

NEFRITIS LÚPICA

Gustavo Aroca Martínez^{1,2,3}, María D. Vélez-Verbel⁴, Henry J. González-Torres^{1,3}.

¹ *universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Atlántico*

² *asociación Colombiana de Nefrología*

³ *clínica de la Costa, Barranquilla, Atlántico*

⁴ *universidad Libre Seccional Barranquilla*

1. DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplásmicos que conllevan a inflamación sistémica crónica que puede afectar múltiples órganos mayores; se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones determinadas por la interacción de factores ambientales y hereditarios(1). Un importante contribuyente a morbilidad y mortalidad en pacientes con LES es la afectación renal conocida como nefritis lúpica (NL) (2,3), que tiene un espectro amplio de presentaciones clínicas y patológicas llevando a diferentes pronósticos en estos pacientes (4). El curso característico de la NL son episodios de brotes o exacerbaciones de la enfermedad seguidos por un periodo de quiescencia (5). Para su diagnóstico es fundamental realizar biopsia renal, con el propósito de confirmarlo, establecer patrones histopatológicos, actividad y cronicidad de la injuria renal, determinar tratamiento y pronóstico (6).

2. EPIDEMIOLOGIA

La nefritis lúpica afecta a 40-70% de los pacientes con LES con una incidencia exacta dependiente de factores como raza, edad y género (7). En términos generales afecta más a individuos de raza negra, latinos y asiáticos, con una relación mujer-hombre de 9:1 (8–10). En estados unidos aproximadamente 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis lúpica en el momento del diagnóstico y entre 50-60% desarrollan nefritis durante los siguientes 10 años posteriores al diagnóstico (11), en la población asiática la incidencia de NL es de 55%, en la africana 51% , en hispanos 43% y en caucásicos del 14% (12). En Colombia, en un estudio realizado en Medellín (13) se encontró una incidencia de NL en el 53% de los pacientes, durante el primer año de evolución del LES, y en la región caribe se han encontrado cifras que oscilan entre 50 y 55% en algún momento de la evolución de la enfermedad (14). En general, la supervivencia de pacientes con LES es de 95% a 5 años después del diagnóstico y de 92% a 10 años del diagnóstico, viéndose significativamente

reducidas estas cifras una vez se instaura la NL llegando a 88% a los 10 años e incluso más bajas en pacientes afroamericanos (15).

3. FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de nefritis lúpica se han dividido en extrarrenales e intrarrenales. Dentro del primer grupo se encuentran los siguientes:

- **Muerte celular y manejo de células muertas:** el LES se desarrolla por una pérdida de auto tolerancia a antígenos nucleares ubicuos como resultado de un proceso de inmunización. Esto implica que células plasmáticas, autorreactivas y de larga vida, junto con linfocitos T de memoria dirigen su actividad inmune contra los núcleos. Estas células no pueden ser eliminadas por las terapias de las que se dispone hoy día, por lo que se suprime la actividad de la enfermedad mas no se cura el LES. Por otro lado, los antígenos nucleares utilizados para la inmunización tienen que estar accesibles a las células presentadoras de antígenos, proceso que normalmente se evita por el mecanismo homeostático de “limpieza” de detritus celulares que se activa una vez muere la célula, sin embargo, en pacientes con LES se comprometen los mecanismos que normalmente aseguran bajos niveles de cromatina a nivel extracelular, particularmente: alteración a nivel de la apoptosis, opsonización de células muertas por parte del complemento o su eliminación por fagocitos. Por su parte, los neutrófilos se someten a netosis, liberando hacia el espacio extracelular nucleosomas.
- **Inducción de inmunidad antiviral:** el retraso en la eliminación de células muertas conduce a degeneración de sus componentes lo que compromete los elementos que normalmente distinguen los ácidos nucleicos propios de los virales, haciendo que en estos pacientes partículas nucleares sean reconocidas como virus.
- **Proliferación de linfocitos aberrantes:** las células dendríticas y las células B tienen la capacidad de procesar antígenos y presentarlos a las células T y pueden sustituirse entre sí para cumplir este propósito. Las células dendríticas tienen una vida útil limitada, pero su activación persistente por los autoantígenos del lupus por TLR7 y TLR9 aumentan su supervivencia y las hace resistentes a la muerte inducida por glucocorticoides. La activación persistente de células presentadoras de antígeno cambia la interpretación de los autoantígenos conllevándolos a activación de linfocitos y proliferación de estos, que puede superar la falta de respuesta funcional o la anergia de las células B maduras autorreactivas.
- **Desencadenantes ambientales de actividad lúpica:** las infecciones virales inducen la liberación de IFN- α , lo que desencadena la inmunidad antiviral, así como exacerbación de la actividad lúpica. Por su parte las infecciones bacterianas tienen un efecto inmunoestimulador no específico, que implica una expansión transitoria

de los clones de linfocitos autorreactivos. Además, los productos bacterianos estimulan las células inmunitarias intrarrenales y las células renales, pudiendo desencadenar una agravación transitoria de la proteinuria y el daño renal. Otro desencadenante ambiental de la actividad del LES es la luz ultravioleta, que induce un aumento en la carga de células muertas al causar la muerte de queratinocitos.

En cuanto a los mecanismos patogénicos intrarrenales para el desarrollo de nefritis lúpica se encuentran:

- **Patología renal mediada por inmunocomplejos:** la activación no específica de células B autorreactivas explica la respuesta policlonal de anticuerpos que conduce a la característica principal en el diagnóstico de NL: depósito de IgG y complemento; rara vez ocurre la instauración de NL en ausencia de inmunocomplejos (16). Sin embargo, en modelos animales ratones deficientes en anticuerpos se ha encontrado que también desarrollan NL, dejando en evidencia que las células B tienen efectos patógenos más allá de la producción de anticuerpos, incluida la presentación de autoantígenos para activar las células T autorreactivas y los efectos proinflamatorios locales. Los inmunocomplejos se depositan en el mesangio o en los espacios subendotelial y subepitelial o en los capilares peritubulares dependiendo de la calidad de los autoanticuerpos, duración y severidad, dentro de estos autoanticuerpos los dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena (anti-dsDNA) y los antinucleosomas son los que se han visto mayormente asociados al desarrollo de NL (1,17). El concepto tradicional de que los complejos inmunes circulantes en el LES se depositan pasivamente en el riñón ha sido cuestionado, los complejos inmunes glomerulares se forman más bien in situ por la unión secundaria a los nucleosomas de las células renales; otra fuente intrarrenal potencial de nucleosomas son los neutrófilos en netosis, debido a la liberación de trampas extracelulares iniciadas por anticuerpos anti-LL37. Los anticuerpos anti-ADN activan las células endoteliales y mesangiales a través de diferentes mecanismos, se cree que los anticuerpos ingresan directamente a las células renales, involucrando reactividad cruzada con α -actina o anexina II en las células mesangiales, sin embargo, este concepto no ha sido demostrado. Además, los depósitos de complejos inmunes intrarrenales activan el complemento, demostrando su doble papel en el desarrollo de nefritis lúpica. La deficiencia de complemento afecta la opsonización y la eliminación de los autoantígenos del LES del espacio extracelular, mientras que los factores del complemento también causan directamente inflamación renal relacionada con el sistema inmunitario. Los depósitos de inmunocomplejos subepiteliales conducen a glomerulonefritis membranosa secundaria y a síndrome nefrótico por daño de podocitos.
- **Activación intrarrenal de TLRs y señalización IFN:** el componente de ácido nucleico de los complejos inmunitarios también activa la inflamación intrarrenal por TLR en macrófagos intrarrenales y células dendríticas. Además, los ácidos nucleicos

inmunoestimulantes activan el endotelio glomerular, células mesangiales y macrófagos para producir grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias e IFN- α e IFN- β . La importancia funcional de esta señalización IFN intraglomerular es poco conocida, pero parece contribuir al daño renal en NL. La unión a TLR, los receptores de complemento y los receptores Fc activan las células renales para liberar citoquinas proinflamatorias y quimiocinas e induce la expresión luminal de selectinas y moléculas de adhesión dentro de la microvasculatura.

- **Reclutamiento de diferentes subconjuntos de leucocitos mediado por quimiocinas:** las células T citotóxicas, las células Th17 y las células B se infiltran en el riñón en la NL conllevando a la producción de quimiocinas y consecuentemente promoviendo un estado proinflamatorio. Por ejemplo, la quimiocina CCL2 recluta macrófagos proinflamatorios CCR2+ y células T en el glomérulo y en el túbulo-intersticio mientras que las células CCR1+ se reclutan solo en el compartimento intersticial y no en el glomérulo en NL. Los leucocitos que han infiltrado forman órganos linfoides terciarios perivasculares dentro del riñón, que involucran una expansión clonal y la hipermutación somática en curso de las células B en la proximidad de los agregados de células T, dichas células B experimentan una proliferación y activación intrarrenal, lo que contribuye a la inflamación local, además de su papel para la producción sistémica e intrarrenal de autoanticuerpos. Los infiltrados de células T también contribuyen a la inmunopatología en NL, particularmente IL-17 produciendo células T CD3+/CD4+ o CD3 + CD4/8. Los macrófagos también contribuyen al daño renal, particularmente F4/80(hi)/CD11c(int)Gr1(lo)/Ly6C(lo)/VLA4(lo)/MHCII (hi)/CD43(lo)/CD62L(lo).
- **La reparación maladaptativa del tejido contribuye a la progresión de la enfermedad renal crónica:** el daño a las células del parénquima renal desencadena respuestas de curación que contribuyen a la patología renal. La necrosis focal es seguida por una migración de células epiteliales parietales en el penacho glomerular, donde producen matriz extracelular que contribuye al paso de glomerulonefritis focal y segmentaria a global. Durante este proceso las células parietales mantienen su fenotipo epitelial polarizado y depositan la matriz extracelular en la parte superior de los podocitos, además, la formación de un patrón de media luna o crescentico a nivel glomerular resulta de la activación de las células epiteliales parietales que llenan la capsula de Bowman por una proliferación descoordinada, proceso que puede estar desencadenado por ruptura de la membrana basal glomerular que permite la fuga de plasma en el espacio de Bowman donde los componentes mitogénicos del plasma, como el fibrinógeno, desencadenan la hiperproliferación de las células epiteliales parietales. En etapas posteriores, las células epiteliales parietales pierden su polaridad y producen matriz alrededor de sí mismas, lo que crea depósitos en panal en la capsula de Bowman que convierte las formaciones crescenticas celulares en fibrocelulares con glomeruloesclerosis (17).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son similares en hombres y mujeres, pero hay diferencias entre la severidad de estas según raza y distribución geográfica. Las manifestaciones típicas son aquellas que denotan enfermedad glomerular, sin embargo, la enfermedad puede estar silente, o presentarse con alteraciones en el sedimento, síndrome nefrótico o nefrítico incluso con rápida progresión a insuficiencia renal. De tal forma que las principales manifestaciones son:

- Proteinuria, casi en el 100% de los casos.
- Síndrome nefrótico en 45 a 65% de los afectados.
- Microhematuria, 80% de los pacientes durante la enfermedad.
- Hematuria macroscópica, poco frecuente.
- Hipertensión arterial, en particular frecuente en pacientes con nefritis severa.
- Reducción en la tasa de filtración glomerular hasta en 50% de los casos (1).

5. EVALUACIÓN Y DIAGNOSTICO DEL PACIENTE CON NEFRITIS LUPICA

Se debe realizar una valoración clínica y paraclínica completa en pacientes con LES y sospecha de NL. Esta incluye:

- Valoración de la actividad de la enfermedad mediante índices de actividad validados como: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).
- Severidad de la actividad dado por la presencia de manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, cardiaco, pulmonar o hematológico con anemia hemolítica o plaquetopenia severa, derrame pericárdico severo que requiera intervención terapéutica.
- Datos de laboratorio generales (hemograma, glicemia, azoemia, creatininemia, albuminemia) y de autoinmunidad (ANAS, anti-DNA, dsDNA, Anti-sm, Complemento (C3, C4), anticuerpos antifosfolípidicos, anti-Ro, anti-La, anti C1q).
- Examen de orina en ausencia de infección urinaria para valorar uroanálisis y sedimento urinario, el cual permita determinar la presencia de leucocituria, hematuria, y cilindros.
- Valoración de proteinuria en orina de 24 horas y de evolución mediante el cociente proteinuria/creatininuria (1).

La nefritis lúpica (NL) se define, según el ACR (American College of Rheumatology), como la presencia de proteinuria persistente >500 mg/24 horas o 3+ en muestra de orina ocasional o la presencia de cilindros celulares (hemáticos, granulados, tubulares o mixtos) (11). El grupo SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) la define por la presencia de proteinuria ≥ 500 mg/24 horas o proteinuria/creatinuria (UPCR) ≥ 50

mg/mmol o cilindros eritrocitarios y propone que la presencia de una biopsia renal compatible con NL más la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anti-DNA (18).

La biopsia renal es de gran importancia en el enfoque diagnóstico de la NL siendo útil para guiar el tratamiento, dar información sobre el pronóstico y descartar nefropatía por síndrome antifosfolípido (SAF), microangiopatía trombótica (MAT) y glomerulopatía primaria (19).

Las indicaciones de biopsia renal varían según la entidad que las propone la ACR indica biopsia renal en pacientes con LES que presenten aumento de la creatinina sin causas alternativas (sepsis, hipovolemia o medicamentos), proteinuria confirmada ≥ 1 gramo/24 horas o la combinación de proteinuria ≥ 500 mg/24 horas y cilindros celulares o hematuria ≥ 5 eritrocitos por campo de alto poder (CAP). Las guías EULAR/ERA-EDTA recomiendan biopsia renal en todos los pacientes lúpicos con proteinuria ≥ 500 mg/24 horas, especialmente si tienen hematuria glomerular o cilindros celulares, sin embargo, se utiliza la misma clasificación ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003 para identificar el tipo histopatológico de lesión renal instaurada (tabla 1) (20,21). Es necesario resaltar, que las lesiones en NL pueden presentar cambios a través del tiempo que generan a su vez el paso de una clase a otra, ya sea de forma espontánea o tras el tratamiento, asimismo, pueden solaparse una a otra durante la evolución de la enfermedad (22).

Por otra parte, la realización de una segunda biopsia es discutida debido a las complicaciones asociadas y a que no genera cambios en el manejo de los pacientes por lo que no se recomienda repetir biopsia en un paciente con adecuada respuesta o evolución (23,24). Sin embargo, en ciertas situaciones especiales puede llegar a ser de utilidad, como, por ejemplo: aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, aumento de creatinina sérica o evolución sin causa aparente a insuficiencia renal, refractariedad a tratamiento inmunosupresor, incertidumbre con relación a grado de actividad y/o cronicidad para decidir manejo y sospecha de nefropatía no asociada a lupus (21).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN ISN/RPS PARA NEFRITIS LÚPICA

NOMENCLATURA	CLASE	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	CORRELACIÓN CLÍNICA
Mesangial mínima	I	Microscopía de luz normal con depósitos mesangiales en la inmunohistología y la microscopía electrónica.	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual.

Mesangial proliferativa	II	Ensanchamiento y/o proliferación mesangial en la microscopía de luz.	Creatinina sérica normal, microhematuria o proteinuria en rango no nefrótico. Si aparece síndrome nefrótico descartar podocitopatía.
Proliferativa focal	III	Proliferación endocapilar en menos del 50% de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales.	Proteinuria, hematuria, puede haber síndrome nefrótico, hipertensión, aumento de creatinina sérica. La progresión de la enfermedad renal depende del porcentaje de glomérulos afectados.
	III A (Activa)		
	III A/C (Activa y crónica)		
	III C (crónica)		
Proliferativa difusa	IV	Proliferación endocapilar en 50% o más de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales.	Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial. Disminución de TFG.
	IVS O IVG (ya sea segmentaria o global) A		
	IVS O IVG A/C		
	IVS O IVG C		
Membranosa	V	Depósitos inmunes subepiteliales; pueden coexistir las clases II, III o IV.	Proteinuria en rango nefrótico o no, función renal normal, hipertensión, microhematuria.
Esclerosis	VI	Esclerosis global en más del 90% de los glomérulos.	Disminución en TFG, proteinuria, hiperazoemia.

Es importante tener en cuenta que por lesiones activas se entiende la presencia de ciertas características que incluyen a nivel glomerular: necrosis local, proliferación celular, cariorexis, exudado fibrinoide, asas de alambre, cuerpos de hematoxilina, trombos hialinos; a nivel tubulointersticial: infiltrados inflamatorios, necrosis tubular, edema y finalmente en arterias y arteriolas: exudado fibrinoide, trombos plaquetarios y necrosis. Por otra parte, se considera una lesión como crónica cuando en glomérulos se encuentra engrosamiento de

membrana basal, fibrosis, adherencias; en el túbulo-intersticio fibrosis y/o atrofia tubular, y en arterias y arteriolas esclerosis arterial y/o hialinosis arteriolar (25).

Recientemente se realizaron recomendaciones y aclaraciones de conceptos en relación con la clasificación ISN/RPS entre las cuales destacan:

- Para la clase II se hizo un ajuste en el concepto de hiper celularidad o proliferación mesangial definiéndola como cuatro o más núcleos completamente rodeados por matriz en el área mesangial no incluyendo la región hilar.
- En cuanto a las clases III y IV se sugiere el cambio del término proliferación endocapilar por hiper celularidad endocapilar; el término “creciente” se utiliza para referirse a una lesión que consiste en hiper celularidad extracapilar compuesto de una mezcla variable de células, puede haber presencia de fibrina y matriz fibrosa y debe estar afectada 10% o más de la circunferencia de la capsula de Bowman. Así mismo, el patrón creciente celular se refiere a más de 75% celular y fibrina y menos de 25% de matriz fibrosa; el patrón creciente fibroso indica más del 75% de matriz fibrosa y menos de 25% células y fibrina; el patrón creciente fibrocelular por otro lado se define como 25-75% de células y fibrina y el resto de matriz fibrosa.
- Finalmente se propuso la modificación de índices de actividad y cronicidad del National Institutes of Health (NIH), al igual que su utilización en lugar de los parámetros para A, C y A/C (tabla 2) (26).

Índice de actividad NIH modificado	Definición	Puntaje
Hiper celularidad endocapilar	Hiper celularidad endocapilar en < 25% (1+), 25-50% (2+), o > 50% (3+) del glomérulo.	0-3
Neutrófilos/Carioresis	Neutrófilos y/o carioresis en < 25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) del glomérulo.	0-3
Necrosis fibrinoide	Necrosis fibrinoide en < 25% (1+), 25-50% (2+), o > 50% (3+) del glomérulo.	(0-3) x 2
Depósitos hialinos	Lesiones en asa de alambre y/o trombos hialinos en < 25% (1+), 25-50% (2+) o > 50% (3+) del glomérulo.	0-3
Creciente celular/fibrocelular	Crecientes celulares y/o fibrocelulares en < 25% (1+), 25-50% (2+) o > 50% del glomérulo.	(0-3) x 2

Inflamación intersticial	Leucocitos intersticiales en < 25% (1+), 25-50% (2+) o > 50% (3+) en la corteza.	0-3
Total		0-24
Índice de Cronicidad NIH modificado	Definición	Puntaje
Puntaje de glomeruloesclerosis total	Esclerosis global y/o segmentaria < 25% (1+), 25-50% (2+), o > 50% (3+) del glomérulo.	0-3
Crecientes fibrosos	Creciente fibroso en < 25% (1+), 25-50% (2+), o > 50% (3+) del glomérulo.	0-3
Atrofia tubular	Atrofia tubular en < 25% (1+), 25-50% (2+) o > 50% (3+) de los túbulos corticales.	0-3
Fibrosis intersticial	Fibrosis intersticial en < 25% (1+), 25-50% (2+) o > 50% (3+) en la corteza.	0-3
Total		0-12

6. PRONOSTICO:

Se han identificado diversos factores de riesgo independientes asociados a mal pronóstico en pacientes con nefritis lúpica dentro de los cuales se encuentran:

- Etnicidad afroamericana, hispanoamericana y latinoamericanos.
- Sexo masculino.
- Edad temprana de presentación.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Polimorfismos genéticos.
- Presencia de anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anti C1q.
- Índices de actividad y cronicidad.
- Niveles elevados de creatinina.
- Síndrome nefrótico.
- Hipertensión persistente.
- Hipocomplementemia.
- Falta de remisión en el primer año.
- Falta de adherencia al tratamiento (27).

7. TRATAMIENTO:

Los objetivos del tratamiento farmacológico en la nefritis lúpica pueden dividirse en:

a- inmunológicos: inducir y sostener la remisión de la enfermedad.

b- No inmunológicos: Prevención de infecciones, osteoporosis y morbilidad cardiovascular. Control de presión arterial, proteinuria y alteraciones en el perfil lipídico (28).

Criterios de respuesta a enfermedad propuestos por la ACR:

- **Remisión parcial:** Mejoría de tasa de filtración glomerular (TFG) en un 25% y disminución de la proteinuria en por lo menos un 50% del valor basal, y lograr un sedimento urinario inactivo (29).
- **Remisión total:** TFG mayor de 90 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, proteinuria menor a 500 mg/24 h, sedimento urinario inactivo (ausencia de cilindros hemáticos y leucocitarios y menos de 5 eritrocitos y leucocitos por campo de alto poder) (29).
- **No remisión:** falla para lograr una disminución de la proteinuria \geq 50% y a menos de 3 gramos al día si los valores iniciales estaban en rango nefrótico, o \leq 1 gramo al día si los valores iniciales estaban en un rango no nefrótico, persistencia de cilindros urinarios y hematuria ($>$ 5 eritrocitos por campo de alto poder) en el sedimento urinario y deterioro en las cifras de creatinina sérica con o sin mejoría en los marcadores serológicos (nivel de C3) por al menos seis meses (30,31).
- **Recaída:** Incremento en la actividad de la enfermedad definido como una elevación de la creatinina en un 25%, y/o aparición de proteinuria mayor a 1,5 gramos/24 horas si previamente no existía, y/o aparición de síndrome nefrótico (mayor a 3,5 gramos) (32). Cuando exista falla en el tratamiento es necesario verificar el adecuado cumplimiento del mismo, en particular en pacientes jóvenes que pueden presentar mayor dificultad de acople al mismo y aceptación de la enfermedad crónica (33).

El tratamiento actual de la nefritis lúpica es dirigido con base a los hallazgos clínicos e histopatológicos encontrados de la siguiente forma:

- **Nefritis lúpica clase I:** al tratarse de alteraciones exclusivamente histológicas, es decir, en ausencia de manifestaciones clínicas de origen renal no debe suministrarse tratamiento inmunosupresor. Por el contrario, el tratamiento debe elegirse con base en las manifestaciones extrarrenales.
- **Nefritis lúpica clase II:** si la proteinuria es $<$ 1gr/día se deben tratar las manifestaciones extrarrenales; en caso de aparición de proteinuria significativa, síndrome nefrótico, hematuria macroscópica o deterioro de la función renal se debe evaluar la posibilidad de evolución histológica e incluso procesos

glomerulares asociados pudiendo llegar a necesitar corticoides (hasta 0,5 mg/kg/día) acompañados o no de inmunosupresores (azatioprina, micofenolato) (21,34,35).

- **Nefritis lúpica clase III y IV:** el tratamiento consta de dos fases: una inicial de inducción de remisión, y una de mantenimiento. Durante la fase inicial se recomienda el tratamiento con glucocorticoides tipo prednisona a dosis de 0,5-1mg/kg/día con una dosis máxima de 60 mg/día. Pero en formas muy agresivas es preferible la utilización de Metilprednisolona intravenosa en dosis de 30 mg/kg/día (máximo 1 gramo) por 3 dosis, seguida de prednisona oral. Se recomienda que el esteroide se acompañe de ciclofosfamida o micofenolato de mofetil. Existen dos regímenes vigentes para el uso de ciclofosfamida: el propuesto por EuroLupus Nephritis Trial (36) que sugiere 500 mg intravenosos (IV) quincenales durante 3 meses y el propuesto por los National Institutes of Health (NIH) que sugiere pulsos mensuales IV de 0,5-1gr/mt² de superficie corporal por 6 meses. Otra alternativa es la utilización de ciclofosfamida oral a dosis de 1 a 2 mg/kg/día por 6 meses, pero se utiliza poco hoy en día por sus efectos colaterales. En cuanto al micofenolato la dosis sugerida para inducción es de 2-3 gr/día durante 6 meses (37). La segunda fase de tratamiento llamada de mantenimiento tiene como fin conseguir una remisión renal completa y evitar exacerbaciones con compromiso renal, para tal fin se ha utilizado Azatioprina a dosis de 1 a 2mg/kg/día, o Micofenolato de mofetil 2gr/día, y en pacientes que no lo toleren por sus efectos colaterales gastrointestinales optar por micofenolato sódico por 360 mg 2 tabletas cada 12 horas. No existe una duración óptima definida para esta fase, el promedio de duración reportado es de 3,5 años (21). (figura 1.)

A la hora de elegir un fármaco citostático sobre otro es importante tener en cuenta factores como la raza, edad, futuro reproductivo y gravedad del cuadro clínico, en particular estudios realizados han demostrado que personas de raza asiática tienen mejor respuesta a micofenolato con menores dosis, por su parte, las razas negras y latinos tienen menor respuesta a ciclofosfamida que caucásicos y asiáticos. Por otra parte, en aquellos pacientes que deseen conservar su fertilidad se recomienda el uso de micofenolato (11,19), es válido mencionar que el micofenolato tiene mejor perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos, puesto que la ciclofosfamida se ha visto asociada a cistitis hemorrágica, amenorrea, trastornos gastrointestinales y hematológicos entre otros (38). Sin embargo, en términos generales se podría decir que tanto el micofenolato como la ciclofosfamida son igual de eficaces (39).

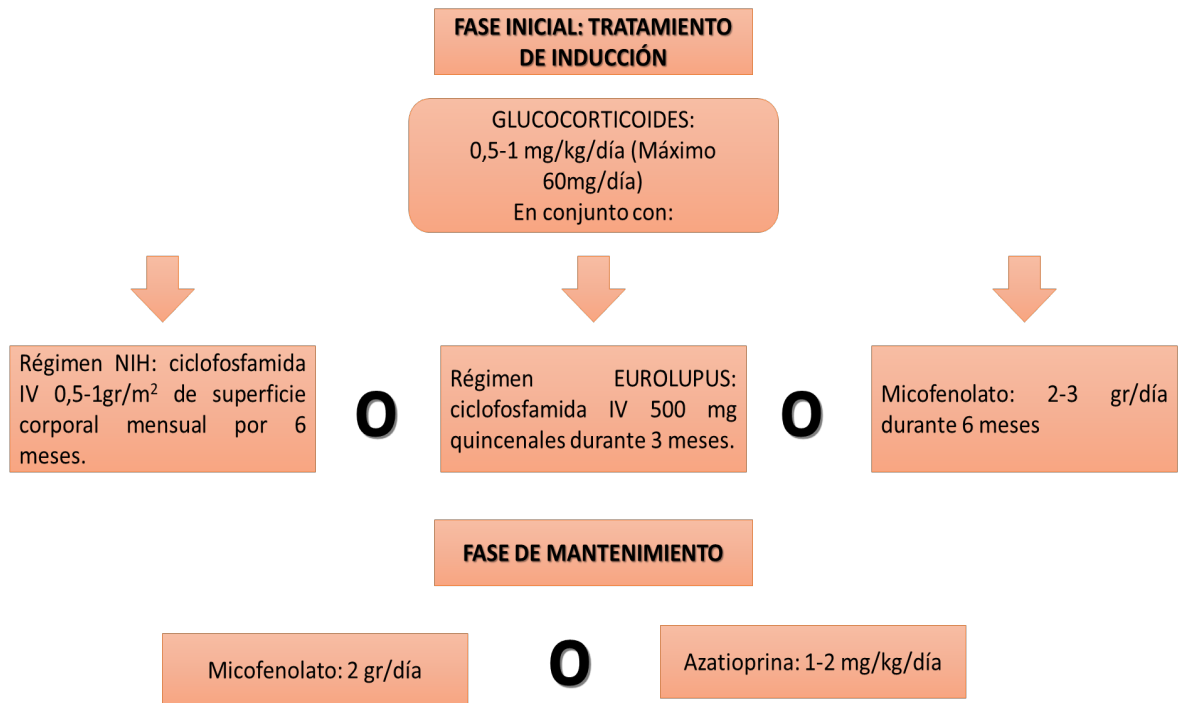


Figura 1. Tratamiento nefritis lúpica clase I y IV

- **Nefritis lúpica clase V:** si hay presencia de proteinuria en rango nefrótico debe iniciarse tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día máximo 60 mg/día asociado a ciclofosfamida, micofenolato (en ambos casos mismas dosis usadas en clases III y IV), ciclosporina (2-5 mg/kg/día), tacrolimus (0,1-0,2 mg/kg/día) o azatioprina (1,5-2 mg/kg/día) para la inducción terapéutica, posteriormente en la fase de mantenimiento micofenolato, anticalcineurínicos o azatioprina. Por otra parte, si hay proteinuria en rango no nefrótico y la función renal es normal se debe tratar con medicamentos que logren reducir la proteinuria a través de acciones hemodinámicas y no inmunológicas: IECAs, ARA II, antagonistas mineralocorticoides (21,34,40).
- **Nefritis lúpica clase VI:** El tratamiento debe estar orientado hacia las manifestaciones extrarrenales y preparación del paciente para recibir terapia de sustitución renal ya sea diálisis o trasplante (34).

Se recomienda el uso de antimaláricos en pacientes con nefritis lúpica y función renal preservada, puesto que se ha demostrado que la cloroquina e hidroxiclороquina pueden retrasar la progresión de la enfermedad renal, aumentar la duración de la remisión cuando se combina con el manejo inmunosupresor y reduce la dosis acumulada de glucocorticoides

(41). Debido a su mejor perfil de seguridad se recomienda la hidroxicloroquina por encima de la cloroquina (42).

Asimismo, es recomendado el uso de fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, con el fin de reducir la proteinuria que se ha visto asociada a mayor progresión de la enfermedad renal (43), dentro de este grupo se incluyen los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARAI). Estos fármacos deben ser utilizados independiente de su actividad hipotensora (44–46).

7.1 NEFRITIS LÚPICA RESISTENTE Y RECIDIVANTE

Para considerar el diagnóstico de nefritis lúpica resistente debe haberse realizado el tratamiento por lo menos durante 6 meses y no haber obtenido remisión ni completa ni parcial. En caso de haber iniciado tratamiento con micofenolato y no haber obtenido respuesta debe cambiarse por ciclofosfamida, en caso contrario si no hay respuesta al tratamiento inicial con ciclofosfamida se debe rotar a micofenolato. Mientras que, en caso de recidiva, es decir, nefritis lúpica que aparece posterior a haber obtenido una remisión completa se debe instaurar el mismo tratamiento recibido previamente. Sin embargo, si el paciente se encuentra en tratamiento de mantenimiento con azatioprina se recomienda cambiarlo por micofenolato y si está en manejo de mantenimiento con micofenolato y presenta una recidiva se debe cambiar por ciclofosfamida (34). Una vez agotadas las alternativas anteriores se define que el paciente tiene nefritis lúpica refractaria, y se procede con algunas de las llamadas nuevas terapias.

7.2 NUEVAS TERAPIAS

Los esquemas utilizados actualmente propuestos por Euro lupus y NIH fracasan en 20% de los casos (34). Por lo que se dejó en manifiesto la necesidad de nuevas terapias que sean eficaces, tengan un perfil de seguridad alto y sean personalizadas. Dentro de los nuevos tratamientos se encuentra:

- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) dirigido al antígeno CD20 que se encuentra expresado en la superficie de células pre-B y células B maduras, actúa por medio de la inducción de lisis celular mediada por citotoxicidad dependiente del complemento. Estudios realizados han mostrado mejoría en cuanto a índices de actividad, niveles de complemento, anti-DNA, proteinuria, función renal y sedimento urinario, llevando a remisiones de hasta 80% de los casos entre remisiones parciales y totales (34), no obstante se han reportado tasas de recaída que oscilan entre 38 y 83%, a pesar de esto la mayoría de los pacientes responden bien a un segundo régimen terapéutico con

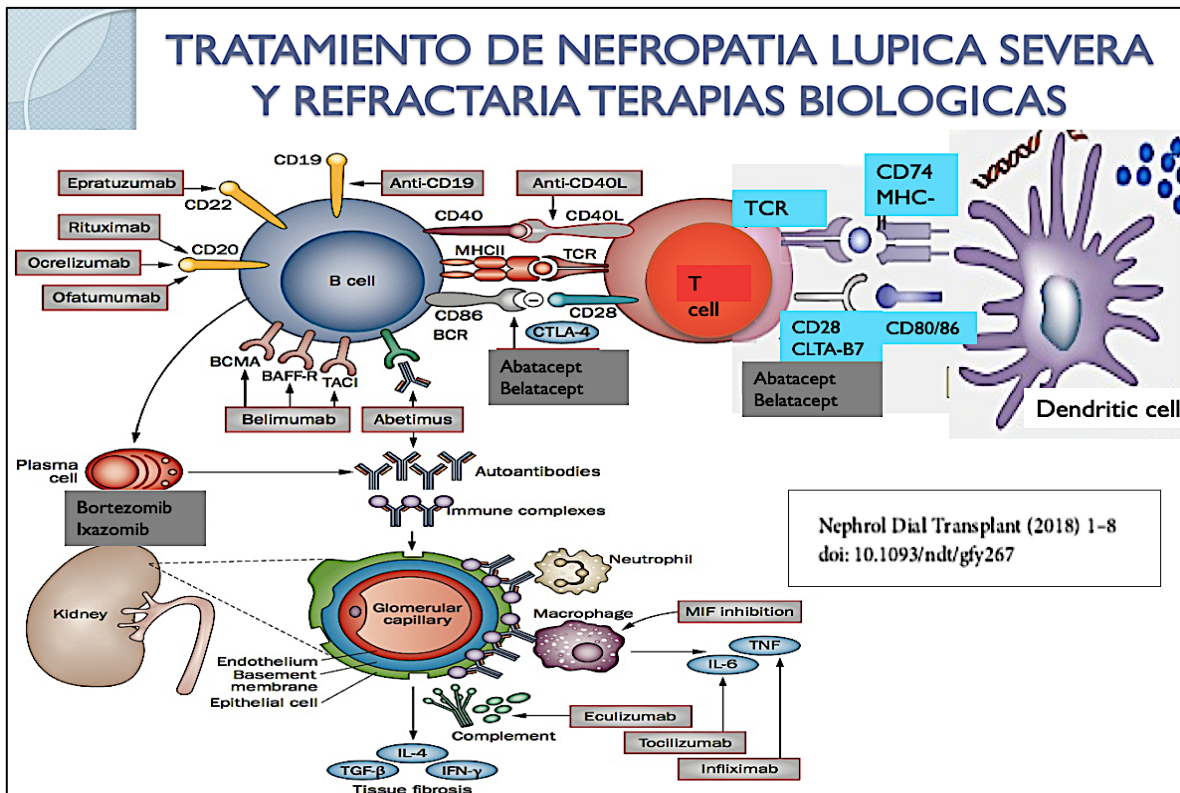
rituximab (31). En pacientes que desarrolla efectos colaterales a Rituximab se pueden considerar anticuerpos a CD20 humanizados como el Ocrelizumab y Ofatumumab (47–49). En desarrollo se encuentran anticuerpos al CD19 (50), la ventaja en relación con los anteriores es que este receptor se encuentra no solo en células B sino también en plasmablastos y células plasmáticas.

- **Terapia contra células plasmáticas: Obinutuzumab:** es un fármaco anti-CD20 humanizado tipo II que a diferencia del rituximab tiene mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos y fagocitosis, mejores efectos de muerte directa a linfocitos B y menos sujeción a citotoxicidad dependiente del complemento. El estudio NOBILITY mostro como resultados que el tratamiento con obinutuzumab en NL genera depleción rápida y completa de células B periféricas, observándose respuesta similar en células de memoria, células B maduras y plasmablastos, asimismo, la depleción sostenida de células B se asoció con mejor respuesta renal a la semana 76 presentando a su vez niveles más bajos de creatinina y proteinuria en estos pacientes (51).
- **Abatacept y Belatacept:** Son proteínas de fusión compuestas por una inmunoglobulina fusionada al dominio extracelular del antígeno citotóxico de linfocito T CTLA-4, el cual modula selectivamente la vía de señalización CD28-CD80/86 inhibiendo así eventos de coestimulación incluyendo la activación de células T. El Abatacept ha mostrado mejoría en cuanto al ratio proteinuria/creatinina, niveles de anti-dsDNA, C3 y C4 (52).
- **Belimumab:** Es un anticuerpo humanizado anti BAFF/BLYS, el cual inhibe la maduración de las células B. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de Lupus eritematoso sistémico, apoyado en dos grandes pruebas, en las cuales resulto efectivo (53,54). En una reciente revisión sistémica se encontró que en el 55,1% de los pacientes con nefritis lúpica que recibieron Belimumab se logró mejoría en los parámetros renales (55).
- **Terapia combinada con inhibidores de la calcineurina:** Los esquemas con inhibidores de calcineurina asociados a esteroides y citostáticos se han utilizado para inducir remisión, terapia de mantenimiento, o para pacientes con nefritis lúpica refractaria (56,57), se constituye en una propuesta interesante puesto que ataca varias vías moleculares implicadas en el desarrollo de NL. La terapia consiste en la utilización de glucocorticoides, micofenolato y tacrolimus o ciclosporina, estudios realizados han demostrado reducción en proteinuria y mejoría en índices de actividad (58). Los esquemas con inhibidores de calcineurina asociados a esteroides y citostáticos se han utilizado para inducir remisión, terapia de mantenimiento, o para pacientes con nefritis lúpica refractaria (56,57).
- **Bortezomib:** este fármaco induce lisis celular por medio de inhibición selectiva y reversible de la actividad de la proteasoma 26S. Se ha descrito tras su utilización reducción en índices de actividad, niveles de anti-DNA, hematuria, proteinuria,

creatinina sérica y negativización de ANAs (59). Un medicamento con mecanismo de acción semejante, pero de uso oral es el Ixazomib (60).

- **Eculizumab:** es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo de ataque de membrana C5b-9. Se ha encontrado con su utilización mejora sostenida de la función renal y normalización de parámetros del complemento (61).
- Plasmaféresis, inmunoadsorción, inmunoglobulina o gammaglobulina y globulina antitumoral han dado lugar a resultados muy variables en pacientes con nefritis lúpica (31).

En la figura 2 (62) se grafica el mecanismo de acción de las terapias biológicas utilizadas en el manejo de NL.



8. Propuesta de Modelo de Gestión de Salud de Nefritis Lúpica para Colombia

Este Modelo de Gestión de Salud para NL se diseñó a partir de una revisión de la literatura y del análisis del seguimiento de una cohorte de pacientes atendidos por el servicio de nefrología de la Clínica de la Costa durante dos años. Se diseñó un plan de manejo integral con base en los 30 pacientes muestreados del estudio, desde tres componentes, para tener una visión holística del paciente, dichos componentes son:

1. Presentación y Evolución Clínica: Incluye la caracterización sociodemográfica, clínica, histopatológica, plan de tratamiento farmacoterapéutico y seguimiento del paciente durante al menos cinco años.

2. Calidad de Vida: Abordaje de los aspectos psicológicos, materiales e inmateriales que son inherentes a la definición de salud de acuerdo con la OMS.

3. Adherencia a las Recomendaciones Médicas: Seguimiento activo que se le realiza al plan de manejo del paciente y a las intervenciones terapéuticas (tratamiento farmacológico) y no terapéuticas (grupos de apoyo) que se les realizan a los sujetos objetos de estudio.

Los indicadores obtenidos en dicho trabajo sirven como evidencia de los resultados del seguimiento de los pacientes y las relaciones encontradas entre la evolución clínica, respuesta al tratamiento e impacto socioeconómico medido a través de la Calidad de Vida con GENCAT. Al seleccionar las variables de interés para conformar el modelo se tuvieron en cuenta las siguientes variables independientes que inciden en la gestión de salud de la Nefritis Lúpica (Variable dependiente):

- Demográficas
 - Edad
 - Sexo
- Clínicas y de Laboratorio
 - Albúmina
 - Hemoglobina
 - Creatinina Sérica
 - Proteinuria en 24 Horas
- Histopatológicas
 - Clasificación de la NL
- Calidad de Vida
 - Bienestar emocional
 - Relaciones interpersonales
 - Bienestar material
 - Desarrollo personal
 - Bienestar físico
 - Autodeterminación
 - Inclusión social
 - Derechos
- Inmunología

- C3
- Anti-DNA

El Modelo de Gestión de Enfermedad fue diseñado en tres fases, teniendo en cuenta los tres componentes mencionados anteriormente, a partir de la cual surge esta estructura:

Primera Etapa: Descripción del Paciente desde el punto de vista Clínico y parámetros de Laboratorio, Aspectos de Calidad de Vida, Caracterización del Riesgo, y Sociodemográfico, porque era necesario establecer el grado y la severidad de la NL para definir el tipo de tratamiento que cada paciente debe tener de acuerdo con la presentación clínica de la NL y las manifestaciones que esta presenta.

Segunda Etapa: Intervención clínica y psicológica, con la farmacoterapia y calidad de vida, evaluación de esta y medición de resultados cada 12 meses a partir el primer encuentro. Esto con la finalidad de conocer cómo responde el paciente a la terapia estándar y/o ajustada de acuerdo con los resultados de los parámetros de laboratorio, aspectos de calidad de vida y adherencia.

Tercera Etapa: Integración al Sistema de Gestión de la Calidad de la Clínica de la Costa para el mejoramiento continuo, porque para la definición del propósito, es decir, la elaboración del plan este debe estar direccionado con el sistema de control de calidad. Así mismo, los pacientes ayudaron a la generación del modelo y su ajuste a sus necesidades y a la optimización de las rutas de manejo. Dado ese punto se lleva a la creación del plan, entendiendo por tal la fijación de etapas de que consta y su planificación temporal (cronograma). Igual se necesita determinar los recursos, tanto humanos como en especies.

Cada una de las fases se compone de actividades específicas que, en conjunto, buscan la identificación e intervención oportuna de los principales factores de riesgo para el desarrollo de NL con el fin de impactar en los desenlaces clínicos definidos como disminución de eventos de hospitalización y complicaciones, disminución del gasto, entre otros. De tal forma que al llevar a la práctica este modelo simultáneo a la recolección de información de la investigación, se pudo observar lo que a continuación se describe:

Durante la primera fase, todos los pacientes recibieron información acerca de las intervenciones que se les realizarían, de los beneficios esperados con el modelo, y de sus deberes y derechos como pacientes; también recibieron educación en LES y NL, manejo y guía de la ingesta de sus medicamentos, control y talleres de calidad de vida y de adherencia farmacológica. De manera paralela, se inició la identificación de los factores de riesgo para la estratificación y priorización de las intervenciones a realizar en la siguiente fase del modelo.

En la segunda fase, se realizó la intervención de los pacientes, de acuerdo a la caracterización del riesgo; el modelo incluye las valoraciones médicas especializadas de mayor demanda, como son Nefrología (Plan de Manejo Farmacoterapéutico), Psicología

(Manejo Psicológico), Enfermería (Plan de Cuidado y Adherencia) y Nutrición (Manejo Alimenticio); durante esta fase se lleva a cabo el seguimiento a los controles, en el cual el paciente acude a la consulta programada de acuerdo a la fecha de su control, y allí se evalúa su calidad de vida, sus datos de laboratorios clínicos y se define la conducta a seguir. Para la adecuada ejecución de esta fase, el modelo propone como pilares fundamentales: la educación del paciente y su familia, así como la gestión de la información clínica y la integración de redes de servicio, porque integra en tiempo real al paciente, médico y equipo de salud en general, este tipo de modelos aseguran la integración del personal tratante, así como de sus compañeros y familiares cuidadores. Los gestores de casos, es decir los médicos nefrólogos tratantes, fueron los impulsores y garantes del desarrollo del modelo, con el concepto integrador de redes de servicios. Ellos gestionan día a día la información relacionada con la estratificación del riesgo de los pacientes, las necesidades de interconsultas y remisiones, los eventos de hospitalización y las solicitudes de exámenes complementarios; para ello cuentan con herramientas automatizadas de información que permiten un proceso ágil de seguimiento y toma de decisiones.

En la tercera fase, se analizan los resultados y se implementan procesos de mejoramiento continuo de cara a alcanzar metas propuestas y brindar a la comunidad en general y clínica nuevas tecnologías para el manejo de la información del paciente y agilizando los tiempos de consulta entre el médico y su paciente, optimizando la calidad del servicio.

Con los resultados obtenidos a través del desarrollo de las tres fases mencionadas anteriormente, se construyó un modelo ajustado a las necesidades de los pacientes.

Como un agregado adicional y por la utilidad demostrada, este modelo, se integró al Sistema de Gestión de la Calidad del Centro de Referencia de la región (Clínica de la Costa). Para evitar la existencia de sesgos diferenciales en cuando al prestador, se han establecido programas de capacitación en servicio y se han empoderado y enrolado a los integrantes de la Red, validando su compromiso (Figura 3) Modelo de Gestión de Salud propuesto.

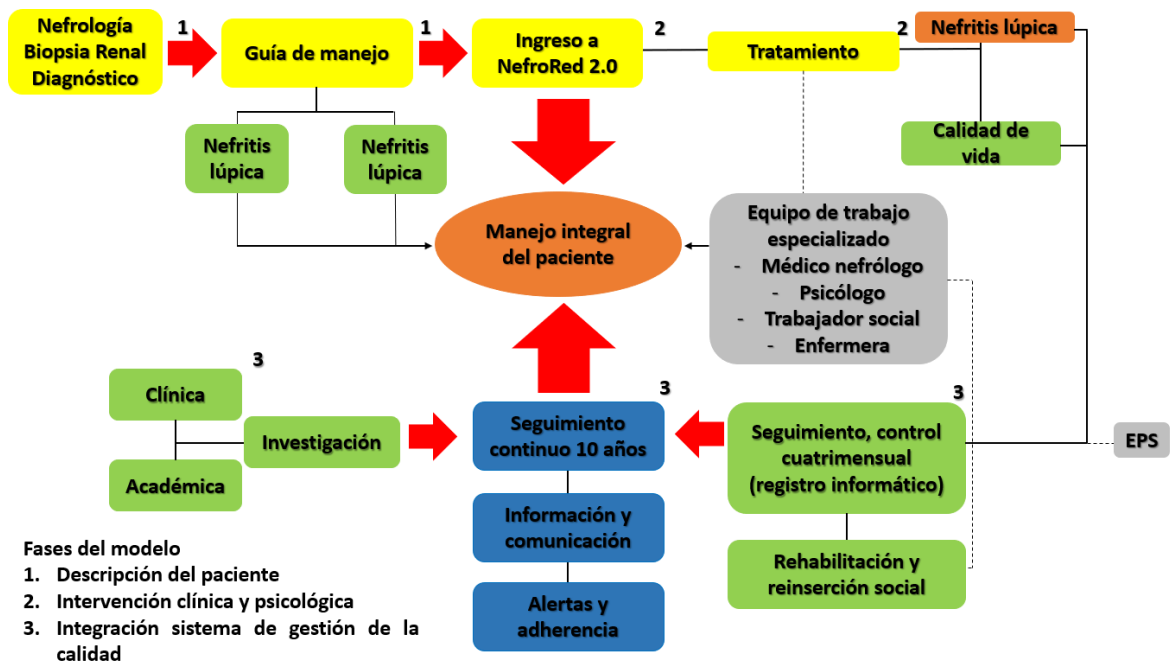


Figura 3. Modelo de gestión de salud propuesto para la NL. Fuente: Aroca (2016).

La etapa inicial comienza con el diagnóstico de acuerdo con la biopsia renal porque es cuando se tiene certeza de la actividad del LES en el riñón, luego de esto se plantea el manejo que se le dará al paciente. Posterior al consentimiento informado, los datos del paciente se registran en NefroRed® todos los parámetros de laboratorio y el tratamiento tanto para NL como para los aspectos de Calidad de Vida afectados, al paciente se le calcula el riesgo de desarrollar IRC (alto, medio, bajo), todos los parámetros son vigilados por el equipo de salud.

Como el manejo de la enfermedad se pretende que sea holístico, tal como se plantea en el modelo aquí presentado, donde cada uno de los aspectos de calidad de vida, los resultados de los parámetros clínicos y de respuesta al tratamiento, el personal de la salud debe ser de diversas áreas de conocimiento. Igualmente, al ser un modelo soportado en la academia, este tiene un componente investigativo en la parte de salud pública y en el área clínica en el caso de los estudios Fase III y IV. Todos los pacientes se encuentran bajo seguimiento vía web-Mobile, que se realiza a través de la red de teléfonos celulares e internet móvil (14).

9. REFERENCIAS

1. Silvariño DR, Ottati G, Noboa Ó. Nefropatía lúpica. Rev medica del Uruguay. 2015;31(1):64–78.

2. Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Natures Rev Drug Discov.* 2014;13(3):173–4.
3. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. *Consult Pharm.* 2013;28(2):110–21.
4. Zubair A, Frieri M. Lupus nephritis: Review of the LITERATURE. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(6):580–6.
5. Yap DYH, Yung S, Chan TAKMAO. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrology.* 2018;23:80–3.
6. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):483–95.
7. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol [Internet].* 2015;11(6):329–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.33>
8. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):136–41.
9. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Aug;13(8):799–814.
10. Pinto P L, Velásquez F C, Márquez H J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol.* 2008;15(4):291–8.
11. 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.* 2012;64(6):797–808.
12. HM B, JM R, Jr MG, GS A, AW F, BJ F, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 2002;11(3):152–60.
13. 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.* 2011;40(3):199–207.
14. Aroca-Martínez G. Propuesta de un modelo de gestión de salud de la nefritis lupica. *Universida.* 2017. 43 p.
15. Cervera R, Khamashta M a, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*

(Baltimore). 2003;82(5):299–308.

16. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(3):143–53.
17. Lech M, Anders H-J. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24(9):1357–66. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2013010026>
18. Petri M, Orbai A-M, 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*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
19. Peñaranda LFP. Nefropatía lúpica. *Rev Colomb Nefrol*. 2014;2(1):104–17.
20. Arroyo A, García R, Aroca G, Cadena A, Acosta J. Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe colombiano durante los años 2012 a 2013. *Rev Colomb Nefrol*. 2014;
21. 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.). *Nefrologia*. 2012;32(SUPPL. 1):1–45.
22. Seshan S V., Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):233–48.
23. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(1):1–8.
24. Greloni G, Scolnik M, Marin J, Lancioni E, Quiroz C, Zacarias J, et al. Value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):1–6.
25. Naranjo LAG, Duque GMV, Uribe OU, Gómez LAR. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(4):307–33.
26. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96.
27. Alba P. Factores pronósticos en nefritis lúpica. *Rev Arg Reum*. 2014;25(3):6–7.
28. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: An analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012;39(1):79–85.

29. Appel GB, Mahmood N, Mahmood F, Shumi SI, Siddiqui MMR. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Anwer Khan Mod Med Coll J*. 2018 Mar 1;9(1):63–7.
30. Liang MH, Schur PH, Fortin P, St.Clair EW, Balow JE, Costenbader K, et al. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):421–32.
31. Gonzalez LA, Molina JF, Vasquez GM. Actualidad en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa Update on the treatment of proliferative lupus nephritis. *RevColombReumatol*. 2009;16(1):76–96.
32. Roverano S, Schmid M, Paira S. Recaída en nefritis lúpica: factores de riesgo e impacto en el pronóstico en una población de Santa Fe - Argentina. *Rev Argent Reumatol*. 2014;25(2):30–4.
33. Beier UH, Green C, Meyers KE. Caring for adolescent renal patients. *Kidney Int* [Internet]. 2010;77(4):285–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.462>
34. Rivera F, Romera A, Anaya S, Lm G, Vozmediano C. Nefropatía Lúpica. *Nefrol al día* [Internet]. 2018; Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-lupica-164>
35. Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: A systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(3):181–9.
36. 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*. 2002;46(8):2121–31.
37. Rivera F. Micofenolato en nefritis lupica. *NefroPlus*. 2009;2(3):1–60.
38. Baltar JM, Marín R, Ortega F. Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias. *NefroPlus* [Internet]. 2010;3:9–15. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-pdf-X1888970010000603-S300>
39. Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, Su HC, Ho RCM, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: A meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology*. 2009;48(8):944–52.
40. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):901–11.
41. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of

SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011;7(12):718–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.150>

42. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8.
43. Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9943):591–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5)
44. Masood S, Jayne D, Karim Y. Beyond immunosuppression - challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(2):106–15.
45. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric Response to Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Primary Glomerulonephritis: Meta-analysis and Metaregression. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):475–85.
46. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CSO, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14(12):947–52.
47. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Katsumoto TR, Brakeman P, Brunetta P, Jayne D, et al. Outcome of participants with nephrotic syndrome in combined clinical trials of lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):1–9.
48. Haarhaus ML, Svenungsson E, Gunnarsson I. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):552–5.
49. Narain S, Furie R. Update on clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):477–87.
50. Murphy G, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus — past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(7):403–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0235-5>
51. Furie R, Aroca G, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Santillán EZ, Rovin B, et al. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;71(10):i636–7.
52. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S Le, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):379–89.
53. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy

and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9767):721–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)

54. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918–30.
55. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall’Era M, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(3):287–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.010>
56. Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):731–43.
57. Restrepo Valencia CA, Vélez Álvarez C. Experiencia en la utilización de inhibidores de calcineurin a bajas dosis en el tratamiento de nefritis lúpica refractaria. *Rev Colomb Nefrol*. 2014;1(2):80–91.
58. Dall’Era M. Treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241–7.
59. Zhang H, Liu Z, Huang L, Hou J, Zhou M, Huang X, et al. The short-term efficacy of bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(9):952–8.
60. Scalzulli E, Grammatico S, Vozella F, Petrucci MT. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(4):375–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1441287>
61. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1249–55.
62. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):22–9.