14,9). El tiempo de seguimiento fue de 2,3 años (IQR 1,0 a 5,16). Al diagnóstico, la cariorexis fue la característica de la escala con mayor nivel de acuerdo con la falla renal ( $k = 0,1873$ ,  $EE = 0,0759$ ,  $p = 0,0068$ ) y al último seguimiento lo fue la esclerosis segmentaria global ( $k = 0,1481$ ,  $EE = 0,078$ ,  $p = 0,0287$ ). No hubo diferencia en la TFG al último seguimiento y presencia de proteinuria al diagnóstico ( $p = 0,3936$ ).

**Conclusión:** La biopsia renal puede ser insuficiente para evaluar la predicción de la función renal. El tratamiento de pacientes con NL debe realizarse utilizando otros biomarcadores y signos clínicos. Deben hacerse estudios prospectivos que puedan confirmar esta hipótesis.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laura.torres@fvl.org.co](mailto:laura.torres@fvl.org.co) (L. Torres-Canchala).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.10.003>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Agreement between biopsy and renal function in paediatric patients with lupus nephritis. A retrospective study

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic Lupus Erythematosus  
Lupus Nephritis  
Chronic renal failure  
Biomarkers  
Glomerular Filtration Rate

**Introduction:** Lupus nephritis (LN) is a consequence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Renal biopsy is a potential prognostic biomarker for renal function.

**Objective:** To correlate histopathological findings and renal function in children with LN.

**Materials and methods:** A retrospective observational study was conducted on children with a histopathological diagnosis of NL. Patients with no follow-up registered were excluded. The kidney biopsy at diagnosis was evaluated using the ISN/RPS scale. The kappa index was used to determine the level of agreement between renal failure (Glomerular Filtration Rate [GFR] < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) and presence or absence of each index on the modified ISN/RPS scale.

**Results:** A total of 57 patients with NL were treated from 2011 to 2018 at the institution. Of these, 40 (70%) met inclusion criteria, and 10 (25%) were male. The median age of LN diagnosis was 12.9 years (IQR, 11.1-14.9). Follow-up time was 2.3 years (IQR, 1.0-5.16). At diagnosis, karyorrhexis was the characteristic with highest level of agreement with renal failure ( $k = 0.1873$  EE = 0.0759  $p = 0.0068$ ) and at the last follow-up, it was global segmental sclerosis ( $k = 0.1481$  EE = 0.078  $p = 0.0287$ ). There was no difference in the GFR at the last follow-up and the presence of proteinuria at diagnosis ( $p = 0.3936$ ).

**Conclusion:** Renal biopsy findings may be an insufficient tool to predict renal function. Treatment and prognosis of patients with NL should be done using other biomarkers and clinical signs. Prospective studies should be performed to confirm this hypothesis.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica de alta morbimortalidad<sup>1</sup>. Esta tiene una gran variabilidad en su presentación y evolución clínica, lo cual es el resultado de la interacción de factores epigenéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales<sup>2</sup>. El curso clínico de este padecimiento es más severo en pacientes pediátricos que en adultos. La prevalencia de LES es de 70 a 90 por 100.000 individuos, de los cuales 20% son diagnosticados antes de los 18 años<sup>3</sup>. En Colombia, del 50 al 55% de los adultos y el 75% de los niños con LES sufren nefritis lúpica (NL) en algún momento de su evolución<sup>4</sup>. En infantes, la relación sexo femenino/masculino es de 4,5/1<sup>3,5</sup>. La edad media de presentación de la NL varía de 12 a 17 años en niños, con menor frecuencia en menores de cinco años<sup>3,6,7</sup>. De igual manera, la NL afecta más a individuos de raza negra, latinos y asiáticos que a pacientes caucásicos<sup>8</sup>.

El diagnóstico de NL supone un reto para el equipo clínico. Esta enfermedad puede iniciar como un cuadro similar a la glomerulonefritis aguda, o ser tan severa como la glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal<sup>9</sup>. La supervivencia renal a cinco años de niños con NL ha mejorado notablemente en las últimas décadas y, en la actualidad, oscila entre el 77 y el 93%. Sin embargo, en comparación con los infantes sanos, la tasa de mortalidad observada en esta población es 19 veces mayor<sup>10</sup>.

Si se tiene en cuenta que la clínica se correlaciona con los patrones de lesión glomerular, la biopsia renal (BR) es de

gran importancia en el enfoque diagnóstico de la NL y, con base en ella, se puede guiar el tratamiento y establecer el pronóstico<sup>11,12</sup>. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera clasificación de NL que se usó hasta el año 2004. Posteriormente, surgió la clasificación de la *International Society of Nephrology / Renal Pathology Society* (ISN/RPS) que potenció la estandarización y reproducibilidad del diagnóstico para identificar la lesión renal instaurada<sup>13</sup>. En el 2018, Bajema et al. realizaron una revisión de la clasificación ISN/RPS con la finalidad de reducir definiciones conflictivas y disminuir la variabilidad interobservador<sup>14</sup>.

Retomando la importancia de la BR en el diagnóstico de la NL, diferentes autores han tratado de establecer la relación entre los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos en la población adulta y pediátrica con resultados contradictorios. Dasari et al., en una revisión sistemática que incluyó seis estudios, concluyeron que el sistema de clasificación ISN/RPS y los índices de actividad o cronicidad presentan un nivel de acuerdo bajo entre los patólogos, lo que dificulta su uso en la práctica clínica<sup>15</sup>. Por otra parte, Rijnink et al., en una cohorte de 105 pacientes adultos con NL, propusieron la necrosis fibrinoide, las medias lunas fibrosas y la fibrosis intersticial/atrofia tubular halladas en la biopsia como potenciales biomarcadores que permiten evaluar el riesgo de lesión renal progresiva<sup>16</sup>. En la actualidad, no existe un consenso sobre el potencial uso de los hallazgos de la BR para predecir la supervivencia renal en pacientes pediátricos con NL. Por ello, este estudio busca correlacionar los hallazgos histopatológicos y la función renal de los pacientes pediátricos con NL.

**Tabla 1 – Clases de nefritis lúpica revisadas por Bajema et al**

Clase	Definición
I	Nefritis lúpica mesangial mínima
II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial (ajuste de umbral para hiper celularidad mesangial)
III	Nefritis lúpica focal (introducción de término hiper celularidad endocapilar, ajuste de definición de semiluna, adhesión y necrosis fibrinoide)
IV	Nefritis lúpica difusa (introducción de término hiper celularidad endocapilar, ajuste de definición de semiluna, adhesión y necrosis fibrinoide y eliminación de subdivisiones segmentaria y global)
V	Nefritis lúpica membranosa (cambio para realizar en el futuro con respecto a la diferenciación de clase V con y sin hiper celularidad mesangial y extensión de depósitos subendoteliales sin asas de alambre)
VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (sin cambios)

Adaptado de Bajema et al<sup>14</sup>.

## Métodos

Cali es la capital del departamento del Valle del Cauca y es la tercera ciudad más poblada de Colombia. La Fundación Valle de Lili es un centro de referencia del suroccidente colombiano, con un cubrimiento aproximado de 10 millones de personas. Cuenta con un servicio de nefrología pediátrica que atiende a 3.000 pacientes por año. Este estudio se realizó siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la institución (#1396).

### Grupos de estudio y variables de recolección

En este documento se presenta un estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de nefropatía lúpica. Se excluyeron aquellos sin seguimiento por la institución o sin

disponibilidad de los bloques de tejido renal usados para el diagnóstico. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de la institución.

### Variables de exposición

Se recolectaron variables demográficas, características clínicas y resultados histopatológicos de los pacientes con NL. Los bloques obtenidos en la BR fueron analizados por un patólogo, quien los clasificó de acuerdo con los ajustes realizados a la clasificación (ISN/RPS) por Bajema et al. (tablas 1 y 2)<sup>14</sup>.

### Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la tasa de filtración glomerular (TFG) al momento del diagnóstico y en el último seguimiento. La TFG se calculó utilizando la fórmula de Schwartz para menores de 18 años<sup>17</sup>. Una vez medida, se categorizó de acuerdo con la clasificación internacional *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) para evaluar la función renal del paciente<sup>18</sup>. Se definió falla renal como TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o falla renal clasificada como grado IV o V de acuerdo con la escala KDIGO.

La hipertensión arterial se definió como presión arterial sistólica o diastólica por encima del percentil 95 para la edad<sup>19</sup> y proteinuria en rango nefrótico (relación proteína creatinina > 2,0). La necesidad de terapia de reemplazo renal, el trasplante y la muerte se tomaron como variables de desenlace secundarias.

### Análisis estadístico

Las variables dicotómicas fueron reportadas como porcentajes. Las variables continuas se presentaron como medianas, rangos intercuartílicos o promedios y desviaciones estándar, de acuerdo con la normalidad de su distribución. Se utilizó el coeficiente kappa para determinar el nivel de acuerdo entre la falla renal y la presencia o ausencia de cada característica

**Tabla 2 – Índices de actividad y cronicidad revisados por Bajema et al**

Índice	Definición	Puntaje
<i>Índice de actividad modificado</i>		
Hiper celularidad endocapilar	Hiper celularidad endocapilar en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0 - 3
Cariorexis/neutrófilos	Cariorexis/neutrófilos en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0 - 3
Necrosis fibrinoide	Necrosis fibrinoide en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	(0 - 3) x 2
Depósitos hialinos	Trombos hialinos o asas de alambre en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0 - 3
Semilunas celulares/ fibrocelulares	Semilunas celulares/fibrocelulares en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	(0 - 3) x 2
Inflamación intersticial	Inflamación intersticial en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) en la corteza	0 - 3
Total		0 - 24
<i>Índice de cronicidad modificado</i>		
Glomeruloesclerosis	Esclerosis global o segmentaria en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0 - 3
Semilunas fibrosas	Semilunas fibrosas en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0 - 3
Atrofia tubular	Atrofia tubular en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) de los túbulos corticales	0 - 3
Fibrosis intersticial	Fibrosis intersticial en < 25% (1+), 25 - 50% (2+) o > 50% (3+) en la corteza	0 - 3
Total		0 - 12

Adaptado de Bajema et al.<sup>14</sup>

**Tabla 3 – Características clínicas de pacientes con nefritis lúpica**

Características	n = 40
Sexo masculino, n (%)	10 (25)
Edad de diagnóstico de LES, mediana (IQR)	12 (11 - 14)
Diagnóstico previo de LES, n (%)	33 (82,5)
Tiempo en meses entre el diagnóstico de LES y nefropatía, mediana (IQR)	10,2 (7,2 - 13,2)
Edad de diagnóstico de nefropatía lúpica, mediana (IQR)	12,9 (11,1 - 14,9)
Lupus diagnosticado al momento de la biopsia, n (%)	7 (17,5)
Hipertensión arterial, n (%)	11 (27,5)
Proteinuria, n (%)	20 (50,0)
Protocolo de manejo recibido	
Solo esteroides	11 (27,5)
Esteroides y ciclofosfamida	12 (30)
Esteroides y MMF	4 (10)
Esteroides y azatioprina	6 (15)
Esteroides, azatioprina y ciclofosfamida	3 (7,5)
Esteroides, MMF y azatioprina	1 (2,5)
Esteroides y rituximab	2 (5)
Esteroides, ciclofosfamida y MMF	1 (2,5)
Tasa de filtración glomerular al diagnóstico*, mediana (IQR)	77,4 (58,3 - 97,1)
Estado de falla renal**, n (%)	
Grado I	13 (32,5)
Grado II	15 (37,5)
Grado III	10 (25)
Grado IV	2 (5)
Grado V	0 (0)
AntiDNA doble cadena, n (%)	25 (62,5)
ANAS por IFI, n (%)	30 (75)

ANAS: anticuerpos antinucleares; IFI: inmunofluorescencia; IQR: rango intercuartílico; LES: lupus eritematoso sistémico; MMF: mofetil micofenolato.  
\* mL/min/1,73 m  
\*\* Por KDIGO

histopatológica de la escala ISN/RPS, revisada por Bajema et al. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para determinar diferencias de TFG en el último seguimiento, de acuerdo con la presencia o ausencia de proteinuria en el diagnóstico. El valor  $p < 0,05$  se consideró significativo. Los análisis se llevaron a cabo empleando el paquete estadístico Stata® 14.0 (StataCorp, 2014, College Station TX, EE. UU.).

## Resultados

Entre los años 2011 y 2018, 57 pacientes pediátricos con nefropatía lúpica fueron atendidos en la institución. De ellos, 17 no tenían tejido histopatológico apto para lectura. La selección de pacientes se describe en la [figura 1](#).

La descripción de los pacientes se encuentra en la [tabla 3](#). De los 40 pacientes, 10 (25%) eran de sexo masculino, la mediana de edad al diagnóstico de LES fue de 12 años (IQR 11 a 14), 7 pacientes (17,5%) fueron diagnosticados con LES al momento de la BR. En los 33 pacientes (82,5%) con diagnóstico previo, el tiempo entre el diagnóstico de LES y el de NL fue de 10,2 meses (IQR 7,2 a 13,2). La mediana de TFG al momento del diagnóstico fue de 77,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IQR 58,3 a 97,1).

En este mismo momento, 12 pacientes (30,0%) tenían función renal por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Nivel de acuerdo con el diagnóstico

La [tabla 4](#) describe el nivel de acuerdo entre los hallazgos histopatológicos y la TFG al momento del diagnóstico. Treinta y dos pacientes tenían disponibles los bloques histopatológicos y fueron clasificados por un patólogo (CJ). De ellos, 9 (28,1%) presentaban TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Todas las características de la escala ISN/RPS ajustada presentaron bajos niveles de acuerdo con la falla renal, sin significancia estadística. En el índice de actividad, la cariorexis, con 34,48%, fue la característica con mayor nivel de acuerdo con la falla renal. No obstante, el coeficiente kappa fue insignificante ( $k = 0,1873$ , EE = 0,0759,  $p = 0,0068$ ). En el índice de cronicidad, la atrofia tubular presentó el mayor porcentaje de acuerdo (27,59%) con coeficiente kappa insignificante ( $k = -0,1053$ , EE = 0,0952,  $p = 0,8655$ ). La [figura 2](#) describe los hallazgos de cariorexis y atrofia tubular vistos en la biopsia.

### Ultimo seguimiento

Se obtuvieron datos del seguimiento de los 40 pacientes. La mediana de seguimiento en ellos fue de 2,3 años (1,0 a 5,16). Al final de este, 6 personas (15,0%) presentaban hipertensión arterial y 15 (37,5%) proteinuria. Seis pacientes (15,0%) requirieron terapia de reemplazo renal y uno necesitó trasplante renal (15,0%). La mediana de TFG en todos los casos fue de 84,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (67,4 a 97,0). De ellos, 9 personas (22,5%) tenían TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. No hubo diferencia en la TFG en el último seguimiento entre pacientes con presencia y ausencia de proteinuria al diagnóstico ( $p = 0,3936$ ).

### Nivel de acuerdo en el último seguimiento

Para el análisis en el último seguimiento se excluyeron los pacientes con falla renal al momento del diagnóstico, calculando los niveles de acuerdo con los 23 casos restantes. La [tabla 5](#) describe el nivel de acuerdo entre los hallazgos histopatológicos y la TFG del último seguimiento. En el índice de actividad, la cariorexis fue la característica con mayor nivel de acuerdo (26,1%), pero con kappa insignificante ( $k = -0,044$ , EE 0,0941,  $p = 0,3201$ ). En el índice de cronicidad, la esclerosis segmentaria global ( $k = 0,1481$ , EE = 0,078,  $p = 0,0287$ ) y la atrofia tubular ( $k = -0,0395$ , EE = 0,1025,  $p = 0,6502$ ) fueron las características con mayor porcentaje de acuerdo (30,4% para ambas variables).

La [tabla 6](#) describe a los pacientes con TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> clasificados por las escalas Bajema y de la OMS. No hubo diferencias significativas entre la clasificación inicial de acuerdo con ambas escalas y la función renal a cuatro años.

## Discusión

En este estudio retrospectivo, que incluyó a 40 pacientes pediátricos con NL de un país de medianos ingresos, los hallazgos histopatológicos de la BR presentaron un nivel de acuerdo bajo con la función renal al momento de la toma de la biopsia y

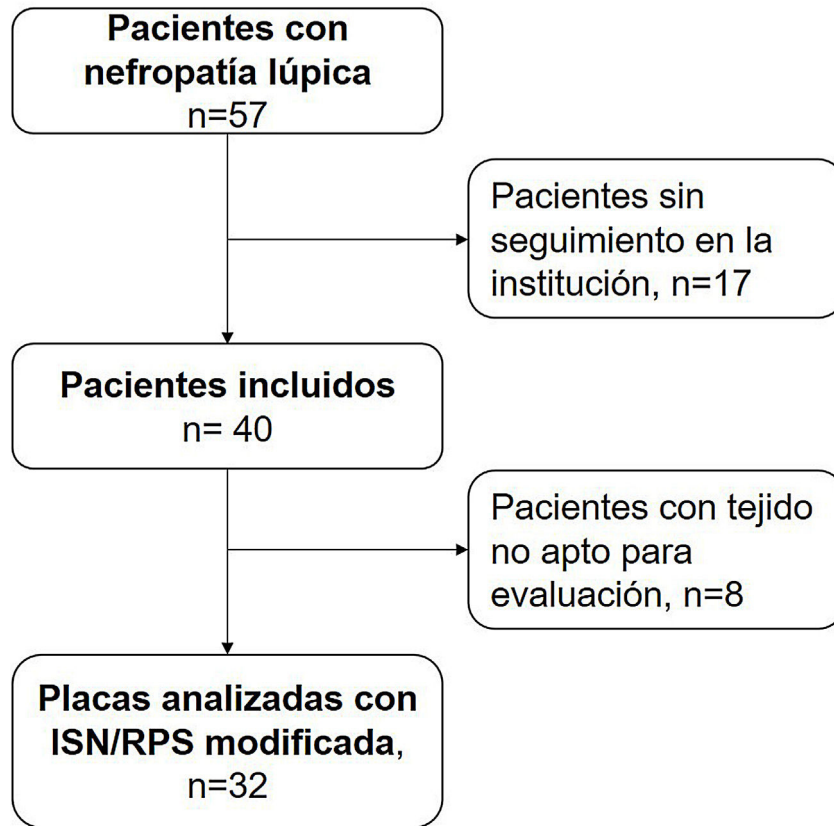


Figura 1 – Diagrama de flujo.

**Tabla 4 – Nivel de acuerdo entre los hallazgos histopatológicos y la tasa de filtración glomerular al momento del diagnóstico**

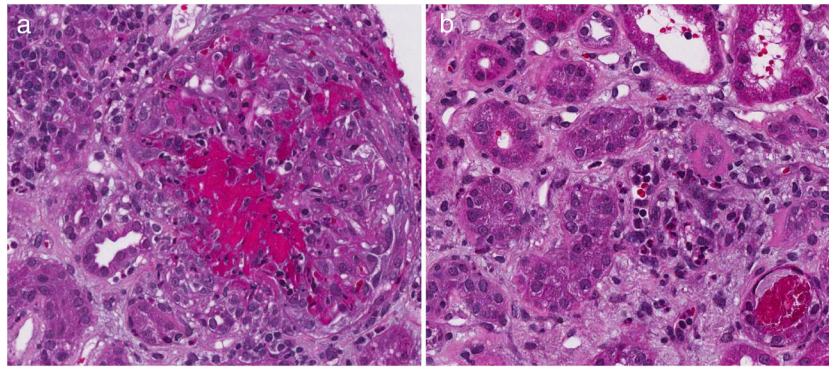
Índice	Número	Nivel de acuerdo	Acuerdo esperado	kappa	Error estándar	valor z	valor p
<i>Actividad</i>							
Hiper celularidad capilar	32	27,59%	20,57%	0,0883	0,0794	1,11	0,1331
Cariorexis	32	34,48%	19,38%	0,1873	0,0759	2,47	0,0068
Necrosis fibrinoide	32	3,45%	8,44%	-0,0545	0,0441	-1,24	0,892
Depósitos hialinos	32	27,59%	23,54%	0,0529	0,0775	0,68	0,2476
Semilunas	32	6,90%	11,65%	-0,0538	0,0475	-1,13	0,8713
Inflamación intersticial	32	17,24%	32,82%	-0,2319	0,1001	-2,32	0,9897
<i>Cronicidad</i>							
Esclerosis segmentaria global	32	13,79%	15,58%	-0,0211	0,0605	-0,35	0,6365
Atrofia tubular	32	27,59%	34,48%	-0,1053	0,0952	-1,11	0,8655
Fibrosis intersticial	32	20,69%	26,28%	-0,0758	0,0878	-0,86	0,806
Semilunas fibrosas	32	13,79%	15,58%	-0,0211	0,0554	-0,38	0,6485

en el último seguimiento. Lo ideal para basar una decisión clínica guiada por biopsia debe ser la precisión en la evaluación de la histología renal con una concordancia interpatólogo. La BR tiene una implicación importante para establecer un posible pronóstico y tratamiento de la NL, además, es el método idóneo para descartar otras alteraciones como microangiopatía trombótica, podocitopatías, nefritis tubulointersticial o nefrotoxicidad por medicamentos, entidades que también comprometen el riñón en pacientes con lupus<sup>20</sup>.

Es de considerar entonces que la BR es el método estándar para el diagnóstico de NL y que el compromiso renal se puede clasificar por los hallazgos histopatológicos. Las guías de atención en NL recomiendan establecer el pronóstico y el

esquema de manejo de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de los pacientes, teniendo en cuenta la diferencia entre las clases no proliferativas y las proliferativas (clase III, IV Y III/IV + V). Sin embargo, es objeto de controversia si se trata de una herramienta igualmente válida para la asociación con el pronóstico renal<sup>20</sup>.

Diversas investigaciones han tratado de definir las variables clínicas y serológicas como predictoras de pronóstico renal, algunas cohortes describen la presencia de proteinuria < 0,8 g/día a los 12 meses del diagnóstico como marcador de supervivencia renal a 7 años, con independencia de la etnia y la clase histológica en pacientes adultos. A la fecha, ninguno de los resultados clínicos tiene la capacidad de ser un mar-



**Figura 2 – A) Penacho glomerular con necrosis fibrinoide y cariorexis asociado con una semiluna celular. B) Intersticio con fibrosis intersticial y atrofia tubular asociada con leve infiltrado inflamatorio mixto (tinción hematoxilina-eosina). Magnificación original x400.**

**Tabla 5 – Nivel de acuerdo entre los hallazgos histopatológicos y la tasa de filtración glomerular del último seguimiento**

Índice	Número	Nivel de acuerdo	Acuerdo esperado	kappa	Error estándar	valor z	valor p
<b>Actividad</b>							
Hipercelularidad capilar	23	17,39%	22,50%	-0,0659	0,0961	-0,69	0,7534
Cariorexis	23	26,09%	22,68%	0,044	0,0941	0,47	0,3201
Necrosis fibrinoide	23	4,35%	7,94%	-0,039	0,0484	-0,81	0,7897
Depósitos hialinos	23	13,04%	16,45%	-0,0407	0,0752	-0,54	0,7058
Semilunas	23	4,35%	9,64%	-0,0586	0,0483	-1,21	0,8872
Inflamación intersticial	23	30,43%	28,17%	0,0316	0,1013	0,31	0,3776
<b>Cronicidad</b>							
Esclerosis segmentaria global	23	30,43%	18,34%	0,1481	0,078	1,9	0,0287
Atrofia tubular	23	30,43%	33,08%	-0,0395	0,1025	-0,39	0,6502
Fibrosis intersticial	23	26,09%	21,55%	0,0578	0,0856	0,68	0,2496
Semilunas fibrosas	23	13,04%	14,56%	-0,0177	0,0587	-0,3	0,6186

**Tabla 6 – Pacientes con TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a cuatro años de seguimiento de acuerdo, según la clasificación de biopsia inicial**

Grado reportado en la biopsia de diagnóstico	n = 9	
	Bajema	OMS
Grado I	0	0
Grado II	0	0
Grado III	1	1
Grado IV	5	5
Grado V	2	3
Grado VI	1	0

OMS: Organización Mundial de la Salud

cador confiable de supervivencia renal a largo plazo<sup>21,22</sup>. Se cuestiona, entonces, la posibilidad de tener otros biomarcadores (histológicos o moleculares) que, de manera prematura, pueden predecir la sobrevida renal en pacientes con NL.

En nuestro estudio, al momento del diagnóstico, el 28% (n = 9) de los pacientes con bloque histopatológico tenía TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se realizó una correlación con los componentes de la escala ISN/RPS y hubo evidencia de nivel de acuerdo bajo en todas las características histopatológicas para falla renal. En el índice de actividad lo predominante fue la cariorexis (34%) y en cronicidad fue la atrofia tubular (27%), las 2 variables con coeficiente kappa insignificante. En un estudio

de 203 pacientes con NL se compararon los factores asociados con la inflamación túbulo-intersticial y fibrosis intersticial o atrofia tubular, y se halló que el 30% de los pacientes, al momento de la biopsia, presentó TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, de los cuales, el 60% presentó inflamación túbulo-intersticial moderada a severa y el 70% experimentó atrofia tubular moderada a severa, que se relacionan con una pobre respuesta renal en el seguimiento<sup>23</sup>.

En el seguimiento (mediana de 2,3 años) 9 de 23 pacientes tenían TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. También, se llevó a cabo la correlación con los ítems de la escala ISN/RPS y hubo evidencia de nivel de acuerdo bajo en todas las características histopatológicas para falla renal. En el índice de actividad, lo predominante fue la cariorexis (26%) y en cronicidad lo fueron la atrofia tubular y la esclerosis segmentaria global (30,4%), las tres variables con coeficiente kappa insignificante. En la literatura son muchos los esfuerzos por hallar variables pronósticas de supervivencia renal, pero pocos los resultados satisfactorios. En cohortes de pacientes europeos adultos con NL (n = 98), divididos en clase proliferativa y no proliferativa, se estudiaron marcadores histológicos predictores para compromiso, de acuerdo con la clasificación ISN/RPS renal, establecido como TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los resultados sobre la supervivencia renal a largo plazo fueron limitados<sup>24</sup>. Tao et al. valoraron la posible asociación de la presencia de semilunas con ciertas características clínicas en 288 pacientes adultos con NL. A pesar de que la presencia general de

semilunas celulares o fibrocelulares (es decir, sin discriminar el porcentaje de compromiso glomerular) se describió en el 50,7% de los pacientes, no se reportan correlaciones positivas entre estas y la disminución > 30% de la TFG, TFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, requerimiento de diálisis al menos por 6 meses o muerte a una mediana de seguimiento de 76,5 meses. Los estudios en población pediátrica son aún más limitados, sin evidencia clara de marcadores histopatológicos que identifiquen un pronóstico renal<sup>25</sup>.

Este estudio presenta varias limitaciones: la primera, debido a su naturaleza retrospectiva, algunos de los datos no estaban disponibles. La segunda, por el tamaño de muestra a conveniencia, los resultados del estudio pueden no ser extrapolables a otros ambientes clínicos. La tercera, las muestras fueron evaluadas por un solo patólogo (CJ), por lo que no fue posible estimar la variabilidad interobservador para el diagnóstico. A pesar de ello, este estudio tiene fortalezas. Los pacientes están clasificados con la escala de manejo actual (ISN/RPS) revisada por Bajema et al., a diferencia de estudios previos que ofrecen la clasificación con escalas anteriores. En Colombia, Beltrán-Avenida et al.<sup>25</sup> describieron una cohorte de 11 pacientes con nefropatía lúpica y encontraron un compromiso renal al momento de la BR en el 74% de los casos y depuración de creatinina disminuida en el 45%. Los hallazgos histopatológicos se clasificaron de acuerdo con los parámetros de la OMS, pero sin la descripción de estos en relación con la supervivencia renal<sup>25</sup>. Los estudios previos en pacientes pediátricos en Colombia con NL, como ya se mencionó, han caracterizado clínicamente a esta población y en un estudio se correlacionaron las lesiones observadas en la BR con las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. Por lo anterior, el presente estudio tiene una gran fortaleza, pues es el primero que estima el nivel de acuerdo entre las biopsias renales de pacientes pediátricos con NL en Colombia y la función renal, evaluándolo como biomarcador para predecir falla renal en nuestra población.

## Conclusión

Los hallazgos de la BR pueden ser insuficientes para evaluar la predicción de la supervivencia de la función renal, por lo que el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con NL deben realizarse utilizando otros biomarcadores y signos clínicos. Deben llevarse a cabo estudios prospectivos que puedan confirmar esta hipótesis.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflictos de intereses

Jaime Manuel Restrepo y Laura Torres-Canchala tienen un vínculo laboral con la institución.

## Agradecimientos

Agradecemos al Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili por el soporte dado durante todo el proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Klein-Gitelman M, Lane JC, Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Systemic lupus erythematosus. En: *Textbook of pediatric rheumatology*. seventh ed. Elsevier; 2016. p. 285-317, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-24145-8.00023-5>.
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: Challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382:809-18, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60889-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60889-2).
- Wong S-N, Tse K-C, Lee T-L, Lee K-W, Chim S, Lee K-P, et al. Lupus nephritis in Chinese children - A territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1104-12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0052-3>.
- Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez J. Subgrupos de lupus eritematoso sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol*. 2008;15:291-8.
- Villalobos R, Rovetto P, Cortés A, Restrepo de Rovetto C. Descripción de los casos de nefropatía lúpica diagnosticados por biopsia en el Hospital Universitario del Valle, Cali, 1995-2000. *Colomb Med*. 2002;33:145-8.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152:550-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.019>.
- Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16:550-5, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307080636>.
- Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:799-814, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327352>.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:345-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>.
- Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and updates on pediatric lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:833-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2013.05.001>.
- Oates J. Renal biopsy at the onset of clinical lupus nephritis: can it yield useful information? *J Rheumatol*. 2007;34:256-8.
- Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: Evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:300-7, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181f27e8f>.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521-30, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National

- Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93:789-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>.
15. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, Mohan C. A systematic review of interpathologist agreement in histologic classification of lupus nephritis. *Kidney Int Rep.* 2019;4:1420-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.011>.
  16. 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, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10601016>.
  17. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104:849-54, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80479-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80479-5).
  18. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3, <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.75>.
  19. Dionne JM, Harris KC, Benoit G, Feber J, Poirier L, Cloutier L, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for the diagnosis, assessment, prevention, and treatment of pediatric hypertension. *Can J Cardiol.* 2017;33:577-85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.007>.
  20. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:265-81, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>.
  21. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2020;7:e000389, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2020-000389>.
  22. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: A valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000213, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2017-000213>.
  23. Londoño-Jimenez A, Mowrey WB, Putterman C, Buyon J, Goilav B, Broder A. Tubulointerstitial damage in lupus nephritis: a comparison of the factors associated with tubulointerstitial inflammation and renal scarring. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1801-6, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40575>.
  24. Vandepapelière J, Aydin S, Cosyns JP, Depresseux G, Jadoul M, Houssiau FA. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain lupus nephritis inception cohort. *Lupus.* 2014;23:159-65, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313514623>.
  25. Beltrán-Avenidaño G, Mejía-Gaviria N, Martínez-Insuasty M, Martínez-Riveros P. Nefropatía lúpica en niños, Correlación clínica patológica en una institución pediátrica de Bogotá - Colombia. *Rev Fac Med.* 2004;52:121-31.