



DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO II

MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO

**LA NEFRITIS LÚPICA COMO COMPLICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO Y SU PRONÓSTICO DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES
CLÍNICAS, CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD**

**PRESENTADO POR: TULIA VALENTINA BETANCOURTH GARCIA, CARLOS
ALBERTO DE LA CRUZ POLO, KATERINE FARFÁN CANCHILA, KARLA
ANDREA OLIVARES VIGLES, VANESA CAROLINA PATIÑO MEDINA,
GABRIEL JOSE SARMIENTO BAENA**

ASESOR CIENTÍFICO: GERARDO VALENCIA VILLA, MD, Msc, PhD

Barranquilla, Colombia

Mayo 2021

UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO II

Barranquilla, fecha.

Asesor Científico:

Firma: _____

Jurado:

Firma: _____

Agradecemos a Dios por llenarnos de sabiduría en este proceso.

A nuestros padres por el apoyo incondicional en este gran camino y al Dr Gerardo Valencia por la confianza y guía durante este proceso.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I. NEFRITIS LÚPICA, COMPLICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	10
1.1. Definición e Historia.	10
1.2. Epidemiología	11
1.3. Etiología y fisiopatología	13
1.4. Métodos diagnósticos.	16
1.4.1. Diagnóstico clínico.	17
1.4.2. Diagnóstico histopatológico	20
1.4.3. Morfometría	32
1.5. Abordaje del paciente con nefritis lúpica	33
CAPÍTULO II PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA	39
2.1. Pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica	39
2.1.1. Pronóstico según características clínicas	39
2.1.2. Pronóstico según características histopatológicas	42
2.1.3. Impacto de la terapia en el pronóstico	45
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	58

RESUMEN

La nefritis lúpica (NL) es conocida como la complicación con mayor relevancia clínica asociada al lupus eritematoso sistémico, e incluso, en muchos casos, puede encontrarse como la presentación inicial de la misma; La nefritis lúpica se puede explicar como una glomerulonefritis originada por la presencia de complejos autoinmunes que van a generar alteraciones que comprometen la histología y función renal como normalmente se conoce.

Esta patología ostenta grandes tasas de incidencia y prevalencia, sobretodo en pacientes jóvenes de raza hispana, asiática y africana, por lo que se vuelve pertinente el estudio de la misma, sobretodo por el hecho de que los pacientes que cursen con esta patología, tienen un riesgo elevado de presentar una afección renal terminal, que se traduce en un alto índice de morbimortalidad.

Por este motivo, es de vital importancia conocer la historia natural de la enfermedad, la amplia gama de manifestaciones clínicas que puede presentar el paciente, además, de la compleja relación etiológica de la patología, donde se incluyen factores genéticos, hormonales y ambientales.

Llevar a cabo un diagnóstico precoz y oportuno de la nefritis lúpica va a generar una disminución en la probabilidad de que el paciente tenga una respuesta terapéutica inadecuada, especialmente, si este se encuentra en estadíos finales de la enfermedad renal. Se toma en consideración, que la realización del diagnóstico depende en gran parte de la capacidad del médico tratante, para identificar los signos y síntomas sugestivos de la enfermedad.

Por otra parte, no se debe olvidar, que la nefritis lúpica, se asocia a manifestaciones clínicas propias del lupus eritematoso sistémico (LES), sumada con alteraciones en las pruebas de función renal, lo que finalmente indica el diagnóstico preliminar de la enfermedad, el cual debe ser confirmado mediante la toma de una muestra de biopsia renal, la cual permite hacer el estudio histopatológico adecuado y con esto, clasificar el estadio o clase de la enfermedad. Este conjunto de datos son decisivos para instaurar un tratamiento pertinente que mejore la calidad y prolongue el tiempo de vida del individuo

afectado; La agrupación de esta información va a permitir, finalmente, elaborar un pronóstico para el paciente.

Palabras clave: Nefritis lúpica, pronóstico, biopsia renal, lupus eritematoso sistémico, clasificación, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una patología autoinmune de curso crónico, que afecta a una gran cantidad de personas alrededor del mundo, a su vez, ha demostrado ser una patología que se caracteriza por tener un compromiso multiorgánico y por presentar una gran variabilidad en su espectro clínico.

Ostenta tasas de incidencia y prevalencia que son fluctuantes entre las diferentes regiones o países. En América se reportaron las tasas más altas, con una incidencia aproximada de 23,2 casos por cada 100.000 personas-año, y una prevalencia aproximada de 241 casos por cada 100.000 personas. (1) En los registros del sistema integrado de información de la protección social de Colombia (SISPRO), se reportaron 41,804 pacientes con un diagnóstico de LES; lo que arroja una prevalencia de aproximadamente 92 casos por cada 100,000 habitantes, presentando una frecuencia mayor en la población femenina (89% de los casos) y entre los grupos de edad de 45-49 años. (2)

Esta enfermedad autoinmune ha sido bien estudiada y se ha asociado con múltiples complicaciones en distintos órganos, de las cuales a grandes rasgos tenemos múltiples afecciones cardíacas como pericarditis con o sin efusión, vasculitis, enfermedad tromboembólica mediada por anticuerpos antifosfolípidos, depósitos renales de inmunocomplejos que conllevan a nefritis lúpica, cambios pulmonares asociados a pleuritis, neumonitis, hipertensión pulmonar, además existen cambios en los distintos linajes hematológicos los cuales son los primeros en evidenciarse y corresponden a leucopenia, causada por linfopenia o con una neutropenia secundaria asociada a la fase activa de la enfermedad, otras más raras corresponden a trombocitopenia grave y anemia hemolítica autoinmune. (3)

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones con mayor relevancia clínica; En esta patología encontramos formación de complejos autoinmunes dirigidos contra elementos nucleares (4) los cuales van a viajar vía hematógena para finalmente depositarse en los glomérulos, por otro lado, se presenta la formación de complejos in situ directamente sobre la membrana basal glomerular, dado por la unión de los autoanticuerpos a ciertos antígenos previamente localizados en esta zona, de cualquier forma la presencia de los inmunocomplejos va a promover la activación de una respuesta inflamatoria mediada por el complemento y se fomenta de igual forma la llegada de células inflamatorias, incluidos linfocitos, macrófagos y neutrófilos. (5, 6)

Actualmente, se cuenta con la clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) de 2003, la cual es aceptada y utilizada por los patólogos y clínicos renales (7), en esta se destacan diferentes estadios clínico patológicos de la lesión renal, ya sea crónica o activa. Esta clasificación es muy importante al momento de realizar el abordaje del paciente porque la decisión de establecer la conducta terapéutica y el manejo óptimo y oportuno de los pacientes con NL está basada en los hallazgos según la clase histopatológica, (8) además que se ha descrito que influyen fuertemente en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

Es pertinente agregar que en el año 2018 se publicó una serie de recomendaciones brindadas por un grupo internacional de nefropatologos expertos en Nefritis Lúpica que pretenden mejorar y optimizar las definiciones y la clasificación de la ISN/RPS; Entre los cambios propuestos incluyen eliminación de algunos términos, nuevas definiciones para ciertos tipo de lesiones e incluso plantean incluir algunas lesiones que la clasificación previa no tiene en cuenta, sin embargo, gran parte de estas propuestas aún requieren una fase 2 para confirmar su validez, por lo que se prevé que serán de gran ayuda para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

La nefritis lúpica, se manifiesta en aproximadamente la mitad de las personas con LES a los 5 años del diagnóstico. Una cohorte internacional multiétnica, en la cual se siguió una población de 1827 pacientes con diagnóstico de lupus por 4.6 años, reveló que la nefritis lúpica tuvo una incidencia de 38,3%; además indicó que era

la presentación inicial de un elevado número de pacientes, y se identificó que la población que desarrollaba la enfermedad eran sobre todo hombres jóvenes de raza / etnia africana, asiática e hispana. (9). Cohortes estudiadas en las principales ciudades de Colombia evidencian que alrededor del 55% de los adultos y 75% de los niños, con lupus eritematoso sistémico, padecen de nefritis lúpica en algún momento del curso de la enfermedad. (10)

Tenemos entonces que la NL, generalmente, ocurre en pacientes jóvenes, en los cuales tiene un peor pronóstico. (11); Y a pesar de que la mayoría de los pacientes menores de 18 años que cursan con lupus, y que desarrollan nefritis lúpica alcanzan la edad adulta, la afectación renal es considerablemente alta. (12) Así mismo estos pacientes jóvenes con LES y NL, presentan más riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, de igual manera, podemos encontrar otras comorbilidades asociadas al tratamiento que pueden desencadenar eventos trombóticos. (13)

Teniendo esto en cuenta, es claro que los pacientes que sufren una alteración de la función renal más severa, además de otros efectos adversos relacionados con el tratamiento, son aquellos pacientes que tienen rangos de edad menores, específicamente, población en edad productiva, por tanto, no está de más señalar que la nefritis lúpica representa una carga elevada tanto para el sistema de salud como el sistema laboral de un país.

Por tal motivo, se hace imprescindible generar conciencia acerca de las características más relevantes de la nefritis lúpica que se conocen hasta el momento y de cómo el diagnóstico oportuno, junto al establecimiento inmediato del tratamiento para esta enfermedad, tienen un impacto positivo en el pronóstico y en la calidad de vida del paciente. Por ello, se hace necesario hacer una descripción adecuada de los aspectos conocidos hasta la fecha y que pueden tener gran relevancia al momento de que el médico tratante se enfrente a un paciente con esta patología. Dentro de los mismos, se incluye la sintomatología asociada, la clasificación y el pronóstico del paciente, donde se evalúan las características clínicas, histopatológicas y el abordaje terapéutico, y de esta forma, tal vez, se logre identificar los vacíos en el conocimiento relacionados con esta enfermedad.

CAPÍTULO I. NEFRITIS LÚPICA, COMPLICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1. Definición e Historia.

La nefritis lúpica es una complicación renal bastante frecuente en los pacientes que padecen de lupus eritematoso sistémico, e incluso hace parte de los criterios diagnósticos del mismo; ésta se puede explicar como una glomerulonefritis originada por la presencia de complejos autoinmunes (14).

El término nefritis fue descrito por primera vez en el siglo XVI como una “inflamación de los riñones”, más no fue hasta 1902 que se utilizó el término, para describir lesiones renales asociadas al Lupus eritematoso sistémico (15).

A pesar de que los pacientes con esta patología presentaban albuminuria y un sedimento urinario anormal, el análisis inicial de los cambios renales, se encontraba limitado a estudios post mortem (15).

A finales de 1950, con la introducción de biopsias con aguja, se logró un mayor reconocimiento de la patología, esto sumado a que años más tarde se introdujo estudios de inmunofluorescencia y el uso del microscopio electrónico, lo que permitió un análisis mucho más detallado de las muestras del riñón afectado (15). Los estudios posteriores sobre nefritis lúpica, se hicieron de forma paralela al desarrollo de la inmunología, donde se identificó que la principal causa del LES eran debido a la autoinmunidad (15).

En el año 1975, se clasificaron los hallazgos encontrados en las biopsias y en el 2003, se describen las lesiones de una forma mucho más detallada. Cabe resaltar, que los avances en la biología molecular y en el perfilamiento genético, no solo han ayudado a encontrar una posible causa etiológica, sino que han sido fundamentales en el tratamiento de la enfermedad(15).

En la actualidad, la nefritis lúpica se define según el ACR (American college of rheumatology) como la presencia de proteinuria persistente >500 mg/24 horas o la presencia de cilindros celulares (hemáticos, granulados, tubulares o mixtos) o 3 + (cruces) en una muestra de orina al azar.(16) Por otro lado, el grupo SLICC

(systemic lupus erythematosus International collaborating clinics) la define como la presencia de proteinuria \geq de 500 mg/24 horas o una relación proteinuria/creatinuria \geq 50 mg/mmol o la presencia de cilindros eritrocitarios. Pero a su vez, establecen que la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), más una biopsia renal compatible con nefritis lúpica es un criterio suficiente para catalogar a un paciente como portador de la enfermedad.(16)

Uno de los puntos a tener en cuenta con esta patología, es que las manifestaciones de la nefritis lúpica son bastante amplias, tanto así, que es posible encontrar desde anomalías subclínicas que se evidencian en los exámenes de laboratorio, pasando por un síndrome nefrótico y finalmente, la enfermedad renal de etapa terminal o ESRD (por sus siglas en inglés, end-stage renal disease) (9).

Es importante mencionar y resaltar, que al afectar a un gran número de pacientes, se hace relevante el estudio de la cifras epidemiológicas de esta patología, así como el conocimiento concreto de la situación global de la nefritis lúpica, con lo que se puede adquirir una percepción sobre el desafío que representa para el médico y el sistema de salud el abordaje de esta patología.

1.2 Epidemiología

En la actualidad es bien sabido que la nefritis lúpica afecta entre un 40 - 70% de los pacientes que cursan con lupus eritematoso sistémico y que está a su vez, se ve influenciada por factores como lo son la etnia, la edad y el género (17).

En Estados Unidos, se encontró que aproximadamente el 35% de los pacientes que cursan con LES, tienen datos clínicos compatibles con nefritis lúpica al momento de ser diagnosticados y que aquellos que no sufren de la misma, van a desarrollar la enfermedad durante los siguientes 10 años. (29) Por otro lado, en Colombia se encontró una incidencia de nefritis lúpica del 53% en los pacientes durante el primer año tras ser diagnosticado con LES, y de forma más específica, en la región caribe, se han encontrado cifras que fluctúa entre un 50 y 55%, es decir, que los pacientes con LES tienen un riesgo sobreagregado de padecer nefritis lúpica, en comparación a un individuo previamente sano. (17)

Dentro de los hallazgos de mayor relevancia, se debe destacar que la nefritis lúpica es mucho más frecuente en individuos de raza negra (34 - 51%), latinos (31 - 43%) y asiáticos (33 a 55%), donde los hombres jóvenes son los más afectados. Generalmente los pacientes negros e hispanos tienden a tener peores resultados y es mucho más probable que los mismos progresen a una insuficiencia renal terminal, además de que tienden a tener alteraciones histopatológicas mucho más graves, altos niveles de creatinuria y proteinuria, a diferencia de los pacientes caucásicos. Actualmente, no se conoce el porqué de las diferencias entre las etnias, pero se plantea la hipótesis de que puede ser causada por posibles factores genéticos y socioeconómicos, sin embargo, no se descarta que el mal pronóstico en estas poblaciones, pueda ser producto del escaso acceso al sistema de salud. (17, 18)

Como se encuentra ampliamente descrito, los pacientes con nefritis lúpica ostentan tasas mucho más altas de mortalidad que aquellos pacientes sin esta patología. La muerte de estos pacientes, es atribuible en gran medida a la enfermedad renal que ocurre entre el 5 a un 25% de los casos. (19)

Por otro lado, es de vital importancia saber que entre el 10 y el 30% de pacientes con nefritis lúpica van a progresar a insuficiencia renal, en la cual sería necesario la terapia de reemplazo renal, sobre todo si presentan las formas proliferativas de la enfermedad (clase III, IV o III/IV + V).(19)

Teniendo en cuenta los datos previamente descritos, se vuelve de gran importancia clínica el diagnóstico acertado y el establecimiento precoz del tratamiento, no solo para lograr una mejora en la calidad de vida del paciente, sino para preservar su salud renal a largo plazo, ya que en múltiples estudios se encontró que aquellos que lograban una respuesta clínica completa tuvieron un 92% de probabilidades de preservar la funcionalidad de su riñón a los 10 años post diagnóstico, mientras que aquellos que no tuvieron respuesta, tan solo el 13% tuvieron un riñón funcional. (19)

Con esto en mente, se hace necesario un conocimiento amplio de las diferentes etiologías de la nefritis lúpica, así como del proceso fisiopatológico de la enfermedad, para así poder abordar adecuadamente las dianas de investigación,

que permitan maximizar el conocimiento sobre esta patología en las perspectivas del futuro.

1.3 Etiología y fisiopatología

En el desarrollo de la nefritis lúpica, se ven involucrados una gran cantidad de causantes entre los que se incluyen factores genéticos, hormonales y ambientales que exhiben una gran asociación a una variedad de autoanticuerpos, y son las responsables de la diversidad de características clínicas que se manifiestan. (20,21) Al igual que con muchos trastornos autoinmunes, la evidencia sugiere que la predisposición genética juega un papel importante en el desarrollo tanto de LES, como de nefritis lúpica. Se encuentran implicados múltiples genes, muchos de los cuales aún no se han identificado. (21)

Genome-Wide-Association Studies (GWAS) han revelado estudios donde se tiene como resultado genes que se relacionan con ser factor de riesgo para presentar LES y NL, incluyendo de 30 a 40 loci de genes con polimorfismos implicados en el funcionamiento del sistema inmune innato y adaptativo.(22, 23, 24). Los genes de Antígeno Leucocitario humano HLA-DR y HLA-DP hacen parte del Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (MHC) el cual tiene como función expresarse en las células presentadoras de antígenos y activación de T CD4, además de otras respuestas inmunitarias. En especial los genes HLA-DR15 y HLA-DR3 han descrito ser factores de riesgo específicamente para NL y los genes HLA-DR4 y HLA-DR11 se asocian más a agentes protectores (25). Estos fueron los primeros genes en ser descubiertos como factores de riesgo de LES y más específicamente en NL.(25).

Teniendo en cuenta la importancia del sistema del complemento en la fisiopatología del LES y la NL, se debe reconocer como principal factor patogénico en la NL, el depósito de inmunocomplejos, implicado en una mayor tasa de apoptosis celular y disminución en la eliminación de los depósitos de inmunocomplejos.(26) En estos fenómenos se ven implicados genes codificantes del receptor del complemento 3 tales como, FcGR, FcγRIIa, FcγRIIb y el ITGAM.(23, 27) Asociándose fuertemente con deficiencias en elementos iniciales

de la vía clásica del sistema del complemento, como se encuentra mayormente en C1Q (93% de los casos de NL) y C1R/C1S (57% de los casos de NL).(22) Adicionalmente en la hipocomplementemia se ha identificado una relación de está con la producción de los anticuerpos Anti-dsDNA en la NL.(21) Los cuales son altamente específicos para LES, presentándose en un 70-80% de los casos. Sus valores nos exponen el curso de la enfermedad y suelen encontrarse incluso antes de que el paciente presente clínica asociada, también son característicos de afectación renal, en especial en la nefritis lúpica.(28, 29)

Otros estudios realizados demuestran la existencia de genes relevantes en esta patología, dentro de los cuales se encuentran el TNFSF4 también conocido como CD 252 o OX40, este se expresa en las células presentadoras de antígenos y es un factor co estimulador en la activación de las células T.(30) Se demostró que los niveles séricos de TNFSF4 en pacientes con LES y NL eran superiores a pacientes sin afectación renal. (30, 31)

Asimismo, no podemos dejar de lado los factores inmunológicos, pues cada vez hay más pruebas de que en el lupus eritematoso sistémico, los nucleosomas, el componente básico de la cromatina de la célula apoptótica, representan tanto un inmunógeno impulsor como un objetivo principal in vivo para los anticuerpos. Una apoptosis alterada o una eliminación reducida de las células apoptóticas por los fagocitos pueden conducir a una mayor exposición de los nucleosomas apoptóticos al sistema inmune. Estos nucleosomas, que se han escindido y modificado durante el proceso de apoptosis, escapan al aclaramiento normal y abarcan epítomos que normalmente el sistema inmunitario no encuentra. Esto puede conducir a la ruptura de la tolerancia y a la autoinmunidad mediante la activación de células T autorreactivas específicas de nucleosomas y posteriormente a la producción de autoanticuerpos anti-nucleosoma, anti-histona y anti-ADN. (25, 27, 32)

Los pacientes con LES tienen mecanismos de depuración deficientes para los desechos celulares. Los restos nucleares de las células apoptóticas inducen a las células dendríticas plasmacitoides a producir interferón-a, que es un potente

inductor del sistema inmunitario y la autoinmunidad. Una vez que los autoanticuerpos están disponibles, pueden formar complejos inmunes al combinarse con material celular apoptótico o necrótico que contiene ADN o ARN interferogénico. Dichos complejos inmunes interferogénicos estimulan la producción de IFN α a largo plazo por NIPC / PDC en ausencia de inductores exógenos como virus o bacterias, lo que explica la firma de IFN presente en pacientes con LES. El IFN α producido aumentará la producción de autoanticuerpos al promover la maduración de las células dendríticas, la activación de las células T y la estimulación de las células B. Los complejos inmunes que contienen ADN pueden, además, activar directamente las células B autorreactivas, lo que aumentará aún más la producción de autoanticuerpos necesarios para la formación de complejos inmunes interferogénicos. El aumento de la apoptosis y la disminución del aclaramiento del material celular apoptótico visto en el LES proporcionará autoantígenos que serán tanto inmunogénicos como inductores de IFN α . La exposición a la luz ultravioleta o infecciones generará más material apoptótico o necrótico, y el proceso inflamatorio resultante promoverá la liberación extracelular de ácido nucleico. (27, 32, 33)

Por lo tanto, los niveles séricos aumentados de IFN- α en pacientes con LES, nos indica una alta actividad y la gravedad de la enfermedad. Además, varias manifestaciones clínicas, como erupción cutánea, fiebre y leucopenia, así como varios marcadores de activación inmune se correlacionan con los niveles séricos de IFN- α .(34) Los linfocitos B autorreactivos, que normalmente están inactivos, se activan en el LES debido a un mal funcionamiento de los mecanismos homeostáticos normales, lo que resulta en un escape de la tolerancia. Esto conduce a la producción de autoanticuerpos. Otros autoanticuerpos, incluidos los anticuerpos anti-dsDNA, se desarrollan a través de un proceso de propagación del epítipo. Estos autoanticuerpos se desarrollan con el tiempo, de manera ordenada, meses o años antes del inicio del LES clínico. (35, 36)

La nefritis lúpica es una de las manifestaciones graves en el lupus eritematoso sistémico, en el cual los mecanismos inmunológicos incluyen la producción de autoanticuerpos dirigidos contra elementos nucleares. (4) Estos autoanticuerpos

forman complejos inmunes patógenos por vía intravascular, que se depositan en los glomérulos. Por otro lado, existe otro mecanismo mediante el cual los autoanticuerpos pueden unirse a antígenos ya localizados en la membrana basal glomerular, formando complejos inmunes in situ. Los complejos inmunes promueven una respuesta inflamatoria activando el complemento y atrayendo células inflamatorias, incluidos linfocitos, macrófagos y neutrófilos. (5, 6)

La fase aguda de la nefritis lúpica se caracteriza por la activación de los leucocitos circulantes y las células del parénquima renal, desencadenando la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Generalmente esta respuesta aguda es seguida por una respuesta crónica, que se caracteriza por el depósito excesivo de colágeno y otras macromoléculas de la matriz extracelular y el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal.(6)

En las formas más graves, la proliferación de células endoteliales, mesangiales y epiteliales y la producción de proteínas de la matriz conducen a la fibrosis. Por otro lado principalmente en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la trombosis glomerular es otro mecanismo de la patogénesis de la nefritis lúpica.(5)

De acuerdo a lo previamente descrito, las causas por las que se desencadena la nefritis lúpica, el proceso fisiológico y los cambios que ocurren a nivel renal, denotan una elevada afectación en los pacientes, que compromete la integridad de un órgano tan importante como lo es el riñón y a su vez, pone en peligro la calidad de vida del paciente, por lo que es imprescindible conocer y disponer de la batería paraclínica adecuada, para establecer un diagnóstico oportuno.

1.4 Métodos diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico del paciente con nefritis lúpica una vez se conoce la presencia de lupus en el paciente, es importante tener en cuenta y conocer cuales son las técnicas existentes más usadas y aceptadas por la comunidad científica hoy en día para tal fin, así como las posibles manifestaciones clínicas que nos pueden hablar de signos y síntomas sugestivos de compromiso renal y

los factores de riesgo que podrían generar un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad.

A continuación se explicarán los distintos métodos diagnósticos tanto clínicos como histopatológicos que se encuentran a la mano del médico específicamente para la nefritis lúpica, de igual manera se abordarán aspectos innovadores que son prometedores para mejorar los criterios diagnósticos actuales.

1.4.1 Diagnóstico clínico.

La implementación de un diagnóstico precoz y oportuno en la nefritis lúpica reduce el riesgo de una baja respuesta a los fármacos inmunosupresores implementados como terapéutica contra la patología, especialmente, en estadios finales de la enfermedad renal; El diagnóstico precoz, depende en mayor medida de la identificación de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad. (37)

Además de los signos y síntomas, existen distintos parámetros en el paciente que toman valor al momento de hacer el diagnóstico de la enfermedad, entre ellos encontramos factores de riesgo no modificables implicados como: un carácter demográfico ligado a las distintas razas sin incluir la caucásica, la edad avanzada y presencia de antecedentes familiares. Otros parámetros asociados a la severidad del paciente engloban serologías sugestivas de lupus eritematoso sistémico asociadas con niveles elevados de anticuerpos anti-dsDNA y anticuerpos anti-C1q y el tiempo de instauración de la lesión renal.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) establecen que los factores de riesgo asociados a la nefritis lúpica se reflejan en los criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES), los cuales a su vez se agrupan en dominios jerárquicos (**Ver tabla 1**) En todos los casos, se sugiere utilizar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos como criterio de entrada para el diagnóstico de la enfermedad, el cual se establece como un test de screening altamente sensible. (38) De igual forma, se encontró que existe un rango de pacientes que pueden

persistir con ANA negativo, por lo que en estos casos es útil usar una caracterización adicional como lo es la presencia de anticuerpos Anti-Ro positivo, los cuales se encuentran relacionados a un tipo de artropatía presente en el 5% de casos de lupus, denominada artropatía de Jaccoud (39, 40)

Tabla 1: Criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico. Para poder ser clasificado como Lupus eritematoso sistémico se necesitan 10 puntos o más, si el criterio de entrada está presente. CCB: Conteo de células blancas. CP: Conteo de plaquetas. NL: Nefritis lúpica

Dominios y criterios clínicos	Peso	Dominios y criterios inmunológicos	Peso
Constitucionales Fiebre (38.3°C)	2	Anticuerpos antifosfolípidos Anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos Anti-Beta 2 GP1 o lupus anticoagulante	2
Hematológicos Leucopenia (CCB<4.0x10 ⁹ /L)	3	Proteínas del complemento Baja C3 o baja C4	3
Trombocitopenia (CP<100x10 ⁹ /L)	4	Baja C3 y baja C4	4
Hemólisis autoinmune	4		
Neuropsiquiátricos Delirium	2	Anticuerpos específicos para LES	
Psicosis	3	Anticuerpos Anti-dsDNA o anticuerpos anti-Smith	6
Convulsiones	5		
Mucocutáneo Alopecia sin cicatrices	2		
Úlceras bucales	2		
Lupus discoide o subagudo cutáneo	4		
Lupus agudo cutáneo	6		
Seroso Efusión pericárdica o pleural	5		
Pericarditis aguda	6		
Musculoesquelético Compromiso articular	6		
Renal			

Proteinuria >0.5g/24h	4
Biopsia renal estadio II o V de LN	8
Biopsia renal estadio III o IV de LN	10

Como se ha descrito anteriormente la nefritis lúpica es una de las complicaciones más frecuente del LES, y el padecimiento de esta enfermedad, es considerado un factor de riesgo, que se asocia con una alta tasa de morbimortalidad en el paciente(41). Por esta razón, el tener nefritis lúpica, se asocia con un resultado poco favorable para el paciente. (42)

Con respecto a las manifestaciones clínicas, se destaca el hecho de que tanto hombres como mujeres presentan clínica muy semejante, sin embargo, es más frecuente que sean los pacientes de sexo masculino quienes desarrollen una enfermedad mucho más severa, que su contraparte femenina. (43)

Teniendo en cuenta que el LES es una enfermedad multifactorial, en la mayoría de los casos los signos y síntomas más evidentes presentes en la NL se asocian a las manifestaciones típicas de la patología subyacente (úlceras orales y eritema malar), sin embargo, se ha demostrado que en pacientes que desarrollan NL estas manifestaciones se van encontrar con mayor frecuencia en aquellos pacientes que no presentan afección renal.(26, 41) A pesar de esto, se debe tener en cuenta que la detección de esta enfermedad en su fase inicial puede ser compleja, debido a que la mayoría de los pacientes con NL carecen de manifestaciones clínicas evidentes y específicas.

La mayoría de los casos, se detectan gracias a exámenes detallados y pruebas de laboratorio tales como niveles de creatinina sérica, pruebas de tira reactiva y sedimento urinario.(44)(45) Es en estos paraclínicos es donde se evidencia con frecuencia las alteraciones renales. Entre los hallazgos más frecuentes se encuentran: proteinuria, siendo ésta la principal manifestación en los pacientes (>3 g en 24 h), hematuria microscópica (presente en un 80% de los casos), cilindruria, piuria y creatinina sérica aumentada. (46, 47) También se puede

encontrar hematuria macroscópica, aunque, con menor frecuencia es el signo más dicente de afectación renal grave, que si se acompaña de síndrome antifosfolípido se asocia a infarto renal.

Es posible también identificar otras manifestaciones clínicas como nicturia y edema en rostro, miembros inferiores o abdomen.(47, 48, 49) Adicionalmente, dentro de las enfermedades glomerulares que se asocian con la NL, se encuentran el síndrome nefrítico y síndrome nefrótico, que se asocian con una rápida evolución a insuficiencia renal.(49)

Cuando se evalúa la totalidad de los pacientes con NL, se encuentra con poca frecuencia la hipertensión arterial como manifestación clínica sugestiva de dicha enfermedad, sin embargo ha cobrado suma importancia identificarla pues cuando se encuentra, se asocia comúnmente a pacientes con nefritis severa, en quienes tiene una mayor prevalencia y asociación con la evolución y el pronóstico del paciente, donde usualmente se desarrolla en el curso tardío de la enfermedad en sus formas severas.(50)

1.4.2 Diagnóstico histopatológico

Una vez tengamos la sospecha clínica sumada a los paraclínicos iniciales que indiquen que hay una alteración renal y que probablemente esta sea dada por nefritis lúpica, el siguiente paso es establecer el diagnóstico preciso, para lo cual se sugiere, idealmente, debe confirmarse mediante una biopsia renal en días o semanas de separación desde el diagnóstico presuntivo, mediante esta técnica se busca definir la naturaleza del compromiso renal, además a este punto se hace necesario excluir otras causas de injuria renal y poder determinar además el subtipo de nefritis lúpica que se presenta. (51)

Salvo que exista una contraindicación para realizar el procedimiento (**ver tabla 2**), se debe realizar biopsia renal en todo paciente con LES y compromiso renal como: proteinuria anormal, sedimento urinario activo, creatinina sérica elevada y/o tasa de filtración glomerular disminuida, debido a que la presentación clínica puede o no coincidir con los hallazgos histológicos. (52, 53). Esta debe realizarse

en intervalos de tiempo para determinar el curso que toma la enfermedad. Para que esté indicado se debe poseer un sedimento inactivo en pacientes que tengan la enfermedad previamente inactiva, una elevación de creatinina sérica y/o empeoramiento de la proteinuria a pesar del tratamiento. (53,54) Su importancia radica de igual forma en la identificación de otras entidades de LES, como lo puede ser la podocitopatía lúpica sin depósito importante de inmunocomplejos. Sin embargo, este procedimiento representa un riesgo elevado y su realización depende mayormente del riesgo-beneficio para el paciente. (55)

Tabla 2: Contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de Biopsia renal.

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones de la coagulación - Hipertensión incontrolada - Infección urinaria, del espacio perineal o de la zona de punción - Anemia grave - Deshidratación - Riñón único - Quistes renales corticales, poliquistosis - Hidronefrosis - Tumor renal - Paciente no colaborador - Obesidad (IMC>30) - Ascitis importante - Insuficiencia respiratoria - Ventilación mecánica - Alergia a anestésicos locales
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Creatinina superior a 3 mg/dl - Hipertensión de difícil control - Riñones menores de 10 cm - Capa cortical adelgazada - Edad superior a 65 años - Infección VIH (por tendencia al sangrado) - Rechazo a recibir transfusiones

Idealmente la biopsia renal debe ser realizada oportunamente en días o semanas desde el diagnóstico en aquellos que tienen indicación apropiada, esto conlleva al establecimiento de una terapia acorde a los hallazgos histológicos y los posibles pronósticos selectivamente en cada paciente (56,57)

En este contexto, la biopsia renal está indicada en aquellos pacientes que presentan las siguientes manifestaciones clínicas: excreción de proteínas por la orina mayor a 500 mg/día, sedimento urinario activo con presencia de hematuria, los glóbulos rojos en esta hematuria deben ser más de 5 por campo, de ellos la mayoría son crenados, por último que la elevación de la creatinina sérica no sea atribuible a otro mecanismo patológico (55, 58)

Ahora, una pregunta relevante es si en algún momento es necesario repetir el procedimiento de toma de la muestra pues como sabemos este es un técnica muy invasiva y traumática para el organismo; Para determinar la necesidad de una segunda muestra es necesario tener en cuenta que la utilidad de la biopsia renal repetida depende de la biopsia inicial, cuando se quieren corroborar cambios histopatológicos progresivos.

Está indicada bajo ciertas condiciones en las cuales se evidencia deterioro renal, estas incluyen: aparición de sedimento activo en pacientes con enfermedad previamente inactiva, nueva elevación de creatinina sérica o empeoramiento de la proteinuria a pesar de recibir tratamiento (**Ver tabla 3**). (59) Por otra parte, el hecho de tener sedimento activo o aumento de la creatinina sérica sugiere la transformación a una lesión de clase III o IV las cuales necesitan tratamientos distintos a las anteriores, dichas manifestaciones son razones suficientes para justificar este procedimiento en aquellos pacientes que padecen nefropatía membranosa por lupus, sin embargo no se ha encontrado una asociación significativa a la presencia de proteinuria recurrente y la indicación de biopsia renal repetida para la nefropatía membranosa por lupus. (60)

Al mismo tiempo, distintos autores debaten sobre el uso de una biopsia renal repetida, algunos sugieren que no es útil frente a pacientes con nefritis lúpica difusa tratada con éxito pero que desarrollan de forma repetida sedimentos activos sugestivos de la presencia de una enfermedad difusa recurrente, ellos se basan en que existe poca probabilidad de obtener datos nuevos provenientes de la biopsia repetida que puedan cambiar el curso del tratamiento. De igual forma aseguran que puede haber discordancia entre los hallazgos clínicos que sugieren remisión y la actividad histológica persistente en dicha biopsia. (61)

Lo anterior indica que no existe un consenso claro entre los autores respecto a cuando es necesario realizar una biopsia renal repetida, esto basado en la posible presencia de una lesión no inmunológica que pueda ser inducida por la pérdida de nefronas consecuentes a una enfermedad inflamatoria previa asociada a hipertensión y posteriormente hiperfiltración glomerular. (59)

Tabla 3: Momentos adecuados para repetición de biopsia renal en nefritis lúpica.

Entornos adecuados para biopsia renal repetida
Aumento de la proteinuria y/o presencia de síndrome nefrótico en pacientes con NL de clase III o IV tratada.
Sedimento urinario activo e incremento rápido de creatinina sérica.
Creatinina sérica en aumento lento o proteinuria persistente.
Sospecha de posible enfermedad renal no relacionada con Nefritis lúpica (Ej: Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos).
Toma de decisiones de inmunosupresores en terapia de mantenimiento a largo plazo.

Una vez tomada la muestra, ya sea por primera vez o repetida, es importante que conozcamos de forma clara y precisa los hallazgos histopatológicos que el patólogo va a observar en la biopsia renal en caso de que se trate de NL; Estos hallazgos de la nefritis lúpica pueden variar en el tiempo y además pueden ser confundida con otras glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos, sin embargo algunas características específicas son asociadas a esta entidad, entre ellas:

- Depósitos glomerulares que se tiñen predominantemente para IgG y además contienen depósitos de inmunoglobulina A, inmunoglobulina M, C3 y C1q. (62)
- Depósitos glomerulares simultáneamente hallados en porciones mesangiales, subendoteliales y subepiteliales.

- Depósitos extraglomerulares de tipo inmunológico dentro de las membranas basales tubulares, el intersticio y vasos sanguíneos.
- Inclusiones túbulo reticulares en células glomerulares endoteliales, las cuales están compuestas de ribonucleoproteína y membranas y su creación es estimulada por el interferón alfa. (63)

Con respecto a la clasificación histopatológica de la clase de nefritis lúpica los patólogos se basan en los hallazgos presentes en la placa histológica obtenida a partir de la biopsia renal previamente mencionada; cada una de las clases se va a caracterizar por un patrón histológico distinto, así como, una clínica y pronóstico a largo plazo.

Es necesario recalcar también los conceptos de lesión crónica y lesión activa. Lesión activa incluye hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y con disminución sustancial del lumen, cariorrexis, ruptura de la membrana basal glomerular, mientras que lesión crónica incluye glomeruloesclerosis y adhesión fibrosa. (64)

Actualmente, la clasificación de la nefritis lúpica (NL) es la revisada por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) en 2003, (21) la data de los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974 la cual se basa en una combinación de las alteraciones encontradas mediante la microscopia óptica, inmunofluorescencia y electrónica, y destaca 5 tipos de nefritis lúpica, además en el año de 1984 la OMS decide agregar una nueva clase. (65)

A continuación, se presentan entonces las 6 clases de NL que identifica la OMS junto con las características presentadas por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) en 2003. (29, 66)

→ **Clase I: Nefritis mesangial mínima por lupus.**

Los resultados de microscopía óptica, son normales; sin embargo, se obtienen resultados de microscopía electrónica de inmunofluorescencia, que evidencian depósitos inmunes mesangiales. Además, dentro de las manifestaciones clínicas, se destaca la presencia de proteinuria leve.(7)

→ **Clase II: Nefritis mesangial proliferativa por lupus.**

Los resultados de la microscopía óptica incluyen la presencia de hiper celularidad puramente mesangial o también expansión de la matriz mesangial con depósitos inmunes mesangiales. Por otro lado, los resultados de la microscopía electrónica de inmunofluorescencia evidencian depósitos inmunes mesangiales, donde se destaca la presencia de pocos depósitos inmunes en zonas subepiteliales o subendoteliales. Dentro de las manifestaciones clínicas, se encuentra: la enfermedad renal leve, evidenciada como hematuria asintomática o proteinuria, que generalmente no justifica un tratamiento específico.(7)

→ **Clase III: Nefritis lúpica focal.**

- Clase III (A)
 - Lesiones activas: Nefritis lúpica focal proliferativa.
- Clase III (A / C)
 - Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante.
- Clase III (C)
 - Lesiones crónicas inactivas: Nefritis lúpica focal esclerosante.

Los resultados de microscopía óptica son compatibles con glomerulonefritis focal, segmentaria o global activa/inactiva que involucra menos del 50% de todos los glomérulos. Por otra parte, los resultados de microscopía electrónica de inmunofluorescencia, demuestran depósitos inmunes subendoteliales y mesangiales. Dentro de las manifestaciones clínicas, se encuentra: LES generalizado activo y enfermedad renal que va de leve a moderada, con hematuria y proteinuria moderada en muchos pacientes, a

su vez puede cursar con un empeoramiento de la función renal en una minoría significativa, que progresa potencialmente a nefritis lúpica clase IV .(7)

→ **Clase IV: Nefritis lúpica difusa.**

- Clase IV-S (A)
 - Lesiones activas: Nefritis lúpica difusa segmentaria proliferativa.
- Clase IV-G (A)
 - Lesiones activas: Nefritis lúpica difusa global proliferativa.
- Clase IV-S (A / C)
 - Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica difusa segmentaria proliferativa y esclerosante.
- Clase IV-G (A / C)
 - Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica difusa global proliferativa y esclerosante.
- Clase IV-S (C)
 - Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: Nefritis lúpica difusa segmentaria esclerosante.
- Clase IV-G (C)
 - Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: Nefritis lúpica difusa global esclerosante.

Dentro de los resultados de microscopía óptica, se encuentra la glomerulonefritis difusa, segmentaria o global activa/inactiva que implica el 50% de todos los glomérulos; subdividido en segmentario difuso (clase IV-S), que es cuando el 50% de los glomérulos involucrados tienen lesiones segmentarias (que involucran menos de la mitad del mechón glomerular) y difuso global (clase IV-G) cuando el 50% de los glomérulos involucrados tienen lesiones globales. En los resultados de microscopía electrónica de inmunofluorescencia, se encuentra la presencia de depósitos inmunes subendoteliales. En las manifestaciones clínicas, se evidencia una clínica compatible con enfermedad renal que incluye hipertensión, edema, sedimento urinario activo, empeoramiento de la función renal y proteinuria en rango nefrótico en la mayoría de los casos;

No es de extrañarse, que se encuentre LES extrarrenal activo en muchos pacientes.(7)

→ Clase V: Nefritis lúpica membranosa.

En esta clase vamos a encontrar unos resultados de microscopía óptica, compatibles con evidencia de engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular sin infiltrado inflamatorio; posiblemente, también se encuentren depósitos subepiteliales y picos de la membrana basal circundante en manchas especiales, como plata y tricrómico; Esta clase, puede ocurrir de forma concomitante, con clase II o IV; A su vez, también se puede manifestar como una esclerosis avanzada. Los resultados de microscopía electrónica de inmunofluorescencia demuestran depósitos inmunes subepiteliales e intramembranosos; Los depósitos subendoteliales solo se encuentran presentes cuando el componente proliferativo asociado está presente. Las pruebas de laboratorio, manifestaciones y características clínicas, se muestran compatibles con el síndrome nefrótico y generalmente no se encuentran manifestaciones de LES activo.(7)

→ Clase VI: Nefritis lúpica con esclerosis avanzada.

En esta clase de nefropatía lúpica, se hallan resultados de microscopía óptica compatibles con esclerosis glomerular avanzada, que implica el 90% de los glomérulos, además de fibrosis intersticial y atrofia tubular. Todas estas son manifestaciones morfológicas que se traducen en lesión renal irreversible. Dentro de las manifestaciones clínicas de esta clase, vamos encontrar una insuficiencia renal significativa o enfermedad renal terminal. En la mayoría de los casos es improbable que el paciente con este tipo de compromiso responda al abordaje terapéutico. (7)

Es pertinente informar, que aunque esta es la clasificación que se está manejando hoy en día, en 2018 se presentó un nuevo consenso basado en la opinión de expertos que tiene como objetivo mejorar la calidad de la definición y clasificación de las lesiones glomerulares presentes en la nefritis lúpica y con estos cambios,

probablemente, mejorar tanto el tratamiento como el pronóstico de los pacientes afectados(18, 84); Aunque aún faltan estudios para confirmar la efectividad y evaluar la validez de estos nuevos cambios propuestos, es conveniente plasmarlos a continuación:

- **Clase I y II**

Refieren que es necesario establecer un nuevo límite para establecer la diferenciación entre la clase I y clase II, para tal motivo, se propone aumentar el umbral de hiper celularidad mesangial de 3 células o áreas mesangiales a 4 células, sin incluir la región hilar, de acuerdo con la clasificación de Oxford de nefropatía por IgA, y especifican que los núcleos de las células mesangiales deben estar completamente rodeados por matriz. Por otro lado, se indica que es necesario determinar, si la expansión de la matriz mesangial también debería incluirse en estas clases y en qué medida sería pertinente hacerlo.(18, 84)

Por último, es fundamental precisar si la hiper celularidad dentro de la zona mesangial, mediada por monocitos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos, debe considerarse como hiper celularidad mesangial o como hiper celularidad endocapilar; Con respecto a la hiper celularidad mesangial, que se encuentra en la clase II de la clasificación de la NL, se encuentra más razonable aplicar el término hiperplasia mesangial, debido a que el aumento de células en esta zona va a estar mediado únicamente por el aumento en la cantidad de las mismas células mesangiales y no por la llegada o presencia de otros tipos celulares.(18, 84)

En la actualidad, aún falta determinar los valores de corte específicos para la hiper celularidad mesangial y determinar la importancia de la inflamación mesangial.

- **Clase III y IV**

Para mencionar los cambios propuestos en estas clases es necesario clarificar inicialmente el término “Crescents” o “Media Luna”, el cual hace referencia a una lesión que se caracteriza por hiper celularidad extracapilar, la cual está compuesta por una gran variabilidad de células, entre las que se incluyen monocitos y/o macrófagos, pero más que todo células epiteliales; Según la clasificación

anteriormente descrita de la ISN/RPS, se indicaba que la media Luna debía involucrar por lo menos el 25% de la circunferencia de la cápsula de Bowman.(18, 84)

El nuevo consenso de expertos propone que en la Media Luna debe estar implicado por lo menos el 10% de la circunferencia de la cápsula de Bowman y que también puede ser posible evidenciar la presencia de fibrina o de una matriz fibrosa.(18,84)

Además, como novedad, plantean la diferenciación entre Media luna celular, Media Luna fibrótica y Media Luna Fibrocelular, tal como se exponen a continuación:(84)

- Media luna celular: Más del 75% de células y fibrina y menos del 25% de matriz fibrosa (C).
- Media luna fibrótica: Más del 75% de matriz fibrosa y menos del 25% de células y fibrina (D).
- Media luna fibrocelular: Del 25% al 75% de células, fibrina y el resto de matriz fibrosa (E).

Hoy en día, se ha encontrado que hay discordancia entre los nefropatólogos al momento de generar una distinción objetiva entre las lesiones escleróticas globales y segmentarias, lo cual ha generado alrededor del mundo complicaciones y confusión entre los expertos al momento de establecer el impacto clínico que podría tener este tipo de alteraciones, por tanto se propone eliminar esta nomenclatura y con ello el estadio S y G de la clase IV.(18, 84)

Concerniente a si cada una de las lesiones renales que se observan se encuentran en un estadio activo o son alteraciones crónicas, los especialistas brindan ciertas sugerencias entre las que recomiendan utilizar un enfoque semi-cuantitativo para tal fin, ya que puede mejorar y facilitar la identificación del estadio de las lesiones, por tanto las definiciones propuestas se presentan a continuación:

Tabla 4: Sistema de puntuación de cronicidad y actividad de nefritis lúpica modificada (84)

Lesiones activas	Definición	Puntaje
Hiper celularidad endocapilar	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
Neutrófilos/Cariorrexis	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
Necrosis Fibrinoide	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	(0–3) x 2
Depósitos Hialinos	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
Media Luna celular/Fibrocelular	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	(0–3) x 2
Inflamación intersticial	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) en la corteza	0–3
Total		0–24
Lesiones crónicas	Definición	Puntaje
Glomeruloesclerosis	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
global/segmentaria	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
Media Luna fibrosa	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) glomérulos	0–3
Atrofia tubular	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) de los túbulos corticales	0–3
Fibrosis intersticial	<25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) en la corteza	0–3
Total		0–12

- **Clase V**

Para esta clase, los expertos consideran que toda la información nueva, potencialmente beneficiosa, aún requiere de mayor evidencia en estudios de fase dos. Por lo que para estos, plantean que se debe indagar la pertinencia o la necesidad de distinguir entre dos subclases V, las cuales incluirían, por un lado clase V con hiper celularidad mesangial y por el otro Clase V sin hiper celularidad mesangial; De igual forma, también encuentran importante determinar un límite específico para la extensión o magnitud de los depósitos subendoteliales del non-wire-loop, y que si se sobrepasa esta extensión delimitada previamente, se debería clasificar como III + V. (18, 84)

- **Clase VI**

Se propone realizar una reevaluación completa de esta clase, con el fin de identificar si se debe mantener o definitivamente debe ser eliminada; Esta recomendación, se basa en el hecho de que según la clasificación actual de la ISN/RPS es muy infrecuente que los patólogos identifiquen el patrón histológico adecuado para diagnosticar esta clase, de tal manera que se convierte en un estadio infradiagnosticado, especialmente, si se tiene en cuenta las recomendaciones previamente mencionadas en relación a las lesiones globales. En el caso de que se decida mantener la clase VI, es necesario designar un punto de corte más estricto entre la esclerosis presente en esta y la clase IV crónica. (18, 84)

En la actualidad, hay otras dos formas de nefropatía lúpica que no se deben olvidar y por tanto, es necesario tenerlas presente cuando se evalúen las biopsias de estos pacientes. Se deben tener en cuenta, porque son bastante común y porque la INS/RPS insiste en que siempre que se encuentren deben describirse de forma detallada, ya que su presencia puede afectar en gran medida el pronóstico del paciente, estas lesiones son la tubulointersticiales y las vasculares, como se mencionan a continuación:

- **Lesiones tubulointersticiales:** Caracterizadas por daño tubular e infiltrado intersticial que puede en algunas ocasiones, acompañarse de depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular. Dentro de sus características, se destaca que suele acompañar a la enfermedad

glomerular previamente descrita, ya que encontrarla como único hallazgo histopatológico en la NL es muy poco frecuente. (18, 84)

- **Lesiones vasculares:** Las manifestaciones más frecuentes de afectación vascular se relaciona con los depósitos de inmunocomplejos, trombos de inmunoglobulinas en la microvasculatura, microangiopatía trombótica, vasculitis, enfermedad ateroembólica y/o aterosclerótica; los depósitos vasculares suelen encontrarse ubicados debajo del endotelio sano y aunque es poco probable que generen inflamación, se podría encontrar necrosis fibrinoide la cual puede generar oclusión de la luz y como consecuencia de esto, hipertensión arterial. (18, 84)

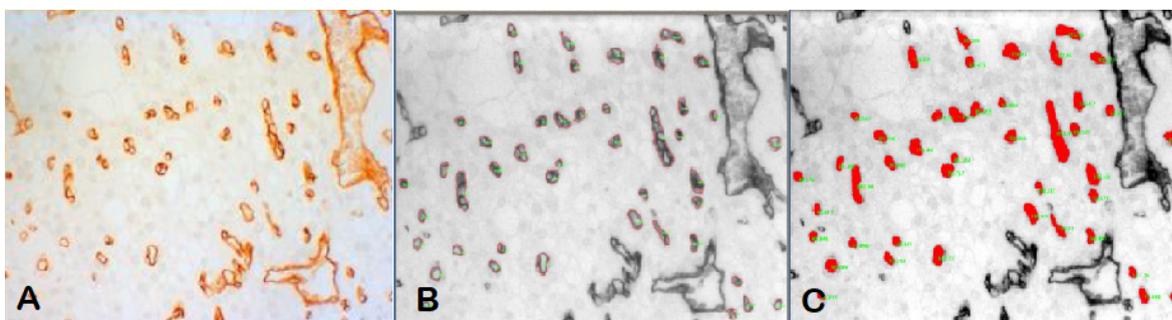
1.4.3 Morfometría

Por último, existe un método más objetivo, que es la cuantificación morfométrica, donde a través de un software facilita la estandarización de criterios en el área de la medicina, por lo que está siendo utilizado recientemente para el estudio de biopsias renales. La morfometría y más específicamente la cuantificación morfométrica, es una técnica que permite medir tanto áreas corporales a gran escala como superficies microscópicas mediante técnicas de análisis de imagen mediadas por softwares computarizados. En dichas mediciones se logra reproducir objetivamente y manipular estructuras que se encuentran dentro de los campos recolectados, para mejorar el enfoque en particular hacia estructuras o áreas de órganos, tejidos corporales o incluso núcleos celulares que sean caracter de estudio. (**ver imagen 1**) (67) Entregando así, un análisis detallado con la posibilidad de realizar mediciones matemáticas y geométricas durante la observación de características propias del espécimen, tales como su forma, área, longitud, cantidad y volumen. (68)

Hoy en día no existe un uso específico de la morfometría en el diagnóstico y la clasificación de la nefritis lúpica, sin embargo, distintos autores dejan claro que es un campo prometedor que ha sido utilizado en otras áreas de estudio renal, motivo por el cual se pueden obtener muchos resultados favorables para clasificación ISN /RPS21, e incluso plantean realizar una evaluación cuantitativa mediante morfometría de los glomérulos con lesiones activas y crónicas, siendo

así necesario tener un mayor enfoque hacia las lesiones tubulointersticiales. (69)
Sin embargo, actualmente no se ha encontrado información objetiva publicada asociada al uso de esta técnica para dicho fin.

Figura 1: Secuencia de preparación de la imagen histológica de un glomérulo renal para morfometría por citometría estática (CME). Obsérvese cómo la morfometría usada en imágenes digitalizadas, deja la posibilidad de visualizar y cuantificar estructuras tisulares (vasos, núcleos, complejos marcados) con fines de análisis individualizados. A. Imagen digitalizada obtenida en 20x mediante videocámara acoplada a microscopio óptico que muestra las zonas calientes a estudiar. B. Utilización de canales y filtros para captación de zonas calientes mediante software. C. Secuencia de erosión/dilatación donde se realiza una segmentación de la imagen, se busca quitar/poner capas de píxeles para aislar células o estructuras en contacto.



Tomado de: Valencia Villa GJ. Efecto de la radiación ionizante persistente a bajas dosis en la angiogénesis del carcinoma renal de células claras. Estudio morfométrico comparativo de tumores procedentes de tres regiones geográficas.(67)

1.5 Abordaje del paciente con nefritis lúpica

En los pacientes que padecen nefropatía lúpica es necesario hacer un abordaje terapéutico temprano ceñido por las características clínicas e histopatológicas, para así lograr el mejor resultado en el paciente. En los últimos años, los avances en la aproximación farmacológica y terapéutica han logrado impactar en el resultado clínico, histopatológico, así como en el pronóstico de los individuos afectados. Por este motivo, es necesario conocer adecuadamente cuáles son las estrategias de tratamiento que están a la vanguardia.(106)

Los análisis post hoc de los ensayos MAINTAIN y Euro-Lupus Nephritis Trials recomiendan la proteinuria como el mejor marcador predictor individual a los 12

meses para el pronóstico renal a largo plazo, es decir riesgo de enfermedad renal en etapa terminal (ERT) o duplicación de la creatinina sérica después de 10 años.(73, 74)

En consecuencia, el objetivo del tratamiento es lograr llegar a una proteinuria de <0,5–0,7 g/24 horas a los 12 meses (respuesta clínica completa), aunque hasta el 50% de los pacientes que no alcancen estos niveles pueden tener una función renal estable a largo plazo. La evidencia de mejoría en la proteinuria (con normalización / estabilización de la TFG) debe monitorizarse durante 3 meses, y al menos debe contar con un 50% de reducción de la proteinuria (parcial respuesta clínica) a los 6 meses. Para pacientes que inician el estudio con una proteinuria en rango nefrótico, el esquema de monitorización anteriormente mencionado es modificado, por lo que será extendido más allá de los 6 a 12 meses, debido a la recuperación más lenta de la proteinuria.(73, 74)

Por tanto, se considera que disminuir la proteinuria puede evitar cambios prematuros durante el tratamiento. Dado que el LES es una enfermedad sistémica, la terapia inmunosupresora también debe apuntar a la remisión o la baja actividad de la enfermedad de los dominios extrarrenales. (38, 70)

Terapias dirigidas

Tabla 5: Terapia dirigida de Nefritis lúpica (38).

Target	Medicamento	Resultados de estudios
Células B (CD20):	Rituximab (mAb anti-CD20 quimérico) Obinutuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Los datos del ensayo LUNAR mostraron que rituximab, como tratamiento de inducción estándar, no mostró beneficios en pacientes activos con NL. • Puede tener un papel en la enfermedad resistente al tratamiento o con recaídas frecuentes, grupos de pacientes de alto riesgo (por ejemplo, afroamericanos) o minimización de corticosteroides. • Un ensayo de fase II (NOBILITY,

	(mAb anti-CD20 de tipo 2 humanizado)	NCT02550652) mostró que el obinutuzumab, cuando se agrega a la inmunosupresión de fondo que comprende micofenolato y corticosteroides, aumentó la eficacia primaria y secundaria, criterios de valoración, posiblemente relacionados con un agotamiento rápido y completo de subconjuntos de células B periféricas, de memoria, vírgenes y plasmablastos.
Células B (BAFF/ APRIL):	Belimumab (mAb antiBAFF humanizado)	<ul style="list-style-type: none"> • Los datos de los ensayos BLISS-52 y -76 mostraron eficacia en pacientes con LES y en pacientes con NL moderada a grave. • Los resultados de BLISS-LN (NCT01639339) mostraron que los pacientes con NL activa tratados con belimumab más medicación estándar, tuvieron una respuesta renal superior en comparación con el placebo.
Células T (calcineurina):	Voclosporina	<ul style="list-style-type: none"> • Un estudio de fase II (AURA-LV; NCT02141672) en pacientes con NL activa mostró que la voclosporina (dosis alta o baja) en combinación con corticosteroides y micofenolato(MMF) mostraron tasas de respuesta renal superiores en comparación con corticosteroides y MMF. • Un estudio de fase III (AURORA; NCT03021499) informó que la voclosporina (23 mg dos veces al día) en combinación con corticosteroides (disminución gradual rápida) y MMF en pacientes con NL activa, dieron

		como resultado mejores tasas de respuesta renal y supresión de la proteinuria en comparación con el tratamiento de control que comprende corticosteroides y MMF.
--	--	--

Tratamiento inicial

En la nefritis lúpica de clase III-IV-V, se establece un tratamiento inicial o de inducción con glucocorticoides (dosificación flexible según la gravedad de la enfermedad) seguido de Micofenolato de mofetilo / micofenolato de ácido (MMF / MPA) tanto el MMF / MPA con ciclofosfamida (CY) en dosis bajas, se recomiendan como opciones de primera línea . La dosis puede ajustarse según la tolerancia / efectos adversos, eficacia y niveles de sangre a través de MPA; El CY intravenoso en dosis altas, se puede establecer en paciente que presente síntomas clínicos de gravedad tales como sedimento urinario nefrítico, función renal alterada (TFG entre 25 y 80 ml / min) o histológico (semilunas o necrosis en > 25% de los glomérulos) los cuales son factores pronóstico.(113)

Así mismo, se ha investigado el uso de inhibidores de la calcineurina. (ICN, tacrolimus (TAC) y ciclosporina A (CsA)),ya sea en monoterapia o en combinación con MMF / MPA; En un ensayo controlado aleatorio (ECA) de fase II, la ciclosporina, cuando se combinó con MMF, se asoció a una respuesta completa a los 6 meses con una mayor frecuencia en comparación con MMF solo, aunque se relaciono con un mayor índice de efectos secundarios y muertes. Sin embargo, varios metanálisis sugieren que los ICN puede tener una relación eficacia / toxicidad favorable en la NL, por lo tanto, se incluye como una nueva opción terapéutica, la combinación de MMF con un ICN (especialmente TAC), particularmente en casos con proteinuria en rango nefrótico.(113)

De manera similar a la NL de clase III / IV/V, se realizan diferentes recomendaciones cómo reservar el rituximab (RTX) para pacientes que no responden a tratamientos previos y utilizar en pacientes sin contraindicaciones

hidroxicloroquina (HCQ) ya que está relacionado con un riesgo reducido de exacerbaciones renales, enfermedad renal terminal y muerte. (113)

Tratamiento de mantenimiento

Después de este período inicial, se administra la terapia menos intensiva durante varios años para garantizar una consolidación y mantenimiento en la respuesta que consiste en dosis gradualmente reducidas de glucocorticoides y micofenolato o azatioprina. La recomendación antes mencionada es avalada mediante ensayos controlados aleatorios (ECA) que garantizan eficacia y un perfil de toxicidad más favorable en comparación con otro régimen de tratamiento. (37)

Basado en evidencia, la recomendación es administrar MMF / MPA para que la inducción sea seguida por el mantenimiento de MMF / MPA. Otro esquema plantea la inducción de CY seguida de MMF / MPA o AZA; la cual se prefiere si se contempla el embarazo. También CNI se puede utilizar en clase V de NL en la dosis efectiva más baja, ya que el uso crónico de estos agentes puede aumentar el riesgo de efectos secundarios renales.(113)

Teniendo en cuenta que la mayoría de las exacerbaciones renales ocurren dentro de los primeros cinco a seis años después del inicio del tratamiento, se hace importante recomendarle a los pacientes no suspender la inmunosupresión antes de ese momento. En dado caso que se haya alcanzado una respuesta renal completa sostenida, se puede iniciar la disminución progresiva primeramente de los glucocorticoides y luego de la terapia inmunosupresora. (113)

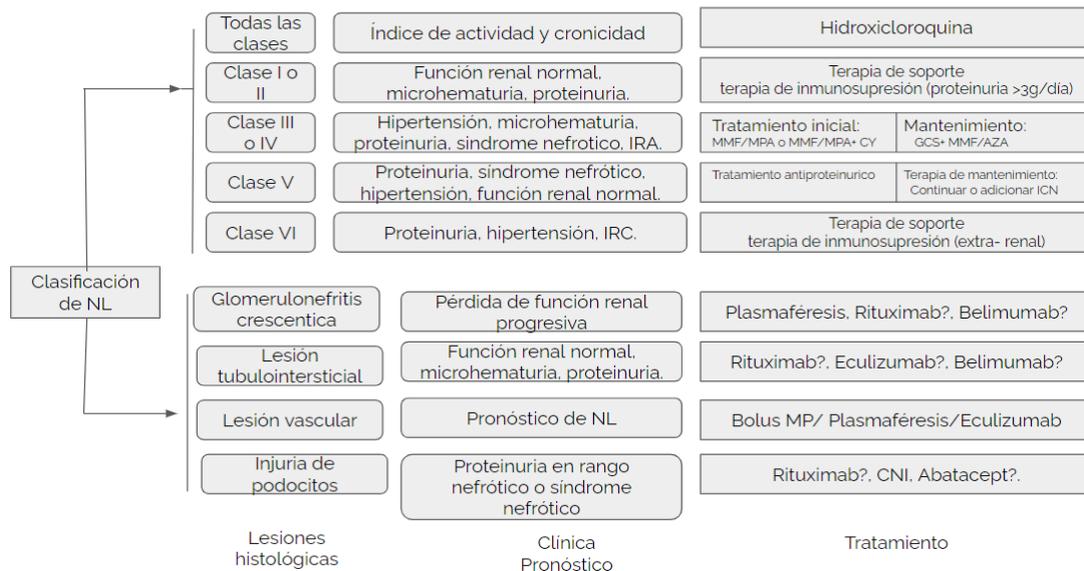
Con este fin, la duración de la terapia inmunosupresora debe individualizarse de acuerdo con el momento y la magnitud de la respuesta, la duración del mantenimiento sin recaídas, la actividad extrarrenal del LES y las preferencias del paciente. (113)

Tratamiento en nefritis lúpica refractaria

En este contexto, tenemos que tener en cuenta muchos factores ya que una proteinuria decreciente, hasta un nivel que aún no alcanza los objetivos terapéuticos, podría justificar una mayor espera antes del cambio de terapia, especialmente en pacientes con proteinuria en rango nefrótico al inicio, siempre que la función renal sea estable. Sin embargo, a estos pacientes está completamente justificado una evaluación exhaustiva, antes de declarar que la enfermedad no responde es importante determinar la causa del fracaso terapéutico tales como severidad de la enfermedad, adherencia al tratamiento y/o tratamiento ineficiente.(37)

Se recomiendan todas las terapias de primera línea, incluidas MMF / MPA , CY y CNI como monoterapia o terapia "multiobjetivo". También están indicadas las terapias de depleción de células B como RTX como monoterapia o como terapia adicional a MMF / MPA o CY70-74. Aunque se ha descrito que después de una respuesta a RTX, pueden ocurrir recaídas en un periodo de tiempo variable. Sin embargo la dosis repetida se puede considerar para prevenir o tratar una recaída. Otro esquema considera que aunque belimumab no está indicado formalmente para el tratamiento de NL, a través de análisis post hoc de ECA y estudios observacionales se sugiere agregarlo al tratamiento estándar (incluido MMF), para reducir gradualmente la proteinuria y riesgo de exacerbaciones renales. (113)

Esquema 1: Tratamiento según la clasificación de Nefritis lúpica. Describe abordaje terapéutico según la clasificación clínica e histopatológica de la NL, la cual se encuentra relacionada con el índice de actividad renal y cronicidad de la enfermedad.



Tomado de: Morales E. · Galindo M. · Trujillo H. · Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision.(114)

CAPÍTULO II PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA

2.1 Pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica

Como se ha venido mencionando, hay muchos factores que intervienen en la clínica, el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de la nefritis lúpica. Cada uno de estos temas en cuestión, se han venido estudiando ampliamente desde que se descubrió por primera vez la NL y cada vez hay mayor información acerca del impacto de esta enfermedad en los pacientes afectados.

Gracias al avance de la tecnología, se ha podido establecer ciertos parámetros relacionados con la enfermedad que van a determinar el pronóstico del paciente; Pueden haber datos de buen pronóstico, como en los casos donde los pacientes responden de forma exitosa a la terapia, lo cual impactará positivamente, ya que esto se traduce en una disminución del riesgo de padecer enfermedad renal terminal y en un aumento en la probabilidad de supervivencia a largo plazo. En el caso contrario, se asocia con un mal pronóstico, a los pacientes que a pesar de la administración del tratamiento inmunosupresor adecuado, presentan una resistencia al mismo, lo que significa que habrá aparición de nuevos brotes

renales, así como una mayor posibilidad de progresar hacia una enfermedad renal terminal con necesidad de terapia de reemplazo renal, que finalmente, aumenta las probabilidades de que el paciente muera.

A pesar de que aún faltan otros estudios para determinar de forma un poco más rigurosa la relación de las características clínicas, la clasificación y el tratamiento con el desenlace de la enfermedad, se pretende realizar una revisión acerca de la información existente y de los puntos claves de cada una de estas, que son los que tienen mayor relevancia en la actualidad.

2.1.1 Pronóstico según características clínicas

Está claro que, gracias a los importantes avances terapéuticos, se ha logrado mejorar el pronóstico de los pacientes con nefropatía lúpica, sin embargo, a pesar de los grandes avances, la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico sigue siendo una amenaza latente, que afecta la calidad de vida de los pacientes y disminuye su supervivencia.(71) Por lo que es crucial, el reconocimiento y caracterización de factores capaces de predecir el pronóstico a corto y largo plazo, para así realizar ajustes con respecto a la intensidad y duración de la terapia inmunosupresora. (72)

Al pasar de los años se han puesto a prueba diversos marcadores clínicos, así como serológicos con el fin de caracterizarlos y lograr obtener predictores de pronóstico renal a largo plazo en los pacientes con nefropatía lúpica. Más recientemente, en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados MAINTAIN Nephritis (73) y el ensayo Euro-Lupus Nephritis (74) se evidenció, que los paraclínicos de base juegan un papel fundamental en el paciente que tiene una enfermedad renal activa, pero que la proteinuria, no ha mostrado capacidad para predecir adecuadamente el resultado renal a largo plazo, en términos de función renal (75).

Una respuesta temprana al tratamiento, dada por una pronta disminución de los niveles de proteinuria durante los primeros 6 meses del mismo, ha mostrado ser un predictor de buen pronóstico para el riñón a largo plazo.(76) Así mismo,

resultados de un estudio en el que se analizaron los datos obtenidos en en MAINTAIN Nephritis (73) Euro-Lupus Nephritis (74) sugieren que el nivel absoluto de proteinuria medido a los 12 meses es el mejor predictor a corto plazo, de enfermedad renal a largo plazo. (72)

En una revisión posterior con los datos obtenidos a partir del ensayo MAINTAIN, los investigadores concluyen en esa serie, que el predictor clínico más útil de un buen resultado renal a largo plazo (definido mediante un punto de corte para las concentraciones séricas de creatinina a los 7 años después del episodio de NL) son los niveles de proteinuria $<0,7-0,8$ g / día a los 12 meses desde el inicio del tratamiento (72, 77, 78) Sin embargo, continúa existiendo una brecha en cuanto a predictores desfavorables adecuados, puesto que estos estudios solo mostraban evidencia en cuanto a resultados favorables.

La hematuria microscópica persistente era utilizada como un criterio de pronóstico, ya que era uno de los criterios de clasificación del lupus eritematosos sistémico(79, 80); sin embargo, recientemente se ha retirado de los criterios de clasificación de la European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology (38), y en los últimos años se ha puesto a prueba su utilidad pronóstica en estudios clínicos, que dieron como resultado que la evaluación de la hematuria, bien sea previo al inicio del tratamiento o al año, no ha evidenciado utilidad en el pronóstico de progresión a daño renal a largo plazo(77, 72). El principal motivo de este suceso, se debe a que su proceso de evaluación y cuantificación de componentes está sesgado por la subjetividad de una gran variabilidad interobservador y por la incapacidad de mantener los resultados en mediciones consecutivas.(81)

Recientemente se sometieron diversos parámetros clínicos y de laboratorio a modelos de regresión de riesgos proporcionales. Se desarrolló un índice de riesgo como predictor para mal pronóstico a largo plazo, evidenciado por una enfermedad renal crónica nueva o progresiva, lesión renal severa y reemplazo renal. Se encontró que la proteinuria y la creatinina sérica medida al mes 12 representaban un gran valor pronóstico para estos resultados a largo plazo; Por el

contrario, el análisis de orina y la hematuria no presentaron resultados estadísticamente significativos como predictores para el pronóstico. (82)

En estudios más recientes se ha informado sobre la potencial utilidad de la albúmina, una prueba de laboratorio de relativo bajo costo y con una elevada disponibilidad. Se ha evidenciado, que la albúmina sérica $> 3,7$ g/dl a los 12 meses de tratamiento inmunosupresor, tiene evidencia estadísticamente significativa para un resultado renal favorable a los 4 años posteriores de haber realizado la biopsia renal. (83) La albúmina aún debe ser reevaluada en cohortes independientes para lograr su validación, pero los resultados iniciales son alentadores para sumar esta prueba junto a la proteinuria como predictores pronósticos a largo plazo. (75)

2.1.2 Pronóstico según características histopatológicas

Como se ha descrito en apartados anteriores, ante la sospecha clínica de presencia de nefritis lúpica, es importante realizar una biopsia de riñón para confirmar el diagnóstico, clasificar el estadio de la nefritis del paciente, descartar diagnósticos diferenciales, establecer pautas de tratamiento y predecir el pronóstico, orientado en la clasificación histopatológica de la International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN / RPS) de 2003. (29, 84, 85, 86)

La biopsia inicial se somete a técnicas histológicas que nos permiten clasificar el estadio de la nefritis lúpica y existe evidencia, que puede proporcionar en situaciones puntuales una predicción en el pronóstico de resultados renales a largo plazo, como es el caso de la NL proliferativa (2003 ISN / RPS clase III y IV) y membranosa (2003 ISN / RPS clase V), las cuales están ampliamente aceptadas como criterios de mal pronóstico en el resultado renal a largo plazo (87, 88). Sin embargo, la evidencia arroja que esta clasificación presenta muchas limitaciones en cuanto a su utilidad pronóstica.

Una de las principales características en contra de la utilidad pronóstica de la clasificación de la nefritis lúpica de la ISN/RPS de 2003 es que solo toma en cuenta como criterios para clasificar los estadios de la nefritis los cambios a nivel glomerular, dejando de lado otro tipo de lesiones. Debido a esto, se han

presentado retos en cuanto a su utilidad en el pronóstico de los pacientes, puesto que solo se ha podido atribuir un pobre desenlace en los pacientes con clasificaciones estadio III y IV. Además, en las subclasificaciones de los estadios no hay diferencia en cuanto al empeoramiento del resultado renal entre lesiones segmentarias, globales, activas y crónicas.(75)

Estudios en los que se puso a prueba la capacidad de predecir el pronóstico de los diferentes estadios de la nefritis lúpica, ha evidenciado que las subclases dentro del espectro de nefritis lúpica proliferativa (2003 ISN / RPS clase III, IV-S y IV -G), no presentan diferencias significativas entre ellas con respecto al pronóstico a largo plazo(89). Por lo que se ha consensuado que las designaciones segmentarias y globales sean eliminadas de la nueva revisión de la clasificación ISN / RPS (90), que en este momento se encuentra a la espera de validación y adopción. Así mismo, se añadieron unos nuevos hallazgos glomerulares con evidencia de mal pronóstico renal a largo plazo, donde se sugieren como predictores las lesiones en semilunas (lesiones que evidencian daño activo), ya que la presencia de estas en la biopsia, están asociadas a una menor supervivencia a 10 años cuando se comparan con aquellas muestras en las que no hay semilunas, además, de forma simultánea se encontró una mayor mortalidad en los pacientes con muestras histológicas en las que hay evidencia de esclerosis global y adherencias. (87)

Como se mencionó en el respectivo apartado sobre clasificación histopatológica de la nefritis lúpica, actualmente se centra principalmente en las lesiones glomerulares que no han sido lo suficientemente útiles a la hora de predecir el daño renal; sin embargo, hay que tener en consideración que la biopsia renal, no solamente nos arroja información acerca del estado glomerular, sino que la biopsia proporciona información sobre todos los componentes dentro del riñón que podrían estar potencialmente afectados, por lo que la evaluación no solo debería centrarse en el compartimento glomerular, sino a su vez se debe tomar en cuenta el compartimento tubulointersticial, puesto que la evidencia indica que la hiper celularidad extracapilar, se sugiere como un predictor independiente de

evolución renal y con un riesgo que aumenta en un 6,8% la probabilidad de tener un pobre desenlace.(87)

El valor de los cambios patológicos a nivel tubulointersticial en el pronóstico a corto y largo plazo ha mostrado evidente significancia en diferentes estudios, y prometen ser útiles en el corto tiempo, por lo que se adelanta su incorporación en las nuevas guías. (91,92, 93, 94) Dentro de los hallazgos extraglomerulares dicientes de un mal pronóstico encontramos, depósito de complejos autoinmunes en el espacio intersticial, así como un aumento en la presencia de moléculas proinflamatorias en el riñón. Además, las células tubulares y la ruptura de la cápsula de Bowman, así como la presentación del antígeno críptico por las células yuxtaglomerulares son algunas de las agresiones que dan como resultado la infiltración intersticial por las células inflamatorias y, que en última instancia generan la atrofia tubular provocando una enfermedad renal terminal,(95, 96, 97, 98, 99). Por todo lo resaltado, se hace necesario y se justifica la incorporación de hallazgos histológicos tubulointersticiales como complemento de la clasificación de la nefritis lúpica, para complementar y generar marcadores pronósticos más acertados.

Es de amplia aceptación el realizar una primera biopsia renal en el paciente con sospecha de nefritis lúpica, puesto que esta se hace necesaria para la clasificación del estadio y el abordaje terapéutico; sin embargo, la repetición de la biopsia ha sido controversial y solo es utilizada en indicaciones puntuales como se ha mencionado en apartado posteriores (100).

La repetición de la biopsia juega un papel fundamental al momento de decidir si se debe o no retirar el tratamiento inmunosupresor, además de que el mismo, es utilizado como un método para determinar la progresión de la nefropatía lúpica hacia una enfermedad renal crónica (ERC), y a su vez, sirve para determinar el grado de nefroesclerosis que se encuentra activo en la lesión. (75)

Se ha demostrado, que existe una correlación entre el daño tisular crónico en biopsias renales repetidas y el deterioro a largo plazo de la función renal, sobre todo en pacientes de origen hispano o provenientes de europa, que padecen de

nefritis lúpica. (99, 100) Sin embargo, no se encontró ningún otro estudio que sustente esta hipótesis, por lo que es necesario la validación de la misma en estudios posteriores.(101)

Los estudios evidencian que en la biopsia repetida, el índice de actividad a nivel histopatológico en los pacientes posterior al tratamiento, tiene un valor predictor en cuanto al pronóstico, ya que el índice de actividad se evidencia en las láminas revisadas por nefropatología y se encuentran datos de proliferación endocapilar, depósitos de inmunocomplejos subendoteliales y la presencia de leucocitos glomerulares. La presencia de estos componentes en las biopsias de pacientes, aumenta la probabilidad de un brote renal y a su vez estos aumentan, el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y el uso de terapia de reemplazo renal. (102, 103)

Teniendo en cuenta las investigaciones llevadas a cabo en la actualidad, se ha demostrado, que cada vez tiene mayor aceptación el uso de biopsias renales repetidas por protocolo dentro de la comunidad científica, ya que las mismas proporcionan evidencia para la vigilancia y el manejo en los pacientes con nefritis lúpica. (102)

Cabe destacar, que el uso de biopsias repetidas, mostró una gran capacidad para predecir las recaídas renales y el deterioro de la función renal a largo plazo. por otro lado, estas a su vez demostraron puntuaciones altas en el índice de actividad del NIH, que predecían recaídas posteriores, sobre todo si se encontraba en el compartimento glomerular, destacando que este índice elevado, se asocia con un pronóstico renal deficiente, sobretodo si se encuentra afectado el compartimento tubulointersticial de forma crónica. (75, 100, 104, 105)

Por último, es importante resaltar que en las últimas décadas, debido a las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica, se ha encontrado una disminución significativa en el daño renal acumulado, por lo que los cambios crónicos en biopsias renales repetidas, sobretodo en pacientes donde la terapia inmunosupresora fue ineficaz, pueden ser similares en atributos pronósticos, a los cambios observados en las biopsias iniciales. (72)

2.1.3 Impacto de la terapia en el pronóstico

A lo largo de los últimos cincuenta años se han visto enormes cambios acerca de la aproximación terapéutica en los pacientes con nefritis lúpica, así como también, se ha progresado en los sistemas sanitarios permitiendo una mejor detección y manejo de los casos. Estas medidas han permitido que se establezcan condiciones de atención médica oportunas y estos cambios generados se reflejan en la disminución de las tasas de afectación renal, así como el aumento en la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica (106). Previo al panorama actual, si nos remontamos a los años 50 las tasas de supervivencia a 5 años eran desalentadoras, con tasas cercanas al 0% de supervivencia; si bien la situación ha presentado mejoría, las tasas de morbimortalidad en estos pacientes siguen siendo altas. (107, 108)

En gran medida, los cambios en las tasas de morbimortalidad a largo plazo, se deben a la evolución en las líneas de manejo. En los años 70, los fármacos corticosteroides eran la primera línea de manejo para la nefritis lúpica, actualmente la inmunosupresión es la indicación ideal en aquellos pacientes con diagnóstico de nefropatía por lupus. Dicha evolución, ha contribuido a elevar las tasas de supervivencia a 5 y 10 años de hasta 85% y 73% respectivamente, mejorando así el pronóstico de los pacientes de forma progresiva al pasar de las décadas. (106, 109)

Un componente importante de las cifras de mortalidad en los pacientes con LES es la enfermedad renal terminal causada por la nefropatía lúpica, la cual ha disminuido a lo largo de los años según se pone en evidencia en diversos estudios (110). La tasa de mortalidad por 100-pacientes años tuvo una drástica reducción de 11,1 en el periodo de 1995 a 1999, a 6,7 en el periodo de 2010 - 2014. Así mismo, se evidencia una reducción en mortalidad por causas de origen cardiovascular (reducción de 44%) y muertes atribuidas a enfermedades infecciosas sobreagregadas secundarias a tratamiento (reducción de 63 %). (111)

La morbilidad de la nefritis lúpica está vinculada a la patología renal en per se, pero en esta también se ven involucradas otras complicaciones y comorbilidades

que contribuyen al deterioro clínico del paciente, relacionadas directamente con la terapia inmunosupresora. Se pueden mencionar las infecciones y las enfermedades que afectan al sistema cardiovascular incluyendo a los episodios tromboembólicos. (111) El tratamiento a largo plazo en los pacientes con corticosteroides puede provocar efectos secundarios en los pacientes, ya que existe el riesgo de osteoporosis, necrosis avascular, diabetes mellitus e hipertensión, entre otras manifestaciones. La terapia con ciclofosfamida puede causar citopenias, cistitis hemorrágica, infertilidad y un mayor riesgo de malignidad. (112) Este tipo de tratamientos deben ser manejados con cautela para evitar afectaciones que pueden influir negativamente en su pronóstico y generar impacto en las cifras de morbimortalidad a largo plazo.

Es claro que la supervivencia del paciente con nefritis lúpica ha mejorado de forma impactante en los últimos años, además se sabe que la respuesta temprana al tratamiento va acompañada de resultados renales favorables; sin embargo la afectación renal en el lupus sigue siendo una gran fuente de enfermedad renal en etapa terminal, así como un contribuyente importante en las cifras de mortalidad atribuibles a lupus, por lo que es necesario seguir ahondando en terapias que mejoren la supervivencia de los pacientes, basados tanto en su potencial beneficio como en la valoración de probables efectos secundarios. (91)

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta lo planteado anteriormente, es correcto inferir que la nefritis lúpica es mucho más que una simple complicación del lupus eritematoso sistémico, es una entidad compleja que aborda un sin número de factores etiológicos, clínicos e histopatológicos, que son útiles al momento de establecer un tratamiento y posteriormente correlacionar el mismo con un pronóstico, que permita no solo clasificar al paciente, sino ofrecerle una aproximación terapéutica adecuada.

Por otro lado, es pertinente recordar que un gran porcentaje de los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden desarrollar una afección renal compatible con

nefritis lúpica, más esta no es exclusiva, por lo que es importante establecer un diagnóstico diferencial apropiado, ya que si esta afección es compatible con la nefritis, el paciente tiene un alto riesgo de presentar comorbilidades, que pueden finalmente terminar en la muerte del mismo.

En la actualidad, gracias a los avances tecnológicos, es posible establecer parámetros asociados a la enfermedad, que se correlacionan con el pronóstico del paciente. Dentro de los mismos, los biomarcadores juegan un papel clave, ya que hay evidencia importante que habla sobre como niveles de proteinuria y albúmina sérica dentro de rangos fisiológicos normales, han demostrado ser predictores de buen resultado renal a largo plazo; por el contrario, si el paciente presenta variables como, albúmina sérica aumentada, proteinuria y creatinuria elevadas, además de hallazgos glomerulares compatible con actividad inflamatoria, como las lesiones en semilunas, las adherencias y la esclerosis global, así como también hallazgos extraglomerulares como depósitos de complejos inmunológicos, es posible inferir un mal pronóstico en el paciente, lo que se traduce en un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal.

Se debe tener en cuenta, que el inicio temprano del tratamiento, no solo se asocia a una mejoría clínicamente significativa para el paciente, sino que también está asociado a un pronóstico favorable, lo que causa una mayor sobrevida en el paciente, preserva la salud renal a largo plazo y mejora la calidad de vida, al reducir las tasas de terapias de reemplazo renal.

Por otro parte, es necesario recalcar el papel fundamental que la biopsia renal ha tenido en los últimos años, ya que el estudio histopatológico del del riñón permite clasificarlo en estadios de los cuales el III y IV son los que se correlacionan en gran medida a un peor pronóstico, lo que a su vez ha permitido que en los últimos años se hiciera un abordaje más oportuno y eficaz en estos pacientes.

La repetición de la biopsia indicada en situaciones puntuales, también ha permitido predecir el pronóstico que pueden tener los pacientes de acuerdo a los resultados obtenidos y se espera, que su utilidad vaya aumentando y siendo más utilizada en las próximas guías.

Hay que mencionar que, los cambios en la terapéutica y los avances en farmacología han sido cruciales en el pronóstico de los pacientes. El abordaje terapéutico oportuno ha permitido aumentos en las cifras de supervivencia de los pacientes con nefropatía lúpica en los últimos años, así como resultados renales más favorables, dados por la reducción en la tasa de pacientes que llegan hasta enfermedad renal terminal; Sin embargo, las cifras aún continúan siendo bastante elevadas, por lo que es fundamental continuar la investigación de nuevas terapias que mejoren la supervivencia de los pacientes, basados tanto en su potencial beneficio, como en la valoración de probables efectos secundarios.

Por último, la cuantificación morfométrica de biopsias renales, mediante mediciones tanto de componentes glomerulares como extraglomerulares, prometen ser una estrategia que permita reducir la variabilidad interobservador de las actuales clasificaciones permitiendo así, indicar el grado de afección renal de manera más objetiva, lo que garantiza un diagnóstico histológico acertado, que asociado con las manifestaciones clínicas y biomarcadores, garantice un diagnóstico confiable, oportuno y que da lugar a un buen manejo de la patología.

RECOMENDACIONES

Es necesario continuar con la investigación de biomarcadores que permitan hacer diagnósticos y pronósticos más acertados en los pacientes con nefritis lúpica. Por otro lado, es pertinente crear y aplicar nuevos métodos que permitan cuantificar objetivamente por medio de morfometría, los cambios a nivel glomerular e intersticial, para asociar los mismos a la clínica y al pronóstico del paciente a largo plazo.

Mediante el uso de estos indicadores, es posible lograr clasificaciones más precisas basadas en la evidencia, que permitan abordar de manera oportuna al paciente, mediante el uso de terapia inmunosupresora, de manera que se logre impactar positivamente en la salud renal de los afectados.

Así mismo, es necesario seguir ahondando en las posibles terapias para tratar la nefritis lúpica, recordando siempre, que esta es la complicación con mayor

relevancia del LES, por lo que es importante tener en cuenta la fisiopatología de la enfermedad, ya que esto permite tratar adecuadamente al paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que le pueden provocar al mismo los fármacos o terapias utilizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies | Rheumatology | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/11/1945/4079913#98661922>
2. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012–2016. Lupus [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Mar 28];28(10):1273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31354025>
3. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 172, Annals of internal medicine. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 May 17]. p. ITC81–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479157/>
4. Yung S, Chan TM. Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis The emerging mechanisms. Vol. 7, Autoimmunity Reviews. Elsevier; 2008. p. 317–21.
5. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2012. 1–694 p.
6. Grande JP. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: Pathogenesis of renal scarring [Internet]. Vol. 7, Lupus. 1998 [cited 2020 Apr 1]. p. 604–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884097>.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V., Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. Vol. 15, Journal of the American Society of Nephrology. 2004. p. 241–50.
8. Epidemiology and Management of Lupus Nephritis- ClinicalKey [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ezproxy.uninorte.edu.co:2083/#!/content/book/3-s2.0-B9780323479271000591>
9. Hanly JG, O'keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 11];55:252–62. Available from: www.rheumatology.oxfordjournals.org
10. Valencia P, Mora C, Rossinni Y, Arbeláez AM, Plazas M, Londoño J. Analysis of focus groups of Colombian patients with systemic lupus erythematosus: A qualitative look at representations of the disease. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 May 22];24(1):11–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-8123201700010011&lng=en&nrm=iso&tlng=es
11. Espinosa Gerard. Guías de práctica clínica en lupus eritematoso sistémico: importancia de su implementación en los sistemas de salud. Rev. Colomb. Reumatol. [Internet]. 2012 July;19(3):122-123. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-812320120030001&lng=en.

12. Rianthavorn P, Buddhasri A. Long-term renal outcomes of childhood-onset global and segmental diffuse proliferative lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2015 Nov 29 [cited 2020 Apr 15];30(11):1969–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054714>
13. Faurschou M, Mellemkjaer L, Starklint H, Kamper AL, Tarp U, Voss A, et al. High risk of ischemic heart disease in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2400–5.
14. Wadhvani Shikha, Jayne David, Rovin Brad H., 26 - Lupus Nephritis, *Comprehensive Clinical Nephrology (Sixth Edition)*, edited by Feehally John DM FRCP, Floege Jürgen MD FERA, Tonelli Marcello MD SM MSc FRCP, Johnson Richard J. MD, 2019, Pages 306-319.e1, ISBN 978-0-323-47909-7, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-47909-7.00026-3>.
15. Medha A, Eknayan G. Lupus nephritis: A historical appraisal of how a skin lesion became a kidney disease. *Clinical Nephrology* [Internet]. 2019 [citado 13 mayo 2021];91(6):325–333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30900983/>.
16. Pinto Peñaranda LF. Lupus nephropathy. *Rev. Colomb. Nefrol.* [Internet]. 1 de julio de 2014 [citado 13 de mayo de 2021];1(2):104-17. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/182>.
17. Anaya JM, Cañas C, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Tobón GJ, Herrera-Díaz C, et al. Lupus nephritis in colombians: Contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 May 22];40(3):199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21287296/>
18. Andrew S Bomback M, Gerald B Appel M. Lupus nephritis: Diagnosis and classification - UpToDate [Internet]. 2021 [citado el 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ezproxy.uninorte.edu.co:2095/contents/lupus-nephritis-diagnosis-and-classification/print?search=nefritislupica&source=search_result&selectedTitle=1~150&us_age_type=default&display_rank=1
19. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 [Internet]. Vol. 76, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2020 [cited 2021 May 17]. p. 265–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638619311709>
20. Lech M, Anders H-J. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1357–66.
21. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. In: *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1878–88.
22. Vela Casasempere P, Bernabéu González MP, Pedraz Penalva T. Lupus eritematoso sistémico [Internet]. *Svreumatologia.com*. [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: [Enfermedades Reumáticas](https://www.svreumatologia.com/enfermedades-reumaticas/lupus-eritematoso-sistmico)
23. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2859–70.
24. Hanrotel-Saliou C, Segalen I, Le Meur Y, Youinou P, Renaudineau Y. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):151-8.
25. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):17–28.
26. Cristhyan Pacheco-Ayos, Hugo Rafael Corrales Santander, Heliana Padilla Santos, María Díaz-Romero, Luis Moscote-Salazar and Libia Manotas-Molina. Nefritis

- Lúpica: Nuevas Propuestas Diagnósticas y Controversias para el Desarrollo de Nuevas Terapias. *iMedPub Journals*. 2018;14(4:11):6.
27. Mora N, Rosales C. Funciones de receptores Fc en mecanismos de defensa y regulación inmunológica. *Revista de investigación clínica*. 2009;61(4):313–26.
 28. Peñaranda LFP. Nefropatía lúpica. *Rev Colomb Nefrolog*. 2014;(1(2)):104–17.
 29. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808.
 30. Farres MN, Al-Zifzaf DS, Aly AA, Abd Raboh NM. OX40/OX40L in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and lupus nephritis. *Ann Saudi Med*. 2011;31(1):29–34.
 31. Patschan S, Dolff S, Kribben A, Dürig J, Patschan D, Wilde B, et al. CD134 expression on CD4+ T cells is associated with nephritis and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2006;145(2):235–42.
 32. Encalada-García C. Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2017;24(3):177–84.
 33. Lorenz G, Lech M, Anders H-J. Toll-like receptor activation in the pathogenesis of lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017;185:86–94.
 34. Jakiela B, Kosałka J, Plutecka H, Węgrzyn AS, Bazan-Socha S, Sanak M, et al. Urinary cytokines and mRNA expression as biomarkers of disease activity in lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(8):961203318770006.
 35. Rivera F, Romera A, Villabón P, Patricia Escudero, Anaya S, González-López LM, Rivera I, Vozmediano C. Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lúpica. En: Lorenzo V, López Gómez JM. *Nefrología al Día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica-263>. Nefrología al día. Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lúpica. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/263>. Consultado 17 May 2021.
 36. Wang H, Gao Y, Ma Y, Cai F, Huang X, Lan L, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR systemic lupus erythematosus classification criteria in a cohort of patients with biopsy-confirmed lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000458.
 37. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G. An Update on the Diagnosis and Management of Lupus Nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(7).
 38. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151–9.
 39. Builes CE, Durango IC, Velásquez CJ. Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica. *Acta Médica Colomb*. 2019;35(4):179–82.
 40. Noda IP. *Revista Cubana de Reumatología Artropatía de Jaccoud en el lupus eritematoso sistémico . Revisión de la literatura a propósito de un caso Jaccoud arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus . Literature review on a case*. 2018;1–10.
 41. Anaya JM, Uribe M, Pérez A, Sánchez JF, Pinto LF, Molina JF, et al. Factores clínicos y epidemiológicos asociados con nefritis lúpica en pacientes del noroccidente colombiano. *Biomédica*. 2003;23(3):293.
 42. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(6):329–41.
 43. Pinto-Peñaranda LF, Duque-Caballero V, Márquez-Hernández JD, Muñoz-Grajales C, Velásquez-Franco CJ. Predictive factors for low rate of remission in a population of Colombian patients with severe proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):897–903.

44. Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Secondary glomerular disease. 11th ed. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editores. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020
45. Ruiz-Arriaga LF, Cano-Aguilar LE, Cruz-Meza S. Lupus eritematoso sistémico: nefritis lúpica, una complicación a descartar. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2019;17(4)
46. Dres. Ricardo Silvarriño*, Gabriela Ottati†, Óscar Noboa†. Nefropatía lúpica. *Revista Médica Uruguaya*. 2015;31(1):64–78.
47. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265–81.
48. Yap DY, Yung S, Chan TM. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis: Treatment and pathogenesis of LN. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23 Suppl 4:80–3.
49. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. *Rheumatology*. Seventh Edition. Elsevier Health Sciences UK; 2014.
50. Torres - Bustamante M, Palomino - Suárez D, Celis AM, Nuñez SF, Hernández - Sierra AP. Caracterización clínica de pacientes con nefropatía lúpica en Santander, la importancia de la biopsia renal. *Rev colomb nefrol*. 2019;6(2):122–9.
51. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Rev Clin española*. 2012;32(1):1–45.
52. Hernández FR. Biopsia renal. *Acta Pediátrica México*. 2009;30(1):36–53.
53. Oates J. Renal biopsy at the onset of clinical lupus nephritis: Can it yield useful information? [Internet]. Vol. 34, *Journal of Rheumatology*. NIH Public Access; 2007 [cited 2021 May 17]. p. 256–8. Available from: /pmc/articles/PMC2700631/
54. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: An international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):3014–23.
55. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: A commentary. *Lupus*. 2014;23(1):3–9.
56. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881113/>
57. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7869308/>
58. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020 Dec 1;59:V39–51.
59. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 May 17];20(4):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297556/>
60. Bajaj S, Albert L, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett DC, Ritchie S. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 17];27(12):2822–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11128670/>
61. Morales E, Trujillo H, Bada T, Alonso M, Gutiérrez E, Rodríguez E, et al. What is the value of repeat kidney biopsies in patients with lupus nephritis? *Lupus*

- [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 17];30(1):25–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081588/>
62. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, D'agati VD, Markowitz GS. Sensitivity and specificity of pathologic findings to diagnose lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2021 May 17];14(11):1605–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653670/>
 63. Rich SA. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to α -interferon. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 [cited 2021 May 17];95(1):219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7814619/>
 64. Pirani CL, Pollak VE, Schwartz FD. The Reproducibility of Semiquantitative Analyses of Renal Histology. *Nephron* [Internet]. 1964 [cited 2020 Apr 7];1(4):230–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/179336>.
 65. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. 1964. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2020 Apr 7];8(7):1189–98; discussion 1189-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219170>
 66. What is the ISN/RPS classification of lupus nephritis? [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/330369-78305/what-is-the-isnrps-classification-of-lupus-nephritis>
 67. Valencia Villa G. Efecto de la radiación ionizante persistente a bajas dosis en la angiogénesis del carcinoma renal de células claras. Estudio morfométrico comparativo de tumores procedentes de tres regiones geográficas. [Internet]. Universitat de València; 2012. Available from: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/26318/TESIS GERARDO VALENCIA VILLA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 68. Klingenberg CP. Size, shape, and form: concepts of allometry in geometric morphometrics. *Dev Genes Evol*. 2016;226(3):113–37.
 69. Obrișcă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus*. 2018;27(9):1455–63.
 70. Chan TM, Yung S, Yap DYH. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies. Vol. 9, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2020.
 71. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 May 15];63(6):1681–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.30293>
 72. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g /day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: Data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 May 15];2(1):e000123. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
 73. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2021 May 15];69(12):2083–9. Available from: <http://ard.bmj.com/>
 74. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, 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* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2021 May

- 15];46(8):2121–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10461>
75. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis [Internet]. Vol. 7, *Lupus Science and Medicine*. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 15]. p. 389. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
 76. Korbet SM, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: The predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2021 May 15];28(9):2313–8. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/28/9/2313/1912857>
 77. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 15];67(5):1305–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39026>
 78. 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* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 May 15];4(1):e000213. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
 79. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 May 16];64(8):2677–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.34473>
 80. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1982 Nov 1 [cited 2021 May 16];25(11):1271–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780251101>
 81. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Remy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2021 May 16];58(3):1160–73. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815472060/fulltext>
 82. Mackay M, Dall’Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, et al. Establishing Surrogate Kidney End Points for Lupus Nephritis Clinical Trials: Development and Validation of a Novel Approach to Predict Future Kidney Outcomes. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 May 16];71(3):411–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40724>
 83. Domingues V, Levinson BA, Bornkamp N, Goldberg JD, Buyon J, Belmont HM. Serum albumin at 1 year predicts long-term renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 May 16];5(1):271. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
 84. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V., Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited [Internet]. Vol. 15, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2004 [cited 2021 May 16]. p. 241–50. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/15/2/241>
 85. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 May 16];71(11):1771–82. Available from: <http://ard.bmj.com>

86. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: Look before you leap [Internet]. Vol. 21, Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford Academic; 2006 [cited 2021 May 16]. p. 1749–52. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/21/7/1749/1821968>
87. Obrișcă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. Lupus [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 May 16];27(9):1455–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759047/>
88. Ward F, Bargman JM. Membranous Lupus Nephritis: The Same, But Different. Am J Kidney Dis [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 May 16];68(6):954–66. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638616304085/fulltext>
89. 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 [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2021 May 16];23(2):159–65. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203313514623>
90. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Buijn 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 [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 May 16];93(4):789–96. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253817308591/fulltext>
91. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, Dussol B, Figarella-Branger D, Pellissier JF, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. Kidney Int [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2021 May 16];60(6):2215–21. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815481141/fulltext>
92. Ferraccioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: New frontiers for old factors [Internet]. Vol. 17, Lupus. Sage PublicationsSage UK: London, England; 2008 [cited 2021 May 16]. p. 533–40. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203307088002>
93. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. Kidney Int [Internet]. 2010 May 1 [cited 2021 May 16];77(9):820–9. Available from: <http://www.kidney-international.org>
94. Hsieh C, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. Arthritis Care Res [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 May 16];63(6):865–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20441>
95. Ronda N, Cravedi P, Benozzi L, Lunghi P, Bonati A, Allegri L, et al. Early proinflammatory activation of renal tubular cells by normal and pathologic IgG. Nephron - Exp Nephrol [Internet]. 2005 Jun [cited 2021 May 16];100(2):e77–84. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/84573>
96. Zheng L, Sinniah R, Hsu SIH. Pathogenic role of NF-κB activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis. J Histochem Cytochem [Internet]. 2008 May 18 [cited 2021 May 16];56(5):517–29. Available from: <http://www.jhc.org>
97. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. Vol. 192, Annals of Anatomy. Urban & Fischer; 2010. p. 125–32
98. Yap DYH, Yung S, Zhang Q, Tang C, Chan TM. Serum level of proximal renal tubular epithelial cell-binding immunoglobulin G in patients with lupus nephritis. Lupus [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 May 16];25(1):46–53. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315598018>

99. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2021 May 17];1(1):18. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
100. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2021 May 17];59(1):304–16. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815474666/fulltext>
101. Anders H-J. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 May 17];6(S1):S41–S41. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.09.47>
102. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression [Internet]. Vol. 29, *Lupus*. SAGE Publications Ltd; 2020 [cited 2021 May 17]. p. 1011–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571142/>
103. Piñero GJ, Arrizabalaga P, Solé M, Abellana RM, Espinosa G, Cervera R. Repeated renal biopsy - A predictive tool to assess the probability of renal flare in Lupus Nephritis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 17];44(6):439–46. Available from: www.karger.com/ajnl
104. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 May 17];94(4):788–94. Available from: www.kidney-international.org
105. Dubois' *Lupus Erythematosus and Related Syndromes - 8th Edition* [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/dubois-lupus-erythematosus-and-related-syndromes/wallace/978-1-4377-1893-5>
106. eKarsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker JL. Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1979 Jul 1 [cited 2021 May 13];22(7):764–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780220712>
107. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade [Internet]. Vol. 27, *Lupus*. SAGE Publications Ltd; 2018 [cited 2021 May 13]. p. 1577–81. Available from: [/pmc/articles/PMC6082727/](https://pmc/articles/PMC6082727/)
108. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 May 13];77(9):1318–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730634/>
109. 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* [Internet]. 2017 May 8 [cited 2021 May 13];12(5):734–7. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.10601016>
110. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis From 1995 to 2014. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 May 13];71(3):403–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225916/>
111. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM - Mon J Assoc Physicians* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2021 May 13];92(4):211–8. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/92/4/211/1586504>

112. Popa R, Lautaru LA, Lucretiu R, Ruiu DC, Caragea D, Olteanu M, et al. Therapy Side Effects in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Heal Sci J* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 15];44(3):316–21. Available from: /pmc/articles/PMC6311221/
113. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 22];79:713–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
114. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron*. 2021;145(1):1–13.