



PREDICTORES DE LA SOBREVIVENCIA RENAL EN
PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA EN UN
CENTRO DE REFERENCIA EN MEDELLÍN,
COLOMBIA.



Predictores de la sobrevida renal en pacientes con nefritis lúpica en un centro de referencia en Medellín, Colombia.

Lina Marcela Aguirre Hernández MD¹

Katherin Ortigón MD²

Luis Fernando Arias MD DsC³

Joaquín Roberto Rodelo MD MsC⁴

¹Médico internista, Residente de especialización en Nefrología, Universidad de Antioquia.

²Médico General, Universidad de Antioquia

³Especialista en Patología y Nefropatología, Profesor Titular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁴Especialista en Nefrología Hospital San Vicente Fundación, Profesor Asociado, Sección Nefrología y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

Resumen:

Introducción:

Los pacientes con nefritis lúpica (NL) tienen una mayor mortalidad que aquellos pacientes con lupus eritematoso sistémico sin nefritis lúpica. Diez a 30% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal crónica terminal. Se ha buscado conocer cuáles son las variables de la nefritis lúpica que pueden impactar el pronóstico para evaluar el tratamiento más adecuado. Entre ellas, la inflamación intersticial, fibrosis y atrofia tubular (IFTA) en la biopsia renal, se han considerado en otros estudios variables independientes que parecen aumentar el riesgo de morir en NL, por esta razón en este estudio retrospectivo se busca evaluar si la inflamación intersticial y el IFTA en nuestra población local, se asocian a menor sobrevida renal y/o mayor mortalidad.

Métodos:

Estudio observacional retrospectivo con seguimiento prospectivo para desenlaces clínicos (Ambispectivo) en el servicio de patología de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación, institución hospitalaria de alto nivel de complejidad y de carácter universitario ubicada en Medellín, Colombia entre los años 2011 y 2019. Se obtuvieron las variables demográficas, clínicas, de laboratorio e histopatológicas. Las biopsias renales de los pacientes se estratificaron según la sociedad Internacional de nefrología y patología renal (ISN/RPS) del 2003. Se estimó las características de la NL al debut por tipo de clasificación utilizando los métodos anovas, kruskal wallis, chi cuadrado de independencia y test exactos de Fisher de acuerdo con las distribuciones. Se utilizó un análisis de regresión de Cox para determinar la supervivencia renal, ajustada por variables fijas como edad, sexo, etnia, CKD_epi, tipo de tratamiento, IFTA, clasificación de nefritis, índice de actividad, índice de cronicidad y tipo de remisión tanto univariado como multivariado. Se reportan las HR con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las curvas de

supervivencia se generaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rango logarítmico de Mantel-Cox para la clasificación de nefritis lúpica, IFTA, tipo de remisión e inflamación intersticial.

Resultados:

Se revisaron 635 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica en la biopsia renal en el servicio de patología de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación entre los años 2011 y 2019 de los cuales se incluyeron 285 pacientes. La muerte, el requerimiento de diálisis y luego la realización del trasplante de riñón ocurrió en 95 de 285 pacientes en especial en los pacientes con más grado de fibrosis y atrofia tubular. Las curvas de supervivencia mostraron que la fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada-severa estuvo asociada a peor supervivencia renal en todos los pacientes con significancia estadística ($P=0.017$). Con un IFTA más grave en la clase IV+V comparado con clase III +V, pero sin una tendencia a la significancia estadística. Al realizar el análisis multivariado, de acuerdo con las variables confusoras establecidas en el protocolo, la edad y la ausencia de inflamación se comportaron como un factor protector estadísticamente significativas; y el IFTA leve más la remisión completa tuvieron tendencia a favorecer la supervivencia libre de diálisis de los pacientes con nefritis lúpica, con significancia estadística para el desenlace combinado de muerte o supervivencia renal. El análisis multivariado por riesgos competentes donde la muerte compite con la terapia de soporte renal (los pacientes que fallecieron sin llegar a diálisis fueron censurados en el análisis de supervivencia) se evidenció que el CKD EPI y la remisión completa a los 6 meses son los mejores predictores de supervivencia renal con significancia estadística.

Conclusión:

En este estudio retrospectivo, con desenlaces prospectivos de pacientes atendidos en un centro de referencia de enfermedades reumatológicas de la ciudad de Medellín, Colombia. La inflamación intersticial ausente se correlacionó en el análisis multivariado con la supervivencia renal libre de diálisis o trasplante de riñón. Por su parte el IFTA moderado y grave demostraron una tendencia a tener peor pronóstico para la supervivencia renal sin requerimiento de diálisis, con una curva de supervivencia renal por método de Kaplan Meier significativamente mayor en la supervivencia de los pacientes con IFTA leve u ausente.

Palabras claves: fibrosis intersticial, inflamación intersticial, biopsia renal, nefritis lúpica, patología renal, atrofia tubular.

Keywords: interstitial fibrosis, interstitial inflammation, kidney biopsy, lupus nephritis, renal pathology, tubular atrophy.

Introduction:

Lupus nephritis (LN) is the manifestation of systemic lupus erythematosus associated with increased mortality and progression to end-stage chronic kidney disease. We have sought to know which are the variables that can impact the prognosis to evaluate the most appropriate treatment. Among them, interstitial inflammation and IFTA in kidney biopsy have been considered in other studies independent variables that seem to increase the risk of dying in LN, for this reason this retrospective study seeks to evaluate whether interstitial inflammation and IFTA in our local population are associated with lower renal survival and / or higher mortality.

Methods:

This Retrospective observational study with prospective follow-up for clinical outcomes (Ambispective) performed in the pathology service of the University of Antioquia and the Hospital San Vicente Fundación, a highly complex university-based hospital institution located in Medellín, Colombia between 2011 and 2019. Demographic, clinical, laboratory and histopathological variables were obtained. The patients were stratified according to the International Society of Nephrology and Renal Pathology (ISN / RPS) of 2003. The characteristics of lupus nephritis at onset were estimated by type of lupus classification, anovas, kruskal wallis, chi square of independence and exact tests of Fisher according to the distributions were used. A Cox regression analysis was used to determine renal survival, adjusted for fixed variables such as age, sex, race, CKD_epi, type of treatment, IFTA, nephritis classification, activity index, chronicity index, and univariate type of remission. as multivariate. HRs are reported with their respective 95% confidence intervals. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method and compared using the Mantel-Cox log rank test for the classification of lupus nephritis, IFTA, remission type, and interstitial inflammation.

Results:

635 medical records of patients with a diagnosis of lupus nephritis in renal biopsy were reviewed in the pathology service of the University of Antioquia and the Hospital San Vicente Fundación between the years 2011 and 2019, of which 285 patients were included. Death, dialysis or kidney transplantation occurred in 95 of 285 patients, especially in patients with a higher degree of fibrosis and tubular atrophy. Survival curves showed that interstitial fibrosis and moderate-severe tubular atrophy were associated with worse renal survival in all patients with statistical significance ($P = 0.017$). With a more severe IFTA in class IV + V compared to class III + V, there was a non-statistically significant trend. When performing the multivariate analysis, according to the confounding variables established in the protocol, age and the absence of inflammation were statistically significant and mild IFTA plus complete remission tended to be statistically significant for the combined outcome of renal death or survival. Multivariate risk-competent analysis for the composite outcome of death and renal survival demonstrated that GFR and 6-month complete remission are the best predictors of renal survival and mortality with statistical significance.

Conclusion

In this retrospective study with prospective outcomes of patients treated at a reference center for rheumatological diseases in the city of Medellín, Colombia. Interstitial inflammation was correlated in the multivariate analysis with renal survival free of dialysis or kidney transplantation. On the other hand, moderate and severe IFTA showed a tendency to have a worse prognosis in the multivariate analysis, but in the renal survival curve by Kaplan Meier, survival was significantly higher in patients without IFTA.

Introducción:

La nefritis lúpica (NL) representa la primera manifestación clínica del Lupus en el 15 a 20% referido por Agnes B.Fogo del departamento de patología de la universidad de Vanderbilt Nashville. Asociada con una mortalidad y progresión a

enfermedad renal terminal en el 10% según J. Stewart Cameron, en la Clínica Mayo, con mayor agresividad en la población afroamericana. La NL clase IV llega a terminar en enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el 44% a los 15 años^{1 2}. Siendo la incidencia de la ERCT de 2.3 por 1000 pacientes/año.^{3 4} Según Samir V Parikh et al, nefrologo en Columbus, Ohio, de la Fundación Nacional del Riñón, la NL ocurre en el 50% generalmente en los primeros 6 a 36 meses del diagnóstico de lupus, con una incidencia alta en raza negra (34-51%), hispanicos (31-43%), Asiático (33 a 55% y blancos (14 a 23%).⁵ Con un estudio retrospectivo previo en el hospital Universitario San Vicente de Paul, en donde la nefritis lúpica (NL) de forma temprana se manifestó en el 86.8% de los pacientes al momento del diagnóstico y en el primer año, y solo el 10,5% presentaron NL entre uno y cinco años luego del diagnóstico de LES, disminuyendo al 2,7% luego del quinto año.⁶

Dada la alta prevalencia e incidencia de la enfermedad renal en lupus, en el 2003, la sociedad Internacional de nefrología y patología renal (ISN/RPS) estableció una nueva clasificación de la nefritis lúpica en clases e índices de actividad o cronicidad.⁷ Austin et al, observaron la sobrevida asociada a la edad y la cronicidad demostrando como los grupos considerados de alto riesgo (índice de cronicidad mayor a 1 menor de 24 años o mayor de 24 años con un índice de cronicidad mayor a 5) incrementan el riesgo de enfermedad renal terminal. Adicionalmente, los pacientes con marcado índice de actividad claramente aumentaron el índice de falla renal.⁸

En el momento, se han realizado nuevos estudios en donde se evalúa el pronóstico renal con base en otras variables independientes como la inflamación intersticial, fibrosis intersticial y atrofia tubular, siendo predictores significativos de sobrevida renal, contribuyendo a la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de estos pacientes.⁹ La fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) moderado severo estuvo asociado a elevado riesgo de enfermedad renal crónica terminal y muerte en 202 biopsias en el hospital de Brigham en Boston.¹⁰ Adicionalmente en otro estudio realizado en la Universidad de Yale, en USA, la nefritis lúpica clase IV tenían una peor sobrevida renal, especialmente con lesiones glomerulares activas y crónicas; y la inflamación intersticial mayor del 5% se asocio a pobre pronostico.⁹

En este estudio se buscó evaluar si la inflamación intersticial, fibrosis y atrofia tubular en la biopsia renal de pacientes con NL eran predictores de sobrevida renal en nuestra población local.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y contexto

Se realizó un estudio observacional retrospectivo con seguimiento prospectivo para desenlaces clínicos (Ambispectivo) en el servicio de patología de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación, institución hospitalaria de alto nivel de complejidad y de carácter universitario ubicada en Medellín, Colombia entre los años 2011 y 2019.

Pacientes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un nivel máximo de dos biopsias renales con diagnóstico de nefritis lúpica. Se excluyeron biopsias con dichos diagnósticos en trasplantados, con tumor renal primario o metástasis renal asociada e historias clínicas con datos incompletos en el ingreso inicial.

Patología renal

La biopsia inicial fue clasificada usando los criterios ISN/RPS del 2003, por dos nefropatólogos. En las biopsias se evaluó la fibrosis intersticial y la atrofia tubular por lo diferentes métodos de tinción: hematoxilina (H&E) y eosina, ácido periódico-Schiff (PAS), tinciones de plata y tricrómico. Utilizando las siguientes categorías: Grado 0: 5%; Grado 1: 5–25%; Grado 2: 25–50%; Grado 3: > 50%. Todas las biopsias se evaluaron mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia, en algunos se contaba con la microscopía electrónica.

Variables

La variable de exposición fue la presencia de nefritis lúpica en la biopsia renal en pacientes con diagnóstico de lupus en el servicio de patología de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación.

Los desenlaces principales evaluados fueron el inicio de la terapia de reemplazo renal o la realización de trasplante posterior a la diálisis y la mortalidad determinada de acuerdo con la última visita de seguimiento disponible o la realización de un protocolo de llamada telefónica a todos los pacientes.

Las variables de confusión elegidas con base en la literatura disponible a la fecha fueron: sexo, edad del paciente en años, creatinina sérica, etnia, hipertensión arterial. Para la creatinina, TFG – CKD EPI, puntajes de SLEDAI, se tomaron los datos de la historia clínica del ingreso a la realización de la biopsia renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Las variables descriptivas recolectadas fueron datos demográficos, parámetros de laboratorio, parámetros inmunológicos y clínicos del lupus eritematoso sistémico. También se obtuvo información acerca de la causa de muerte y las complicaciones como recaída y adherencia de los pacientes.

Tamaño de muestra

No se hizo cálculo formal de muestra, dado que se analizó toda la población disponible en la cohorte.

Control de Sesgos

Se identificó el riesgo de sesgo de información, el cual se mitigó definiendo unas variables mínimas que debían ser ingresadas a la base de datos en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Adicionalmente, el sesgo de selección debido a que no todos los lúpicos con manifestaciones renales se les realiza biopsia renal.

Análisis estadístico

Las variables categóricas y ordinales se expresan como frecuencias absolutas y relativas; las variables continuas como medias con desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos, según la distribución de los datos. Para la exploración de las características de la nefritis lúpica al debut por tipo de clasificación se utilizan anovas,

kruskal wallis, chi cuadrado de independencia y test exactos de Fisher de acuerdo con las distribuciones. Se utilizó un análisis de regresión de Cox para determinar la supervivencia renal, ajustada por variables fijas como edad, sexo, etnia, CKD_epi, tipo de tratamiento, IFTA, clasificación de nefritis, índice de actividad, índice de cronicidad y tipo de remisión tanto univariado como multivariado. Se reportaron las HR con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las tasas de supervivencia se generaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rango logarítmico de Mantel-Cox para la clasificación de nefritis lúpica, IFTA, tipo de remisión e inflamación intersticial. Un segundo modelo de riesgos competitivos se corrió para la supervivencia del paciente, considerando como evento la diálisis y como riesgo que compite la muerte, se consideraron las mismas covariables que en el modelo anterior. Finalmente se comparan características demográficas y clínicas para los pacientes muertos, con diálisis o trasplante versus los pacientes sin ninguno de estos desenlaces a través de pruebas t de student, la prueba de la U de Mann-Whitney, chi cuadrado de independencia o exacta de Fisher de acuerdo a las distribuciones de los datos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con STATA 14 (Stata Corp. College Station, TX, EE. UU.)

Consideraciones éticas

Dentro de los Lineamientos Nacionales este proyecto se clasifica según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia en el Artículo 11 como sin riesgo. En el cual, se recolectó la información de las historias clínicas y no se realizó una intervención en los manejos médicos u procedimientos. De acuerdo con lo anterior, no se consideró obligatorio obtener el consentimiento informado y se utilizó para evaluar la supervivencia un protocolo de llamada.

Resultados

Se revisaron 635 historias clínicas de pacientes a quienes se les solicitó la biopsia renal por una evaluación clínica y paraclínica sugestiva de nefritis lúpica con diagnóstico confirmado posteriormente en el servicio de patología de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación. Se excluyeron 350 pacientes, debido a que 110 eran población menor de 18 años, 111 pertenecían a entidades de salud externas, 73 se encontraban extraviadas debido al sistema electrónico de almacenamiento de las historias, 44 de las historias de ingreso no contaban con datos claros y 12 pacientes tenían más de 2 biopsias renales. (Figura 1).

Características de los pacientes

De los 285 pacientes ingresados al estudio, 245 eran mujeres (86%), 219 mestizos (77%) y 117 con hipertensión al diagnóstico de nefritis lúpica (41%). Con una presión arterial promedio sistólica 130mmhg (RIC= 116-140) y presión arterial diastólica 80mmhg (RIC=70-90). La mediana de edad al momento de la biopsia renal fue 32.7 años. La media de la duración del lupus eritematoso sistémico hasta la toma de la biopsia fue de 240 días.

En los parámetros de laboratorio el promedio de la concentración de creatinina al ingreso del diagnóstico de nefritis lúpica fue de 0.9 (RIC=0.7 – 1.5). El nivel promedio de proteínas en orina de 24 horas en mg fue de 2534 (RIC=1184-5130) y a los 6 meses de tratamiento el control promedio de las proteínas en orina de 24 horas fue de 500mg (RIC=150 a 1579), con cilindros granulares en el sedimento positivos en 72 pacientes (25%) y cilindros hialinos positivos en 67 pacientes (24%). En los parámetros inmunológicos, la mediana para los títulos de ANAS fue de 1: 640 (RIC 160 - 1280), de anti DNA 1:40 (RIC=10-80), C3 de 47 (RIC= 32-67) y C4 de 6 (RIC = 3- 11). El Anti Ro positivo en 88

pacientes (31%). El promedio de índice de actividad 5 (RIC=1-8) y de cronicidad 1 (RIC= 0- 3). En los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) del lupus, el compromiso articular fue la manifestación más frecuente referida en 201 pacientes (71%) y luego las manifestaciones cutáneas agudas en 154 pacientes (54%) (Tabla 1).

Sobrevida renal y ISN/RPR clase.

El debut de lupus con compromiso renal se dio en 188 pacientes (66%), de estos el 1% pertenecían a la nefritis lúpica clase I, 11% a la clase II, 16% a la clase III, 41% a la clase IV, 12% a la clase V, 10% a la clase V y III y 10% a la clase V y IV según la clasificación elaborada por la ISN/RPS. Entre aquellos con datos de uso de medicación en glomerulonefritis proliferativa, el 60% recibió esteroide más ciclofosfamida según el esquema diseñado por el Instituto Nacional de Salud (NIH), el 20% micofenolato mofetil, el 6% rituximab y el 0.7% tacrolimus más micofenolato mofetil (terapia multitarget). En general, 57 de 285 pacientes (20%) evolucionaron a terapia de remplazo renal. En cuanto al requerimiento de terapia de reemplazo renal (TTR), la terapia de hemodiálisis se realizó en 42 de 57 pacientes del estudio (72%), diálisis peritoneal en 11 de 57 pacientes (19%) y luego el trasplante renal en los pacientes en TRR se dio en 5 de 57 pacientes (9%) (Tabla 2).

Los pacientes con clase IV tenían una presión arterial sistólica y diastólica más elevadas, índice de actividad alto, índice de cronicidad alto, una creatinina más elevada, un BUN más elevado y mayor hematuria (Tabla 3). Según el análisis de supervivencia de Kaplan- Meier la nefritis lúpica clase IV más la combinación clase IV y V tenía tendencia a peor sobrevida renal ($P=0.052$), sin diferencia significativa en la clase IV sola ($P=0.145$) (Figura 3 y 4).

Sobrevida renal y lesiones túbulo intersticial

La tasa de supervivencia renal según el método de Kaplan Meier detectó que inflamación intersticial presente versus ausente no se asoció con diferencias en el resultado (sobrevida libre de diálisis) ($P=0.489$). La fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada-severa estuvo asociada a peor sobrevida renal en todos los pacientes con significancia estadística ($P=0.017$) (Figura 5 y 6).

Sobrevida renal y remisión completa y parcial

La remisión completa a los 6 meses se presentó en 136 pacientes (48%) y remisión parcial en 38 pacientes (13%), sin remisión en 111 pacientes (39%), sin diferencia significativa en la sobrevida ($P=0.129$) (Figura 7 y 8).

Análisis multivariado

Al realizar el análisis multivariable, de acuerdo con las variables confusoras establecidas en el protocolo, se encontró un HR 1.04 (IC 95% 1.0-1.07, $P=0.013$) para la edad, con un peor pronóstico de sobrevida renal libre de diálisis para los afroamericanos con un HR 2.76 (IC 0.99-7.68, $p=0.050$); y para los que tenían un índice de cronicidad mayor HR 1.62 (IC 1.06-2.47, $p=0.026$) con significancia estadística. La inflamación intersticial ausente se comportó como un factor protector para la supervivencia renal libre de diálisis HR 0.19 (IC 0.04-0.81, $P=0.025$); y el IFTA leve u ausente tenía tendencia a un mejor pronóstico para la sobrevida renal HR 0.25 (IC 0.06-1.08, $P=0.063$). Los pacientes que alcanzaban la remisión completa tenían una tendencia a tener mejor pronóstico en el resultado renal, pero sin significancia estadística debido a un intervalo de confianza ancho por el tamaño de muestra HR 0.28 (IC 0.07-1.10, $P=0.068$) (Tabla 4). Al realizarse la regresión de riesgos competitivos para el análisis multivariado para la supervivencia del paciente, el CKD epi con un SHR 0.98 (IC 0.97-0.99, $P=0.024$) y la remisión completa del paciente

con nefritis lúpica con un SHR de 0.18 (IC 0.06-0.54, P=0.002) presentaron significancia estadística como factores protectores (Tabla 5).

Mortalidad y diálisis

El grupo de mortalidad y diálisis se caracterizó por una mayor frecuencia de NL clase IV, mayor proteinuria en orina de 24 horas al diagnóstico, mayor proteinuria a los 6 meses, mayor IFTA leve, moderado mas severo y un mayor índice de actividad y de cronicidad que aquellos no fallecidos, ni sometidos a diálisis ni a trasplante. (Tabla 6).

Discusión

La nefritis lúpica es definida como una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio confirmadas por la biopsia renal.

La utilidad de la biopsia en el diagnóstico de nefritis lúpica demuestra como las variables pronosticas independientes denominadas inflamación intersticial y el IFTA tienen tendencia a un peor pronóstico en la sobrevida renal libre de diálisis, después de ajustar las variables de confusión en los análisis multivariantes. Concordante con los estudios realizados por el departamento de patología de la Universidad de Yale y hospital Brigham and Women's, Boston, MA. En el primer estudio mencionado anteriormente, se realizó la biopsia inicial evaluando al menos 10 glomérulos con las siguientes categorías: inflamación intersticial, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Usando las siguientes categorías para la inflamación intersticial y el IFTA: Grado 0: menor de 5%, Grado 1: 5 a 25%, Grado 2: de 25 a 50% y grado 3 que es mayor del 50%. Definiendo la sobrevida renal según el tiempo entre la biopsia y el desarrollo de ERC terminal TFG < 15ml/min por al menos 3 meses, requerimiento de TRR mayor a 6 meses y trasplante renal. La inflamación intersticial estuvo asociada con empeoramiento de la sobrevida renal en todos los pacientes, siendo mayor cuando el compromiso inflamatorio era mayor del 50% con una HR 7.57, que asociado a una clase IV aumentaba el pésimo pronóstico renal con un HR a 18,36; y el IFTA del >50% tuvo un riesgo de TRR del 50% y mortalidad del 25% ^{10 9}

Todas estas asociaciones se empezaron a evaluar desde el 2010, cuando se desarrolló un estudio evaluando 313 pacientes con nefritis lúpica entre los 13 a los 71 años de edad, en 5 centros en China, determinando el grado de inflamación intersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Encontrando la clase IV como la más severa, clase III moderada, clase II y V leve. Con igual inflamación intersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial entre la clase III y IV-S. La inflamación fue significativamente más severa en la clase IV-G que la clase IV-S. Pero en la atrofia tubular y fibrosis intersticial fue similar. Adicionalmente, la fibrosis intersticial fue más alta en el grupo clase III y IV A/C. Se realizó en este estudio el análisis univariable de la sobrevida renal y se encontró que la fibrosis intersticial, atrofia tubular e inflamación intersticial fueron factores de riesgo para el resultado en nefritis lúpica, con peor pronóstico renal a más altos índices. Dado que la enfermedad tubulointersticial fue encontrada en el 51% de los pacientes con nefritis lúpica, su presencia es muy importante para guiar el tratamiento y predecir el pronóstico de la nefritis lúpica.¹¹

Yoko Wada et al, miembro de la división de nefrología y reumatología en la Universidad de Niigata Japon, describió en su estudio como la presentación clínica de la nefritis lúpica puede ser silente en el uroanálisis, con función renal y proteinuria en rango normal; y la elevación de anti DNA ds con hipocomplementemia persistente sugerirían dicha entidad en los pacientes.¹² De lo contrario, la nefritis lúpica se puede caracterizar por hematuria, leucocituria, cilindros

celulares y proteinuria leve o con síndrome nefrítico, nefrótico o rápidamente progresivo.¹³En este estudio se evidencian dichos cambios según el tipo de nefritis lúpica. Encontrando que algunas variables son constantes en los pacientes. En la última guía KDIGO, refieren que debido a que los hallazgos clínicos no siempre se correlacionan con la extensión o gravedad de la afectación renal, una biopsia de riñón es útil para confirmar el diagnóstico y para la evaluación de las características de actividad y cronicidad que informan las decisiones de tratamiento y pronóstico. Por tanto, que el médico debe prestar especialmente atención a las características histopatológicas activas y crónicas que afectan a diferentes elementos del parénquima renal, especialmente con respecto a lesiones activas potencialmente reversibles.

Debido a que los criterios de clasificación existentes para el LES funcionan mejor en los pacientes con una enfermedad de larga duración que en el LES de reciente inicio; y existe un incremento en el reconocimiento y demanda de pacientes con lupus de inicio temprano, en el 2019 se estandariza una nueva clasificación por la Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR criterio), en donde la biopsia renal con nefritis lúpica de clase III o IV de tipo proliferativa, es la que tiene más peso dentro de los criterios diagnósticos.¹⁴Es por tanto, que la realización de la biopsia es parte importante en el tratamiento de estos pacientes y depende de los cambios en la clínica y paraclínicos para su ejecución.^{15 16}

Limitaciones del estudio

Si bien el número de pacientes incluidos en el estudio es similar a los estudios previos mencionados, este tamaño de muestra puede tener insuficiente poder para detectar diferencias en la supervivencia del paciente con nefritis lúpica. Adicionalmente, las características del diseño del estudio y la recolección de los datos pueden dar origen a sesgos de información y selección. Particularmente porque algunas de las instituciones de salud de alto nivel de complejidad en algunas ocasiones no realizan el seguimiento de los pacientes sino solo la atención del evento agudo en nuestro país. Por tanto, se tiene pérdida de algunos pacientes en el tiempo y se puede ver reflejado en la supervivencia que era uno de los resultados importantes a evaluar. Por otro lado, al instaurar el protocolo de llamada telefónica algunos de los pacientes no tienen una adecuada adherencia a la terapia y no conocen la medicación instaurada institucionalmente.

No obstante, consideramos que nuestro estudio refleja las características clínicas, paraclínicas e histopatológicas de la población de una institución local con atención de pacientes con nefritis lúpica. Avanzando en factores pronósticos para la atención de pacientes con dicha entidad.

Conclusión

En este estudio retrospectivo, con desenlaces prospectivos de pacientes atendidos en un centro de referencia de enfermedades reumatológicas de la ciudad de Medellín, Colombia. La inflamación intersticial ausente se correlacionó positivamente en el análisis multivariado con la supervivencia renal libre de diálisis o trasplante de riñón. Por su parte el IFTA moderado y severo demostraron una tendencia a tener peor pronóstico en el análisis multivariado, pero en la curva de supervivencia renal por el método de Kaplan meier fue significativamente mayor la supervivencia en los pacientes

sin IFTA. El análisis multivariado por riesgos competentes para el desenlace compuesto de muerte y supervivencia renal demostró que la remisión completa a 6 meses se comportó como un factor protector con significancia estadística. Consideramos que se necesita más pacientes en nuestro estudio para identificar con mayor precisión las variables correlacionadas con sobrevida renal y mortalidad en nuestra población de pacientes con nefritis lúpica demostrada por biopsia.

Figuras y Tablas.

Figura 1. Flujo de reclutamiento de pacientes.

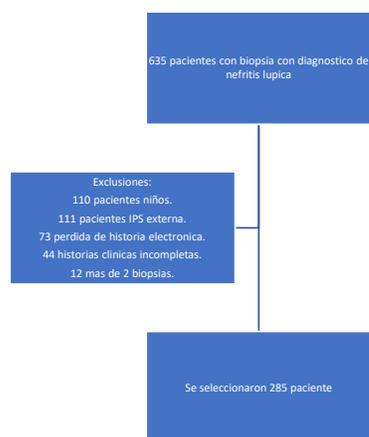


Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	N = 285
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Edad	32.7 ± 11.2
Sexo - Femenino	245 (86%)
Raza –	
Blanco	31 (11%)
Afro	33 (12%)
Mestiza	219 (77%)
Presión arterial sistólica	130 (116 – 140)
Presión arterial diastólica	80 (70 – 90)
Hipertensión	117 (41%)
Uso de IECAs o ARA II	211 (74%)
Tiempo de evolución del lupus en días hasta la toma de biopsia	240 (30 – 1440)
Tiempo de duración de la enfermedad renal en días hasta la toma de biopsia	300 (15 – 300)
PARAMETROS DE LABORATORIO	
Creatinina	0.9 (0.7 – 1.5)
TFG por CKD - EPI	90 (48 – 118)
BUN	20 (14 – 35)
DHL	245 (202 – 363)
Hb	10.4 (9.1 – 11.7)
Leucocitos	5900 (4200 – 8700)
Neutrófilo	4100 (2800 – 6300)
Linfocitos	1100 (700 – 1700)
Plaquetas	234500 (159000 – 315000)
Proteínas en orina de 24 horas en mg	2534 (1184 – 5130)
Proteínas en orina de 24 horas en mg a los 6 meses (n = 150)	500 (150 – 1579)
Hematíes en el sedimento	8 (3 – 30)
Cilindros granulares positivos	72 (25%)
Cilindros hialinos positivos	67 (24%)

Leucocitos en el sedimento	5 (1 – 12)
PARAMETROS INMUNOLOGICOS	
ANA	1: 640 (160 – 1280)
Anti_DNA	1: 40 (10 – 80)
Anticoagulante lúpico >= 1.2	37 (25%)
Anticoagulante lúpico (solo para positivos)	1.6 (1.4 – 1.8)
Anticardiolipina IgG > 6	81 (28%)
Anticardiolipina IgG (solo para positivos)	13.8 (8.4 – 30.0)
Anticardiolipina IgM >10 positivo	42 (15%)
Anticardiolipina IgM (solo para positivos)	25.5 (15.7 – 40.0)
Anti Ro > 15	88 (31%)
Anti Ro (solo para positivos)	112 (60 – 200)
Anti La > 15	40 (14%)
Anti La (solo para positivos)	46.3 (29.5 – 108.8)
Anti RNP	21 (3.5 – 162)
Anti SM	13 (3 – 129)
Coombs	
Positivo más de 2 cruces	50 (18%)
C3	47 (32 – 67)
C4	6 (3 – 11)
SLEDAI (n = 60)	17 (13 – 24)
Anca MPO (n = 14)	2.2 (1.1 – 100.0)
Anca PR3 (n = 14)	2.0 (1.4 – 20.0)
Índice de Actividad	5 (1 – 8)
Índice de cronicidad	1 (0 – 3)
CRITERIOS ACR DEL LUPUS	
Cutáneo agudo	154 (54%)
Discoide subagudo	37 (13%)
Úlceras orales	95 (33%)
Fiebre	65 (23%)
Psicosis	11 (4%)
Delirium	10 (4%)
Alopecia	99 (35%)
Derrame pleural	82 (29%)
Derrame pericárdico	44 (15%)
Pericarditis Aguda	10 (4%)
Compromiso articular	201 (71%)
Convulsiones	25 (9%)

Tabla 2. Desenlaces del paciente con nefritis lúpica.

DESENLACES	N = 285
Debut de con compromiso renal	188 (66%)
Calculo TFG para inicio de diálisis	10 (8 – 13)
Estado vital - Muerte	62 (22%)
Tiempo hasta la muerte en días	1695 (390 – 2580)
Causa de muerte	
Cardiovascular	5 (8%)
Infección	22 (35%)
Renal	2 (3%)
Otras	31 (50%)
Sin información	2 (3%)
Tratamiento de inducción en el momento de la toma de biopsia	
NIH	170 (60%)
Micofenolato+prednisolona	57 (20%)
Multitarget	2 (0.7%)
Rituximab	17 (6%)
Otros (Ciclosporina + prednisolona, Tacro+prednisolona)	39 (14%)
Uso de bolo de metilprednisolona	199 (70%)
Tratamiento de mantenimiento	
Micofenolato	112 (39%)
Azatioprina	69 (24%)
Ninguna	2 (0.7%)
Sin información	102 (36%)
Sin remisión	111 (39%)
Remisión completa a los 6 meses	136 (48%)
Remisión parcial a los 6 meses	38 (13%)
Terapia de reemplazo renal	57 (20%)
Tipo de Terapia de reemplazo renal	
Hemodiálisis	42 (72%)
Diálisis peritoneal	11 (19%)
Trasplante	5 (9%)
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	41 (14%)
Plasmaferesis	11 (4%)
Clasificación de nefritis lúpica según ISN/RPS	
Clase I	2 (1%)
Clase II	31 (11%)

Clase III	46 (16%)
Clase IV	116 (41%)
Clase V	34 (12%)
Clase combinada V y III	28 (10%)
Clase Combinada V y IV	28 (10%)
Clase IV según ISN/RPS	
Segmentario	17 (15%)
Global	86 (74%)
Sin información	13 (11%)
Hiper celularidad endocapilar	
Ausente	81 (18%)
<25%	59 (21%)
25 a 50%	39 (14%)
>50%	106 (37%)
Neutrofilos y cariorexis	
Ausente	205 (72%)
<25%	49 (17%)
25 a 50%	17 (6%)
>50%	14 (5%)
Necrosis fibrinoide	
Ausente	245 (86%)
<25%	31 (11%)
25 a 50%	6 (2%)
>50%	3 (1%)
Asas de alambre o depósitos subendoteliales y trombos hialinos	
Ausente	144 (51%)
<25%	50 (18%)
25 a 50%	34 (12%)
>50%	57 (20%)
Semilunas celulares yo fibrocelulares	
Ausente	192 (67%)
<25%	49 (17%)
25 a 50%	26 (9%)
>50%	18 (6%)
Inflamación intersticial	
Ausente	79 (28%)
<25%	135 (47%)
25 a 50%	51 (18%)
>50%	20 (7%)
semilunas fibrosas del total de glomérulos	
Ausente	243 (85%)
<25%	35 (12%)
25 a 50%	6 (2%)
>50%	1 (0.4%)
IFTA	
Ausente	186 (65%)
Leve	85 (30%)
Moderada	9 (3%)
Severa	5 (2%)
Glomeruloesclerosis del total de glomérulos	
Ausente	157 (55%)
<25%	87 (31%)
25 a 50%	27 (9%)
>50%	14 (5%)
Otros hallazgos	
Ausente	240 (84%)
Presente	10 (4%)
Vasculopatía	1 (0.4%)
Engrosamiento arteriola	3 (1%)
Hialinosis fibrosa de arteria	22 (8%)
MAT	3 (1%)
Daño tubular	2 (0.7%)
Vasculitis	3 (1%)
Sin información	1 (0.4%)
IgA	
Ausente	72 (25%)
+	39 (14%)
++	101 (35%)
+++	73 (26%)
IgG	
Ausente	27 (9%)
+	20 (7%)
++	123 (43%)
+++	115 (40%)
IgM	
Ausente	73 (26%)
+	43 (15%)
++	104 (36%)
+++	66 (23%)

C1 q	2 (2 – 3)
Full house	177 (62%)
Recaída	63 (22%)
Tratamiento de recaída	
Rituximab	10 (16%)
Belilumab	2 (3%)
Micofenolato	2 (3%)
Ciclofosfamida	7 (11%)
Ciclosporina	1 (2%)
Sin información	41 (65%)
LRA	16 (6%)
Tiempo de supervivencia renal en días (n =279) el valor mínimo es 0 y el máximo 3641	541 (42 –1557)

Tabla 3. Características de la Nefritis lúpica

Características de la nefritis lúpica al debut	Clase I (n=2) y Clase II (n = 31)	Clase III (n = 46)	Clase IV (n = 116)	Clase V (n = 34)	Clase V y III (n = 28)	Clase V y IV (n = 28)	Valor p
Edad	33 ± 11	37 ± 12	31 ± 11	32 ± 10	36 ± 11	29 ± 10	0.020
Sexo - F	31 (94%)	39 (85%)	105 (91%)	27 (79%)	23 (82%)	20 (71%)	0.067*
PAS	120 ± 19	124 ± 20	139 ± 28	125 ± 16	128 ± 28	134 ± 23	<0.001
PAD	76 ± 10	77 ± 12	84 ± 16	80 ± 11	76 ± 18	82 ± 14	0.013
ANA	640 (240 – 1280)	480 (320 – 1280)	640 (160 – 1280)	320 (160 – 1280)	640 (160 – 1280)	640 (160 – 1280)	0.883
Anti_DNA	80 (10 – 80)	40 (20 – 160)	80 (20 – 120)	20 (0 – 80)	20 (0 – 80)	30 (0 – 80)	0.043
C3	47 (32 – 59)	48 (33 – 73)	43 (31 – 63)	57 (37 – 87)	52 (37 – 84)	38 (29 – 62)	0.261
C4	6.8 (4.9 – 11.0)	7.0 (2.9 – 11.0)	5.4 (2.9 – 9.9)	6.4 (4.4 – 11.0)	5.1 (3.5 – 15.0)	5.8 (3.2 – 10.0)	0.616
Anti Ro	14.2 (5.5 – 97.0)	8.6 (3.2 – 81.8)	7.3 (3.4 – 102.0)	6.1 (2.9 – 71.0)	62.0 (1.9 – 200.0)	7.0 (2.6 – 65.7)	0.724
Anti La	5.7 (2.7 – 53.0)	4.8 (3.0 – 46.0)	3.5 (2.3 – 7.6)	3.5 (2.6 – 6.9)	3.9 (1.9 – 25.0)	3.0 (2.0 – 9.9)	0.224
Anti RNP	18.5 (3.6 – 199.0)	40.5 (2.8 – 200.0)	13.5 (3.5 – 107.0)	127.0 (4.0 – 200.0)	20.3 (3.3 – 182.0)	55.5 (2.7 – 196.0)	0.699
Anti SM	12.2 (3.7 – 134.0)	22.0 (3.1 – 183.0)	9.9 (2.7 – 92.0)	54.0 (4.1 – 142.0)	26.5 (2.0 – 152.0)	23.1 (2.1 – 165.0)	0.773
Cilindros granulares	7 (21%)	12 (26%)	26 (22%)	11 (32%)		6 (21%)	0.627
Cilindros Halinos	5 (15%)	11 (24%)	25 (22%)	9 (26%)		6 (21%)	0.325
Índice de Actividad	1 (0 – 1)	4 (2 – 5)	9 (6 – 11)	1 (0 – 1)	3 (2 – 4)	6 (5 – 9)	<0.001
Índice de cronicidad	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	2 (0 – 4)	0 (0 – 1)	2 (0 – 3)	2 (0 – 4)	<0.001
Tiempo evolución del lupus hasta toma de biopsia (días)	90 (30 – 360)	720 (30 – 1800)	360 (30 – 1440)	120 (16 – 1440)	360 (30 – 2903)	705 (60 – 1800)	0.149
Tiempo duración de enfermedad renal hasta toma de biopsia (días)	15 (10 – 60)	15 (10 – 270)	60 (15 – 720)	30 (10 – 120)	30 (13 – 270)	45 (15 – 315)	0.018
Creatinina	0.7 (0.6 – 0.8)	0.9 (0.7 – 1.5)	1.2 (0.8 – 2.1)	0.7 (0.6 – 0.9)	0.8 (0.7 – 1.2)	1.0 (0.8 – 1.4)	<0.001
CKD	117 (102 – 125)	90 (45 – 115)	65 (34 – 103)	115 (87 – 127)	103 (59 – 120)	97 (57 – 115)	<0.001
BUN	14 (12 – 19)	20 (14 – 33)	31 (18 – 42)	14 (9 – 19)	17 (12 – 25)	24 (20 – 35)	<0.001
Plaquetas	251000 (174000 – 319000)	236500 (132000 – 329000)	225000 (158500 – 307500)	268000 (197000 – 354000)	293500 (154500 – 331000)	220000 (165500 – 259000)	0.249
Proteinuria	941 (337 – 1769)	1550 (1010 – 2847)	3234 (1507 – 5500)	4084 (2210 – 8100)	4077 (949 – 8200)	4231 (2100 – 8200)	<0.001
Hematías en el sedimento	3 (0.5 – 8)	8 (2 – 20)	14 (5 – 38)	4 (0 – 12)	5 (3 – 12)	6 (1 – 20)	<0.001
Leucocitos_sedimento	3 (1 – 12)	5 (1 – 10)	6 (3 – 15)	4 (0 – 8)	3 (0 – 9)	3 (0 – 14)	0.026
Inflamacion intersticial							
Ausente	19 (58%)	9 (20%)	13 (11%)	18 (53%)	13 (46%)	7 (25%)	
<25%	14 (42%)	32 (70%)	56 (48%)	12 (35%)	9 (32%)	12 (43%)	<0.001*
25 a 50%		4 (9%)	33 (28%)	3 (9%)	4 (14%)	7 (25%)	
>50%		1 (2%)	14 (12%)	1 (3%)	2 (7%)	2 (7%)	
IFTA							0.004*
Ausente	30 (91%)	33 (72%)	64 (55%)	28 (82%)	17 (61%)	14 (50%)	
Leve	3 (9%)	13 (28%)	40 (34%)	5 (15%)	11 (39%)	13 (46%)	
Moderada			7 (6%)	1 (3%)		1 (4%)	
Severa			5 (4%)				
Semilunas celulares							
Ausente	33 (100%)	35 (76%)	51 (44%)	0 (33%)		21 (75%)	
<25%		11 (24%)	26 (22%)			6 (21%)	<0.001*
25 a 50%			21 (18%)	1 (3%)		1 (4%)	
>50%			18 (16%)				
Semilunas fibrosas							
Ausente	33 (100%)	41 (89%)	84 (72%)	34 (100%)		26 (93%)	
<25%		5 (11%)	25 (22%)			2 (7%)	0.007
25 a 50%			6 (5%)				
>50%			1 (0.9%)				

Figura 3. Subrevida según la clasificación ISN/RPS

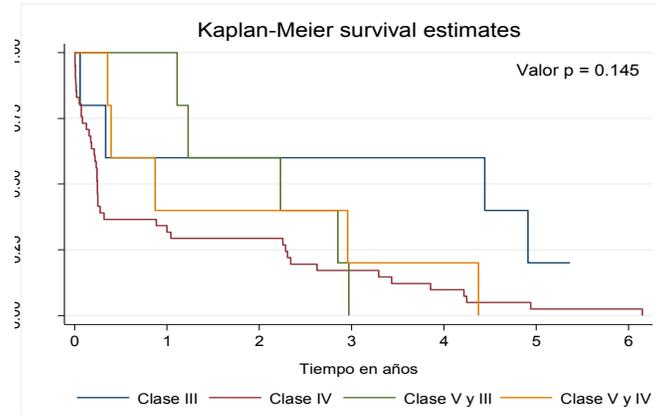


Figura 4. Subrevida según la combinación en la clasificación ISN/RPS

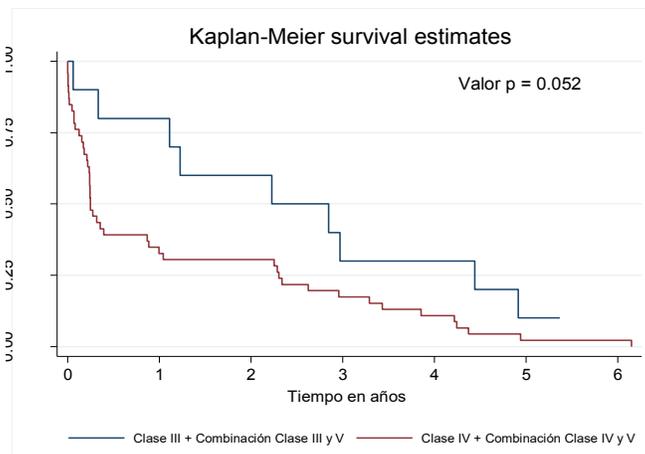


Figura 5. Curva de supervivencia renal con la inflamación

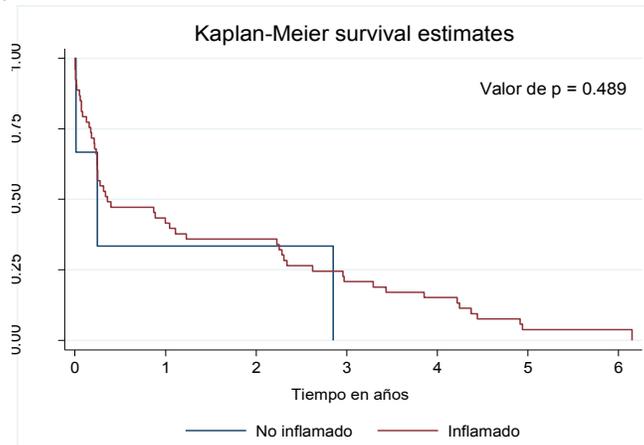


Figura 6. Curva de supervivencia renal para IFTA

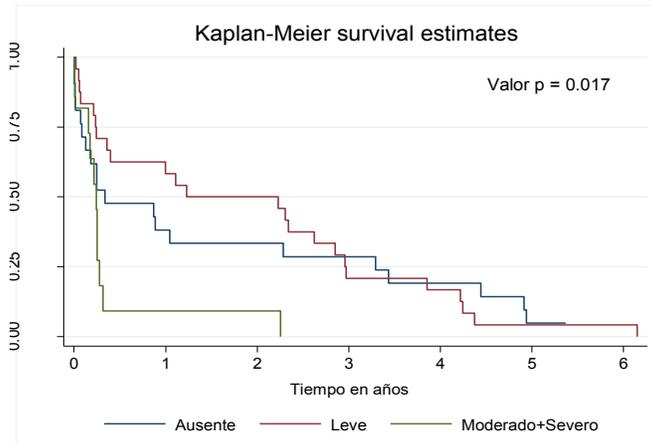


Figura 7: Curvas de supervivencia renal para remisión completa, parcial y sin remisión.

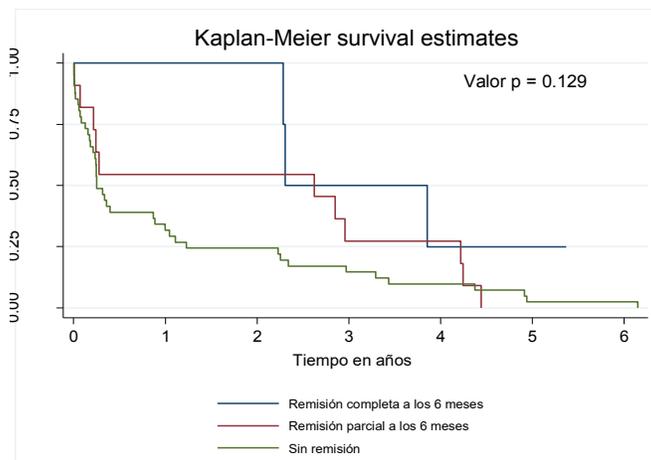


Figura 8: Curvas de supervivencia renal para remisión

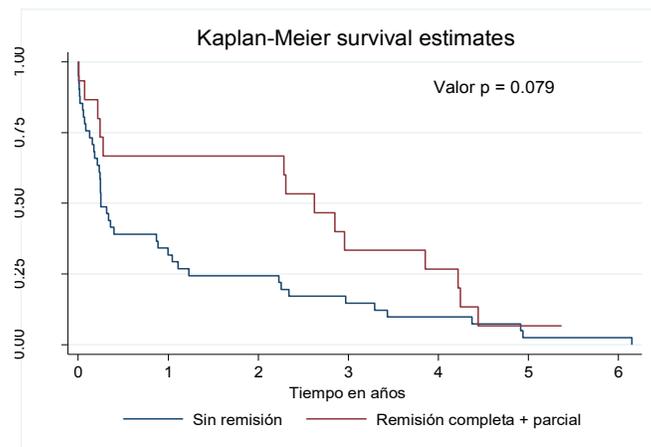


Tabla 4. Análisis multivariado para la supervivencia renal

Regresión de Cox univariado y multivariado para la supervivencia renal						
Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad	1.02	0.99 – 1.05	0.172	1.04	1.01 – 1.07	0.022
Sexo	1	Referencia		1	Referencia	
(Masculino)	1.36	0.42 – 4.44	0.610	2.16	0.39 – 11.88	0.375
Raza	1	Referencia		1	Referencia	
Blanca	2.67	0.91 – 7.81	0.073	2.49	0.71 – 8.76	0.155
Afroamericano	1.28	0.57 – 2.88	0.545	2.76	0.99 – 7.68	0.050
CKD_epi	0.99	0.98 – 1.00	0.081	1.00	0.99 – 1.01	0.590
Tratamiento	1	Referencia		1	Referencia	
Micofenolato	0.85	0.42 – 1.73	0.663	0.82	0.34 – 1.99	0.660
Multitarget	1.05	0.46 – 2.38	0.913	1.45	0.50 – 4.19	0.494
IFTA	1	Referencia		1	Referencia	
Leve	0.93	0.50 – 1.71	0.814	0.25	0.06 – 1.08	0.063
Moderada + Severa	2.64	1.18 – 5.92	0.018	0.08	0.004 – 1.68	0.105
Clasificación	1	Referencia		1	Referencia	
Clase IV + Combinación IV Y V	2.02	0.98 – 4.18	0.057	2.15	0.64 – 7.18	0.213
Índice de actividad	1.05	0.98 – 1.13	0.167	1.12	0.99 – 1.26	0.060
Índice de cronicidad	1.15	1.03 – 1.29	0.015	1.62	1.06 – 2.47	0.026
Remisión	1	Referencia		1	Referencia	
Remisión completa	0.34	0.10 – 1.09	0.070	0.28	0.07 – 1.10	0.068
Remisión parcial	0.72	0.37 – 1.42	0.346	0.64	0.27 – 1.54	0.321
Inflamación intersticial	1	Referencia		1	Referencia	
Ausente	0.66	0.20 – 2.15	0.493	0.19	0.04 – 0.81	0.025

Tabla 5. Regresión de riesgos competitivos para supervivencia del paciente.

Regresión de Riesgos competitivos univariado y multivariado para la supervivencia del paciente						
Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	SHR	IC 95%	Valor p	SHR	IC 95%	Valor p
Edad	0.97	0.95 – 0.99	0.033	0.98	0.95 – 1.01	0.199
Sexo	1	Referencia		1	Referencia	
(Masculino)	0.53	0.16 – 1.73	0.290	0.24	0.02 – 2.70	0.249
Raza	1	Referencia		1	Referencia	
Blanca	0.57	0.16 – 1.98	0.374	1.13	0.36 – 3.61	0.834
Afroamericano	1.02	0.43 – 2.41	0.960	2.58	0.81 – 8.22	0.109
CKD_epi	0.98	0.97 – 0.99	<0.001	0.98	0.97 – 0.99	0.024
Tratamiento	1	Referencia		1	Referencia	
Micofenolato	0.88	0.40 – 1.92	0.749	1.06	0.35 – 3.24	0.914
Multitarget	2.24	1.13 – 4.44	0.021	1.81	0.55 – 5.99	0.330
IFTA	1	Referencia		1	Referencia	
Leve	1.73	0.91 – 3.31	0.095	0.69	0.11 – 4.48	0.696
Moderada + Severa	4.55	1.81 – 11.45	0.001	0.14	0.004 – 5.38	0.289
Clasificación	1	Referencia		1	Referencia	
Clase IV + Combinación IV Y V	2.91	1.44 – 5.88	0.003	1.59	0.35 – 7.29	0.548
Índice de actividad	1.13	1.05 – 1.22	0.002	1.10	0.96 – 1.25	0.167
Índice de cronicidad	1.25	1.11 – 1.41	<0.001	1.38	0.89 – 2.14	0.148
Remisión	1	Referencia		1	Referencia	
Remisión completa	0.28	0.09 – 0.85	0.025	0.18	0.06 – 0.54	0.002
Remisión parcial	0.88	0.46 – 1.71	0.714	0.42	0.17 – 1.06	0.065
Inflamación intersticia	1	Referencia		1	Referencia	
Ausente	1.86	0.55 – 6.29	0.321	1.07	0.16 – 7.08	0.944

Table 6: Muerte más diálisis o trasplante

Características	Muertos más diálisis o Tx	Ni muerto, ni diálisis, ni Tx	Valor p
	(n = 95)	(n = 190)	
Edad	34 ± 12	32 ± 10	0.187
Sexo - F	84 (88%)	161 (85%)	0.399
Raza			
Blanca	11 (12%)	20 (11%)	0.959
Afroamericano	11 (12%)	22 (12%)	
Mestizo	72 (77%)	147 (78%)	
Clasificación de nefritis lupica según ISN/RPS			
Clase I y II	4 (4%)	29 (15%)	0.002
Clase III	17 (18%)	29 (15%)	
Clase IV	52 (55%)	64 (34%)	
Clase V	6 (6%)	28 (15%)	
Clase combinada V y III	7 (7%)	21 (11%)	
Clase Combinada V y IV	9 (9%)	19 (10%)	
Clasificación del modelo 3 con su mixta	61 (72%)	83(62%)	0.155
Tratamiento de inducción en el momento de la toma de biopsia			
NIH	63 (66%)	107 (56%)	0.059
Micofenolato+prednisolona	18 (19%)	39 (21%)	
Multitarget	8 (8%)	11 (6%)	
Otros (Ciclosporina + prednisolona, Tacro+prednisolona)	6 (6%)	33 (17%)	
Proteínas orina 24h	3367 (1415 – 6198)	2083 (1100 – 4634)	0.031
Proteínas orina 6 meses	1399 (500 – 2814)	397 (122 – 1200)	<0.001
Proteínas sedimento	500 (150 – 500)	150 (75 – 500)	<0.001
C3	46 (32 – 65)	48 (32 – 67)	0.671
C4	5.8 (2.9 – 10.0)	6.1 (3.5 – 11.0)	0.747
Anti_DNA	80 (15 – 160)	40 (10 – 80)	0.095
Inflamacion intersticial			
Ausente	10 (11%)	69 (36%)	
<25%	52 (55%)	83 (44%)	
25 a 50%	23 (24%)	28 (15%)	<0.001
>50%	10 (11%)	10 (5%)	
IFTA			
Ausente	45 (47%)	141 (74%)	
Leve	37 (39%)	48 (25%)	<0.001
Moderada + severa	13 (14%)	1 (0.5%)	<0.001
Índice de actividad	6 (3 – 10)	4 (1 – 7)	
Índice de cronicidad	2 (0 – 4)	0 (0 – 2)	

Bibliografía

- Almaani, S., Meara, A. & Rovin, B. H. Update on lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 825–835 (2017).
- Giannico, G. & Fogo, A. B. Lupus nephritis: Is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* vol. 8 138–145 (2013).
- Reppe Moe, S. E., Molberg, Strøm, E. H. & Lerang, K. Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* **28**, 818–825 (2019).
- Hanly, J. G. *et al.* The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort

- study. *Rheumatol. (United Kingdom)* **55**, 252–262 (2015).
5. Parikh, S., Almaani, S. & Sergey, B. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 - Bing. *Am J Kidney Dis* **76**, 265–281 (2020BC).
 6. Senior JM, Pinto LF, Uribe O, De la Cruz OF, Ramírez LA. Nefropatía lúpica: correlación clinico-patológica y respuesta al tratamiento con pulsos de ciclofosfamida. *Rev Col Reumatol* 1994; 1: 19-27.
 7. Weening, J. J. *et al.* *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited* HIROFUMI MAKINO, LUIZ A. MOURA, and MICHIO NAGATA, ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY AND RENAL PATHOLOGY SOCIETY WORKING GROUP ON THE CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International* vol. 65 (2004).
 8. Austin, H. A. *et al.* Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* **75**, 382–91 (1983).
 9. Wilson, P. C., Kashgarian, M. & Moeckel, G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin. Kidney J.* **11**, 207–218 (2018).
 10. Leatherwood, C. *et al.* Clinical characteristics and renal prognosis associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) and vascular injury in lupus nephritis biopsies. *Semin. Arthritis Rheum.* **49**, 396–404 (2019).
 11. Yu, F. *et al.* Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int.* **77**, 820–9 (2010).
 12. Wada, Y., Ito Satoshi. Renal Outcome and Predictors of Clinical Renal Involvement in Patients with Silent Lupus Nephritis. *Nephron Clin Pract* 2004;98:c105–c111
 13. Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A. & Moroni, G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. doi:10.1093/rheumatology/keaa381.
 14. Aringer, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 1151–1159 (2019).
 15. *KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON GLOMERULAR DISEASES PUBLIC REVIEW DRAFT.* (2020).
 16. Radhakrishnan, J. & Cattran, D. C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int.* **82**, 840–856 (2012).