

Nefropatía lúpica

Dres. Ricardo Silvarino*, Gabriela Ottati†, Óscar Noboa†

Resumen

El compromiso renal es frecuente en el lupus eritematoso sistémico (28%-74%), constituyendo en algunas series el factor que se vincula a la mayor morbilidad asociada a la enfermedad. En su patogenia participan el depósito de inmunocomplejos, la activación del complemento, linfocitos B, T y múltiples citocinas. Se puede manifestar clínicamente con cualquier síndrome nefrológico, desde alteraciones mínimas del sedimento urinario a enfermedad renal crónica extrema. La biopsia renal está indicada en todas las circunstancias en que se sospeche el daño renal así como frente a cambios clínico-evolutivos en pacientes con nefropatía lúpica conocida. El tratamiento se planifica en función de la presentación clínica, lesión histológica predominante, compromiso extrarrenal, edad, comorbilidades y preferencias del paciente. Algunos factores como el retraso en el diagnóstico, la edad de presentación, características raciales, formas proliferativas, valor de creatinina y proteinuria al debut se vinculan a progresión hacia enfermedad renal crónica extrema. Se revisan los principales aspectos vinculados a la epidemiología, presentación clínica, lesión histológica y estrategias diagnósticas y terapéuticas en la nefropatía lúpica.

Palabras clave: NEFRITIS LÚPICA

Keywords: LUPUS NEPHRITIS

Introducción y epidemiología

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Determina un amplio espectro de manifestaciones clínicas y analíticas, siendo el resultado de la interacción de factores hereditarios y ambientales⁽¹⁾. La nefropatía lúpica (NL) es frecuente, con una prevalencia de 28%-74%, según las series consultadas⁽²⁾. La única cohorte prospectiva latinoamericana que incluyó a 1.214 pacientes con LES, objetivó compromiso renal en 51,7%⁽³⁾, manifestado como proteinuria persistente y/o alteraciones del sedimento urinario (46%), síndrome nefrótico (6,7%), insuficiencia renal aguda (3,2%) e insuficiencia renal crónica (1,7%)⁽³⁾. En Uruguay, según los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías (RUG), la glomerulonefritis lúpica (GL) es hallada en 32%-42% (según el período considerado) del total de biopsias reportadas al registro⁽⁴⁾. En el período 1980-2004, de un total de 653 biopsias renales, 237 correspondieron a lupus, correspondiéndose con 36% de las glomerulopatías secundarias, la más frecuente después de las vasculitis sistémicas. Ha tenido en Uruguay una incidencia estable (4,38 por 100.000 habitantes) cuando se analizaron todas las biopsias renales (de los mayores de 14 años) durante tres períodos: 1998-1999, 2003-2004 y 2008-2009⁽⁴⁾. La NL determina un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad del paciente con LES, siendo en múltiples estudios el predictor más importante de morbimortalidad⁽⁵⁾. En el seguimiento prospectivo de 1.000 pacientes con LES durante diez años (cohorte Euro-Lupus), 8,8% de las muertes fueron adjudicadas a la presencia de NL⁽⁶⁾. En el estudio de una cohorte multiétnica es-

* Centro de Nefrología, Departamento de Emergencia, Clínica Médica B. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ricardo Silvarino. Centro de Nefrología y Departamento de Emergencia. Hospital de Clínicas. Avenida Italia 2870, CP 11600, Montevideo, Uruguay

Correo electrónico: rsilvarino@gmail.com - rsilvarino@hc.edu.uy.

Recibido: 22/9/14

Aceptado: 3/11/14

Tabla 1. Autoanticuerpos con potencial patogénico en pacientes con nefropatía lúpica⁽⁹⁾.

<i>Autoanticuerpo</i>	<i>Prevalencia (%)</i>	<i>Estructura renal-célula residente a la que se unen</i>
Ac anti DNA	70-96	Membrana basal glomerular Células mesangiales Células epiteliales glomerulares Células endoteliales glomerulares Células epiteliales del túbulo proximal
Ac antinucleosoma	60-90	Membrana basal glomerular Células mesangiales Células epiteliales glomerulares Células endoteliales glomerulares
Ac anti Ro	25-44	Membrana basal glomerular
Ac anti Smith	10-60	Membrana basal glomerular
Ac anti C1q	40-97	Membrana basal glomerular
Ac anti α actinina	20	Glomérulo Células mesangiales Podocitos
Ac antianexina II	32-65	Glomérulo Células mesangiales
Ac antiproteína P ribosomal	75	Glomérulo Células mesangiales

tadounidense que incluyó a 635 pacientes (LUMINA LXIV), el compromiso renal fue el principal factor predictor de mortalidad. La probabilidad acumulativa de sobrevivida a 16 años del inicio de LES fue significativamente menor entre quienes desarrollaron nefropatía⁽⁵⁾. La presencia de NL duplicó el riesgo de desarrollar insuficiencia renal extrema en el RUG⁽⁴⁾ y la tasa de mortalidad de quienes presentaron una biopsia compatible con glomerulonefritis lúpica fue de 2,1 muertes/100 pacientes/año⁽⁴⁾. Cuando se analizó la sobrevivida de una cohorte uruguaya (*end points* combinados, necesidad de diálisis permanente y muerte) se objetivó que fue de 80% a cinco años y de 77% a diez años⁽⁷⁾. Algunas características epidemiológicas, clínicas y analíticas presentes al diagnóstico de LES son factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. En lo epidemiológico destaca el diagnóstico a edades tempranas así como la pobreza y la dificultad en el acceso a los sistemas de salud. En lo clínico, el tiempo de evolución del LES (mayor tiempo), número de criterios diagnósticos propuestos por el Colegio Americano de

Reumatología (mayor número de criterios) y presencia de serositis, psicosis y trombocitopenia. Por último, en lo analítico destaca la presencia de anticuerpos anti DNA, anticuerpos anti RNP, así como de los alelos HLA-DRB1*13 y HLA-DRB1*0201⁽¹⁾.

Patogenia

La presencia de autoanticuerpos es un requisito indispensable para el desarrollo de NL⁽⁸⁾. En la tabla 1 se muestran diferentes autoanticuerpos y las estructuras con las que interacciona en el riñón de los pacientes con LES⁽⁹⁾. Dentro de estos, los anticuerpos dirigidos contra el ácido dextrorribonucleico (ADN) doble cadena (ac-DNAds) y los antinucleosoma son los que más se han vinculado al desarrollo de NL⁽¹⁰⁾. El depósito de ac-DNAds es a forma de inmunocomplejos (IC). Cuando existe depósito de anticuerpos anti C1q, junto con los ac-DNAds, el desarrollo de enfermedad renal es acelerado, postulándose que la presencia de anticuerpos anti C1q es un fuerte predictor de actividad renal, prin-

principalmente en aquellos pacientes con formas proliferativas de la enfermedad⁽¹¹⁾. El depósito de IC determina una regulación en menos de la DNAasa I renal, lo que genera un acúmulo de material nucleosomal en el glomérulo⁽¹²⁾. El depósito de IC determina, entre otras, la activación de la cascada del complemento⁽¹⁰⁾. Las células T juegan un papel importante en la progresión de la NL. Uno de los mecanismos por el que contribuyen a la progresión de la enfermedad es mediante la activación de células B con la consiguiente producción de autoanticuerpos nefritógenos, reclutamiento de macrófagos y células dendríticas, y producción de citoquinas⁽¹³⁾. Las células B desarrollan una variedad de funciones que contribuyen al desarrollo de la NL. En humanos la depleción de células B determina remisión de la enfermedad renal⁽¹⁴⁾. La producción glomerular de citoquinas es precoz y precede a la infiltración inflamatoria del parénquima renal y el desarrollo de proteinuria. Son particularmente importantes la IL-12, IL-18 e INF α . La activación de inflamomas (componentes de la inmunidad innata) promueve, entre otras, la síntesis de IL18 y otras citoquinas pro inflamatorias vinculadas a la progresión de la enfermedad renal⁽¹⁵⁾. Múltiples estudios sugieren que el incremento de la óxido-nítrico sintetasa inducible (iNOS) juega un rol importante en la lesión renal del LES⁽¹³⁾.

Presentación clínica

Habitualmente la NL se presenta en el contexto de una enfermedad lúpica conocida, sin embargo puede presentarse como manifestación aislada de la enfermedad, hecho más frecuente en la clase membranosa. No hay concordancia entre la magnitud de la afectación renal y la intensidad de las manifestaciones extrarrenales⁽¹⁾. Ciertos grupos étnicos muestran una prevalencia mayor. En un estudio comparativo que analizó la presencia de lupus en tres grupos étnicos se objetivó NL en 45% de afroamericanos, 42% de chinos y 30% de caucásicos. En la cohorte multiétnica LUMINA, la enfermedad renal ocurrió en 51% de afroamericanos, 43% de hispanicos y 14% de caucásicos⁽¹⁶⁾. La incidencia acumulativa de enfermedad renal es de 60% a cinco años del diagnóstico de LES. Es predominantemente una enfermedad de la mujer joven, pero puede afectar a personas de cualquier edad y sexo. El pico de incidencia en la mujer es en la tercera década de la vida, afecta a una de cada 500 mujeres adultas y los casos familiares son relativamente comunes. Las manifestaciones clínicas son similares en hombres y mujeres, pero hay diferencias entre la severidad del mismo según la raza y la distribución geográfica. Todos los síndromes clínicos relacionados con enfermedades glomerulares pueden verse en los pacientes con LES. Varían desde la enfermedad silente,

como alteraciones del sedimento (proteinuria, cilindru-ria, microhematuria, piuria) a síndrome nefrótico o nefrótico con rápida progresión a la insuficiencia renal⁽¹⁷⁾. Una serie retrospectiva de 21 pacientes con proteinuria menor a 1 g/día mostró que hasta un 57% tenían proliferación en la biopsia renal⁽¹⁸⁾. La proteinuria es la característica más constante en lo que refiere a las manifestaciones de la NL. En algunas series la proteinuria está presente en el 100% de los pacientes. El síndrome nefrótico está presente en 45% a 65% de los afectados y la microhematuria afecta hasta el 80% de los pacientes durante el curso de la enfermedad⁽¹⁹⁾. El síndrome nefrótico del LES representa 6% a 10% de todos los casos de síndrome nefrótico, siendo la incidencia del LES de 16% en los síndromes nefróticos de mujeres jóvenes⁽²⁰⁾. La hematuria macroscópica es una manifestación rara. Menos frecuentemente en pacientes con síndrome antifosfolipídico asociado puede ser traducción de infarto renal. La hematuria aislada debe interpretarse con cautela, ya que existe posibilidad de contaminación vaginal, infección urinaria, tumores de la vía urinaria o cistitis vinculada al tratamiento con ciclofosfamida⁽²¹⁾. Por lo analizado, es de utilidad, frente a un paciente con hematuria, solicitar el examen de orina recién emitida y el análisis de la morfología de los glóbulos rojos del mismo. El análisis por técnicos experimentados puede ser de valor. La presencia de glóbulos rojos crenados y su porcentaje con respecto al total de GR orienta al origen glomerular de la hematuria, a diferencia de la originada en la vía urinaria que usualmente se caracteriza por presentarse con glóbulos rojos intactos. La hipertensión arterial (HTA) es infrecuente cuando se valora la totalidad de los pacientes con NL, sin embargo es frecuente en los pacientes con nefritis severa. Hasta la mitad de los afectados pueden tener reducido el filtrado glomerular. Las manifestaciones vinculadas a la afectación túbulo-intersticial pueden estar presentes, en general no al inicio de la enfermedad. Si bien no hay una estrecha correlación entre la clínica y los hallazgos histológicos, algunas manifestaciones clínicas orientan hacia el tipo de afectación glomerular posible (tabla 2). En Uruguay, a partir de los datos aportados por el RUG, se realizó en el Centro de Nefrología un análisis retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de NL confirmada por biopsia renal. En todos los casos, la indicación de la biopsia fue por presentar alteraciones urinarias persistentes. Se incluyó a 252 pacientes reportados al RUG en el período 1985-2006, 218 de sexo femenino (86,5%). La edad media al momento de la biopsia renal fue de $29,38 \pm 11,74$ años y el tiempo de seguimiento de $100 \pm 78,4$ meses. La creatininemia al momento de la biopsia fue de $1,90 \pm 0,14$ mg/dl. El 50,6% se presentó con HTA. El 55,9% presentó proteinuria nefrótica al debut. La sobre-

Tabla 2. Correlación clínico-patológica⁽¹⁹⁾.

<i>Nefritis lúpica</i>	<i>Datos clínicos y analíticos</i>
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones Hallazgo casual
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía
Clase III. Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados Puede evolucionar hacia clase IV
Clase IV. Nefritis lúpica difusa	Es la forma más frecuentemente biopsiada Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial Se asocia con título elevado de anti ADN e hipocomplementemia Puede evolucionar hacia insuficiencia renal
Clase V. Nefritis lúpica membranosa	Proteinuria o síndrome nefrótico Con función renal normal con hipertensión y microhematuria En general, escasa actividad inmunológica
Clase VI. Nefritis lúpica con esclerosis	Deterioro progresivo de función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal

vida global (considerando como evento combinado necesidad de diálisis permanente y muerte) fue de 80% a los cinco años y de 77% a los diez años. La supervivencia renal (considerando como evento la necesidad de diálisis permanente) fue de 91% a los cinco años y de 84% a los diez años. Se realizó un modelo de riesgo proporcional de Cox, teniendo en cuenta la edad, presencia de HTA y creatininemia al momento de la biopsia. La presencia de insuficiencia renal al debut (definida como una creatinina $\geq 1,5$ mg/dl [$p=0,013$] y la edad [$p=0,043$]) se mostraron como factores de riesgo independientes para la progresión a enfermedad renal extrema⁽⁷⁾.

Evaluación del paciente con NL

Los pacientes con NL deben recibir una evaluación clínica y paraclínica detallada antes de plantearse cualquier tipo de estrategia terapéutica. Esta evaluación debe incluir:

- Valoración de la actividad de la enfermedad documentada mediante algunos de los índices de actividad validados con tales fines: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), the European Consensus Lupus Activity Measurement index (ECLAM) o the British Isles Lupus Assessment Group index (BILAG).
- Severidad del empuje, dado por la presencia de participación del sistema nervioso central, cardíaco (miocarditis), pulmonar (neumonitis lúpica) o hematológico con anemia hemolítica o plaquetopenia

severa. Dentro del compromiso de serosas, la presencia de derrame pericárdico severo que requiera una intervención terapéutica.

- Valoración serológica que incluya datos del laboratorio general y del laboratorio de autoinmunidad (tabla 3)⁽¹⁹⁾.
- Examen de orina en ausencia de infección urinaria para valorar leucocituria, hematuria, cilindros hemáticos como marcadores de daño inflamatorio renal.
- Al menos una valoración de proteinuria medida en una orina de 24 horas, pudiendo luego valorarse en la evolución mediante el cociente proteinuria/creatinuria solicitado en orina aislada.
- Biopsia renal que incluya valoración mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Diagnóstico de nefropatía lúpica

Biopsia renal

La biopsia renal (PBR) debe realizarse en todos los pacientes con LES y evidencia de compromiso renal (figura 1). La PBR busca identificar la clase de glomerulonefritis lúpica así como el compromiso túbulo-intersticial y vascular. Asimismo, guía el tratamiento y permite establecer el pronóstico funcional renal. La PBR debe ser un gesto diagnóstico precoz, ya que su retraso se ha vinculado a peor pronóstico renal a mediano y largo plazo⁽¹⁹⁾. Un retraso mayor de seis meses entre el inicio de las alteraciones urinarias y/o el deterioro funcional re-

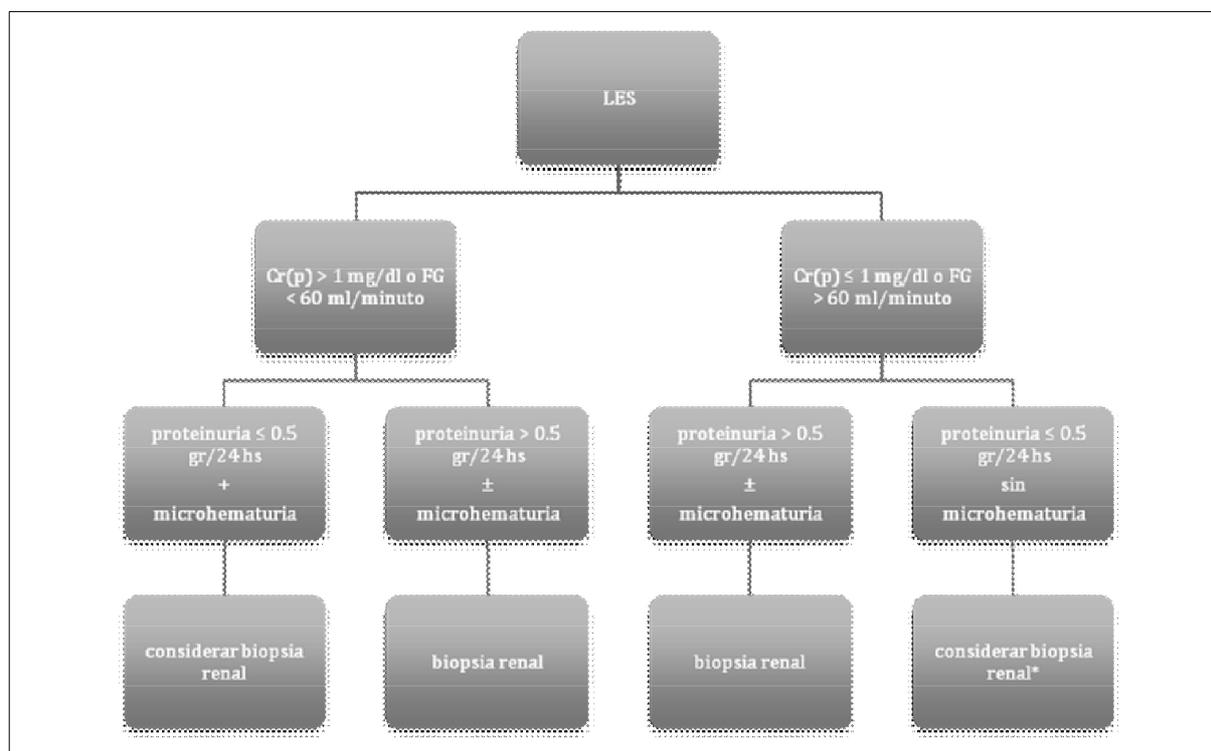


Figura 1. ¿Cuándo realizar biopsia renal en el LES? (modificado de [50])

*Considerar biopsia renal si está presente alguno de los siguientes: (1) elevación persistente de la creatinina plasmática $\geq 30\%$; (2) otras causas de deterioro renal fueron excluidas; (3) presencia de anticuerpos antifosfolípidicos; (4) presencia de compromiso extrarrenal/ac anti DNA/hipocomplementemia

nal y la PBR se asocia con peor pronóstico renal. Son indicaciones de biopsia en un paciente con LES la presencia de proteinuria confirmada mayor a 0,5 g/día o cociente proteínas/creatinina en muestra matutina mayor a 0,5 g/g, sedimento activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria), o deterioro inexplicado de función renal⁽¹⁹⁾. Con el objetivo de excluir razonablemente la presencia de lesiones focales, la muestra debe contener un mínimo de 20 glomérulos en el análisis con el microscopio de luz. La inmunofluorescencia es necesaria para completar el análisis de la biopsia renal y debe incluir el testeado del depósito de los isotipos IgG, IgA e IgM, cadenas livianas kapa y lambda, y los componentes C3 y C1q del complemento. Los depósitos inmunes glomerulares atribuibles a la NL deben contener al menos IgG policlonal, C3 y en algunas oportunidades C1q, con componente variable de IgA e IgM. Si bien el rol del microscopio electrónico está subestimado en el diagnóstico de la glomerulonefritis lúpica, es necesario en algunas ocasiones⁽²¹⁾. En la tabla 4 se expresan algunas definiciones anatomopatológicas. Todas las estructuras del riñón pueden verse afectadas en el LES, por lo que el término nefropatía es más adecuado que el de glomerulopatía o glomerulonefritis. Recorreremos la

afectación glomerular, túbulo-intersticial y vascular que puede objetivarse en pacientes con LES.

Afectación glomerular - Glomerulonefritis lúpica

El compromiso glomerular es probablemente la lesión más conocida del compromiso renal en el LES. La primera clasificación de la NL se realizó en 1974⁽²²⁾ y se guiaba exclusivamente por el tipo de lesión glomerular sin incluir los cambios túbulo-intersticiales o vasculares. Si bien el concepto de lesiones activas y crónicas fue introducido en 1964, las primeras comunicaciones que incluyeron scores semicuantitativos de actividad y cronicidad fueron posteriores. En las clasificaciones subsiguientes primó el objetivo de lograr sistemas reproducibles y con aplicabilidad clínica. Al igual que la primera clasificación, la actual se basa en las alteraciones glomerulares. En la tabla 5 se representa la clasificación actual de la NL elaborada en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS)⁽²¹⁾. En las formas proliferativas deben ser descritas las lesiones activas y crónicas presentes en la muestra (tabla 6), así como la presencia de alteraciones túbulo-intersticiales y vasculares.

Tabla 3. Planificación de solicitud de estudios de laboratorio (modificado de^[19]).

	Meses												
	Inicio	1°	2°	3°	4°	5°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°
Hemograma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Crisis	X								X				
Glicemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Azoemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatininemia y FG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Albuminemia	X	X	X	X			X		X		X		X
Perfil lipídico	X			X			X	X	X		X		X
Ac anti DNA nativo	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Ac anti Ro *	X												
Ac anti La *	X												
Ac anti RNP	X								X				X
Factor reumatoide	X								X				X
Inmunoglobulinas	X								X				X
Ac anti Smith	X								X				X
Complemento C ₃ y C ₄	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Ac antifosfolipídicos	X								X				X
25 (OH) D ₃	X						X		X				X
PTH	X								X				X
TSH	X												
PrU 24 hs o prU/crU	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sedimento urinario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urocultivo	X												
Ecografía renal	X												

* Reiterar en caso de embarazo

Afectación túbulo-intersticial

El compromiso túbulo-intersticial constituye el principal determinante de progresión de la enfermedad renal, independientemente de la nefropatía implicada. Las células del epitelio tubular proximal constituyen el tipo celular predominante del compartimiento túbulo-intersticial. Existe evidencia creciente de que estas células proximales juegan un rol central en la inmunopatogenia de múltiples enfermedades parenquimatosas, en particular como efectoras-reguladoras de procesos de inflamación y fibrosis inmunomediados. Estas células tienen

capacidad de comportarse como células presentadoras de antígenos. Una de las anomalías halladas en las células tubulares proximales de los pacientes con NL es un aumento en el número de los receptores capaces de ligarse a los inmunocomplejos formados por restos nucleares y anticuerpos antinucleares (ANA) y anti DNA. La inhibición experimental de los receptores mencionados se vinculó a una significativa mejoría del compromiso túbulo-intersticial en modelos no humanos de NL. Como consecuencia del depósito tubular lineal de anticuerpos anti DNA se sintetiza en las células proximales

Tabla 4. Definiciones anatomopatológicas⁽²¹⁾.

Difusa: compromiso \geq 50% de los glomérulos

Focal: compromiso $<$ 50% de los glomérulos

Global: compromiso de más de la mitad del ovillo glomerular

Segmentaria: compromiso de menos de la mitad del ovillo glomerular

Hiper celularidad mesangial: al menos tres células mesangiales por región mesangial en una sección de 3 micrones de espesor

Proliferación endocapilar: hiper celularidad endocapilar con incremento de células mesangiales, células endoteliales e infiltrado monocítico que determinan una reducción en la luz capilar glomerular

Proliferación extracapilar o semilunas: proliferación celular extracapilar de al menos dos capas de células que ocupan un cuarto o más de la circunferencia capsular glomerular

Cariorexís: presencia de núcleos apoptóticos, picnóticos y fragmentados

Necrosis: lesión caracterizada por fragmentación del núcleo o disrupción de la membrana basal glomerular a menudo asociada a la presencia de material rico en fibrina

Trombo hialino: material eosinófilo intracapilar de consistencia homogénea que con el estudio de inmunofluorescencia muestra ser depósitos inmunes

Proporción de glomérulos comprometidos: se intentará informar el porcentaje total de glomérulos afectados por la nefritis lúpica, indicando el número de esclerosados y excluyendo el número de glomérulos isquémicos por inadecuada perfusión como consecuencia de patología vascular independiente de la nefritis lúpica

interleucina 6 (IL-6)⁽²³⁾. La presencia de IL-6 está vinculada a inflamación tubular y progresión de la nefritis túbulo-intersticial en la NL. Asociado al compromiso túbulo-intersticial autoinmune, la respuesta tubular secundaria a la proteinuria mantenida juega un importante rol en la instalación y perpetuación de las lesiones túbulo-intersticiales. En esta línea, en pacientes con NL existe una correlación positiva entre los niveles crecientes de proteinuria y la presencia de macrófagos intratubulares, infiltrado inflamatorio, fibrosis túbulo-intersticial y elevación de los valores de creatinina plasmática. En el área de la investigación clínica, múltiples estudios sugieren que el grado de nefritis intersticial y atrofia tubular guardan una buena correlación con los niveles de creatinina plasmática al momento de la biopsia y más aún con el riesgo de desarrollar subsecuentemente injuria renal aguda y enfermedad renal crónica. El NIH activity index, que evalúa el grado de inflamación glomerular, usualmente no guarda correlación con el pronóstico renal, en contraste, el grado de deterioro túbulo-intersticial presente en la biopsia renal se correlaciona con la presencia de insuficiencia renal subsecuente. Esta afectación túbulo-intersticial puede ocurrir de manera independiente a la lesión glomerular y no guarda correlación con los títulos de anticuerpos anti DNA. Se ha asociado el compromiso túbulo-intersticial con alteración de la función tubular, acidosis metabólica, hipopotase-mia y/o alteraciones de la concentración urinaria⁽¹⁹⁾.

Afectación vascular

Múltiples escenarios vinculados a la NL pueden determinar vasculopatía renal con compromiso de grandes, medianos y pequeños vasos. Las situaciones más frecuentemente vinculadas al compromiso vascular son la nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolipídicos, la presencia de vasculitis renal asociada y la crioglobulinemia.

Nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolipídicos

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la combinación de trombosis arterial o venosa y pérdidas fetales en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos denominados inhibidor lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos dirigidos a la β 2-glicoproteína I⁽²⁴⁾. Puede presentarse en pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes, o hacerlo en forma independiente a cualquier enfermedad subyacente denominándose SAF primario⁽²⁵⁾. A nivel renal la totalidad del árbol vascular puede verse afectado con manifestaciones macrovasculares tales como trombosis de la arteria y de la vena renal⁽²⁶⁾ o microvasculares⁽²⁷⁾. El conjunto de lesiones glomerulares vinculadas a esta condición se ha denominado nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolipídicos (N-SAF)⁽²⁸⁾. La frecuencia de N-SAF varía entre 10% y 39,5% según la serie reportada⁽²⁷⁾. No hay asociación con ninguna clase de NL. Tampoco muestra

Tabla 5. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003)⁽²¹⁾.

<p>Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia</p>
<p>Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica</p>
<p>Clase III. Nefritis lúpica focal^(a): lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal) • Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante) • Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
<p>Clase IV. Nefritis lúpica difusa^(b): lesiones en ≥50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)</p> <p>En esta clase se incluyen los depósitos “en asas de alambre”. Se subdivide en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) • Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) • Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) • Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) • Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) • Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
<p>Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales</p>
<p>Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual</p> <p>(a) Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas</p> <p>(b) Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide</p>

asociación con los niveles de DNAn o complemento. La afectación glomerular se ha asociado al desarrollo de isquemia renal crónica, y desde el punto de vista clínico a la presencia de HTA, diversos grados de insuficiencia renal y proteinuria persistente, entre otras manifestaciones. La microangiopatía trombótica es la lesión histológica más típica y representa un evento temprano. Por el contrario, la hiperplasia fibrosa intimal, la oclusión arterial fibrocelular, la atrofia focal cortical y la tiroidización tubular reflejan la presencia de lesión tisular secular a la microangiopatía trombótica. La presencia de N-SAF en el contexto de NL se asocia a peor pronóstico funcional a mediano y largo plazo⁽¹⁹⁾.

Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que tienen la particularidad de precipitar a temperaturas inferiores a 37 °C. La crioglobulinemia es una vasculitis sistémica

que afecta principalmente a vasos de pequeño y mediano calibre mediante el depósito de inmunocomplejos (crioglobulinas) que activan el complemento generando lesión vascular. Esta condición se asocia a múltiples infecciones (virales principalmente) y enfermedades autoinmunes sistémicas como artritis reumatoide, enfermedad de Sjogren y LES. Según la composición bioquímica de los inmunocomplejos, la crioglobulinemia se clasifica en tipo I, II y III. La crioglobulinemia tipo II está compuesta por inmunocomplejos formados por moléculas de IgM monoclonal. Los pacientes con LES pueden asociar una crioglobulinemia tipo II, también denominada crioglobulinemia mixta esencial. Debe sospecharse clínicamente frente a la presencia de fenómeno de Raynaud, púrpura palpable u otras manifestaciones de vasculitis de pequeño y/o mediano vaso. A nivel glomerular se vincula con el desarrollo de una glomerulonefritis membranoproliferativa. Puede determi-

Tabla 6. Lesiones de actividad y cronicidad⁽²¹⁾.

<p>Lesiones activas^(a)</p> <p><i>Glomerulares</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares 2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide 3. Semilunas celulares 4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y “asas de alambre” (depósitos subendoteliales en microscopía óptica) 5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular <p><i>Túbulo-intersticiales</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infiltración células mononucleares
<p>Lesiones crónicas^(b)</p> <p><i>Glomerulares</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global) 2. Semilunas celulares <p><i>Túbulo-intersticiales</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrosis intersticial 2. Atrofia tubular
<p>(a) Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.</p> <p>(b) Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.</p>

nar por sí sola proteinuria y microhematuria, las que en el contexto de una glomerulonefritis lúpica pueden responder a ambas causas. El deterioro del filtrado asociado a la crioglobulinemia en general es lento, pero puede instalarse una insuficiencia renal rápidamente progresiva en el contexto de una crisis crioglobulinémica⁽¹⁹⁾. En la tabla 7 se enumeran hallazgos biopsicos posibles más allá de la lesión glomerular.

Tratamiento

No hay una única forma de tratar la NL. Mucho más que en otras manifestaciones del LES, el tratamiento del compromiso renal debe ser planificado a la medida del paciente, tomando en cuenta la edad, las comorbilidades, la presencia de compromiso extrarrenal, el tipo de compromiso histológico y el perfil de adherencia, entre otros factores.

Aspectos terapéuticos generales

Dado que esta población es susceptible de desarrollar aterosclerosis acelerada⁽²⁹⁾ deben valorarse y corregirse de forma sistemática todos los factores de riesgo cardiovascular modificables (HTA, alteración en el metabo-

lismo de los hidratos de carbono, dislipemia, sedentarismo, tabaquismo)⁽³⁰⁾. En aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva previa o enfermedad ulcerosa debe realizarse protección gástrica farmacológica. Debe tenerse en cuenta que el micofenolato tiene interacciones con los inhibidores de la bomba de protones⁽³¹⁾, por lo que la protección gástrica en esas situaciones deberá realizarse con otros fármacos. Los pacientes en tratamiento corticoideo deben recibir suplementos de calcio y vitamina D con el objetivo de disminuir el desarrollo de osteopenia-osteoporosis, en los mayores de 50 años o en quienes tengan antecedentes de fracturas previas debe asociarse bifosfonatos. Debe completarse el calendario de vacunación acorde con la edad y grupo de riesgo, evitándose vacunas a virus vivos o atenuados en los periodos de mayor inmunosupresión. Debe realizarse profilaxis antituberculosa en aquellos pacientes que reciben corticoides por tiempo prolongado. Los anticonceptivos que contienen estrógenos deben desaconsejarse en el periodo en que la NL está activa, así como en aquellas mujeres portadoras de anticuerpos antifosfolipídicos⁽¹⁹⁾. La inmunosupresión mantenida en el tiempo determina susceptibilidad para el desarrollo de neoplasias, por lo

Tabla 7. Otras lesiones renales halladas en el LES⁽¹⁹⁾.

Tipo	Características clínicas y analíticas
Nefritis túbulo-intersticial	Infiltrado intersticial, lesiones tubulares Depósitos en la membrana basal tubular Coexisten con lesiones glomerulares Se asocian con mala evolución Pueden ser la única manifestación renal de LES: disfunción tubular
Enfermedad vascular	Vasculitis: depósitos en la pared vascular, con necrosis fibrinoide. Mal pronóstico microangiopatía trombótica: trombos vasculares asociados a anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico) Nefroangiosclerosis: asociadas a hipertensión y otros factores de riesgo vascular
Podocitopatía	Síndrome nefrótico con fusión de podocitos sin depósitos inmunes, sin otros datos clásicos de nefritis lúpica Evolución similar a la nefropatía por cambios mínimos idiopática

que se deben intensificar los controles en esta línea, realizando de forma estricta el screening establecido para cada grupo etario.

Existen múltiples fármacos potencialmente útiles para tratar la NL. Cada uno de ellos persigue objetivos terapéuticos específicos y tiene su perfil de efectos adversos que requieren monitorización y seguimiento. Mencionamos a continuación el arsenal terapéutico disponible y los posibles esquemas de tratamiento.

Corticoides

Forman parte del tratamiento habitual de la NL. Es conocido que el tratamiento combinado con inmunosupresores es más eficaz que la monoterapia. No hay una dosis avalada por estudios clínicos controlados. Usualmente la prednisona se administra de inicio en dosis de 1 mg/k/día, pero no hay un fundamento relevante para utilizar esta dosis más allá de la extrapolación desde el tratamiento de otras glomerulopatías y la vía de la costumbre⁽¹⁹⁾. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona intravenoso ha mostrado un perfil de complicaciones inferior al tratamiento prolongado por vía oral a dosis altas. En pacientes con NL se ha observado similar tasa de respuesta con tratamientos de inducción a dosis de 1 mg/k/día o 0,5 mg/k/día. Asociar pulsos de metilprednisolona a dosis inferior a 1.000 mg durante la fase de inducción o al inicio del tratamiento puede mejorar el pronóstico sin agregar mayores complicaciones a largo plazo. Hay un esfuerzo creciente en disminuir la dosis de corticoides en todas las fases del tratamiento de la NL. El principal argumento para ello es que dosis altas no han demostrado ser mejores que las dosis mínimas, asociándose, sin embargo, a mayor morbimortalidad a largo plazo^(32,33). En función de lo expresado se reco-

mienda la utilización de corticoides orales en la menor dosis posible y por el menor tiempo posible. En las formas graves se puede administrar metilprednisolona intravenosa en dosis de 250-1.000 mg/día al inicio del tratamiento o en la fase de inducción. Independientemente de la dosis de inicio, el descenso de los corticoides debe hacerse lo más rápido posible, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento que no supere los 5 mg/día de prednisona, incluso valorando la suspensión de los mismos en función de la actividad de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

Hidroxycloquina

El uso de antipalúdicos se ha vinculado con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con LES⁽³⁴⁾, independientemente del tiempo de tratamiento con los mismos⁽³⁵⁾. En lo que refiere a la NL, el tratamiento con hidroxycloquina se asocia a mayor tasa de remisión⁽³⁶⁾, remisiones más prolongadas en el tiempo⁽³⁷⁾ y menor progresión de la enfermedad renal⁽³⁸⁾. Se recomienda, por lo tanto, el uso sistemático de hidroxycloquina en los pacientes con LES que no tengan contraindicaciones para el consumo de la misma. La remisión de la NL o la presencia de embarazo no deben ser argumentos para discontinuar su uso⁽¹⁹⁾. La retinopatía es una complicación muy infrecuente pero posible, principalmente en aquellos pacientes con una dosis acumulada mayor a 1.000 g⁽¹⁹⁾. Se recomienda el control oftalmológico al inicio del tratamiento y anual luego de cinco años de iniciado el mismo⁽³⁹⁾.

Antiproteinúricos

La proteinuria persistente es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal. Los beneficios del uso de inhibidores de la enzima con-

Tabla 8. Opciones terapéuticas de la NL clase III y IV^(19,51).

Tratamiento inicial	
Fármaco	Opciones
Corticoides	Prednisona: hasta 1 mg/kg/día no superando los 60 mg/día
	Prednisona: dosis inferiores a 0,5 mg/kg/día asociadas a pulsos de metilprednisolona
	Metilprednisolona: pulsos intravenosos de 250 a 1.000 mg /día durante tres días consecutivos. Particularmente indicados frente a la presencia de proliferación extracapilar en la biopsia o en pacientes con deterioro agudo de la función renal
Ciclofosfamida	Pulsos i.v. mensuales, de 750 mg/m ² de superficie corporal, durante seis meses consecutivos
	Pulsos i.v. quincenales, con una dosis fija de 500 mg durante tres meses (seis pulsos en total). Si se usa esta pauta debe ir precedida de la administración de pulsos de metilprednisolona (750 mg/día durante tres días) seguida de prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día
Micofenolato	Micofenolato mofetilo: 1 g/día por vía oral (repartido en dos dosis). Estas dosis se irán incrementando progresivamente, en dos semanas, para alcanzar la dosis de 2-2,5 g/día repartidos en dos-tres tomas diarias
	Micofenolato sódico: 720 mg (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato sódico con cubierta entérica. Estas dosis se irán incrementando progresivamente, en dos semanas, para alcanzar la dosis de 1.440-1.800 mg/día repartidos en dos-tres tomas diarias
Mantenimiento	
Corticoides	Prednisona: si ha habido respuesta al inicio del tratamiento de mantenimiento, la dosis máxima de prednisona no debe superar los 10 mg/día. A partir de este momento, la pauta de descenso debe ser más progresiva e intentar siempre conseguir la más baja posible (≤ 5 mg/día)
Micofenolato	Micofenolato mofetilo: 1,5 a 2 g/día repartidos en dos dosis. Cuando se planifica la retirada, el descenso debe ser progresivo
	Micofenolato sódico: 1.080 a 1.440 mg/día repartidos en dos dosis. Cuando se planifica la retirada, el descenso debe ser progresivo
Azatioprina	Azatioprina: 1,5 a 2 mg/kg/día

versora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAI) se han extrapolado de otras glomerulopatías, ya que los estudios en NL son pocos. En pacientes con LES, el uso de IECA se ha vinculado al retraso en el desarrollo de compromiso renal y niveles menores de proteinuria⁽⁴⁰⁾. En función de estos datos se recomienda el uso de IECA y/o ARAII en pacientes con NL o HTA que no tengan contraindicaciones⁽¹⁹⁾.

Tratamiento según la clase histológica de la biopsia renal

Independientemente de las medidas generales antes mencionadas, cada tipo histológico conlleva una recomendación terapéutica basada en la efectividad que los diferentes fármacos han demostrado en cada situación. El tratamiento de las formas proliferativas (clase III y IV) y de la GN membranosa (clase V) se divide en dos fases, un tratamiento inicial seguido de una fase prolongada de mantenimiento⁽⁴¹⁾. El tratamiento inicial persigue el objetivo de lograr una remisión precoz de la actividad renal, evitando así la progresión a la cronicidad. Para esto se requiere de un tratamiento inmunosupresor

intensivo que se prolonga usualmente durante tres a seis meses, pudiendo incluso extenderse por más tiempo si persiste la actividad renal. La fase de mantenimiento busca sostener la mejoría obtenida en el tratamiento inicial así como evitar nuevos episodios de actividad renal. Para ello se requiere un tratamiento inmunosupresor menos intenso que el inicial. El tiempo en que se extiende la etapa de mantenimiento es variable, pero en general nunca menor a dos años. La NL clase I y clase II no requieren un tratamiento inmunosupresor particular, por lo tanto en estos pacientes el tratamiento debe ser guiado por las manifestaciones extrarrenales. Aquellos casos que se presenten con proteinuria deben recibir IECA y/o ARAII. En aquellos pacientes con NL clase II, que a pesar de realizarse nefroprotección y agregar IECA/ARAI persisten con proteinuria significativa y/o deterioro del filtrado glomerular (no explicables por otras causas), se recomienda administrar corticoides (prednisona 0,5 mg/k/día) asociados o no a inmunosupresores (azatioprina o micofenolato de mofetilo) durante un período de seis a doce meses⁽¹⁹⁾. En la NL clase III y IV está indicado realizar un tratamiento inicial

Tabla 9. Criterios de respuesta renal⁽⁴³⁾.

<p>- Respuesta parcial: estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales asociado a descenso en valores de proteinuria (en pacientes con proteinuria basal $\geq 3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria a $< 3,5$ g/24 h o prU/CrU 3,3 g/g. En pacientes con proteinuria basal $< 3,5$ g/24 h o prU/CrU $< 3,3$ g/g, reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial)</p> <p>- Respuesta completa: filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores basales de creatinina), asociado a proteinuria $< 0,5$ g/24 h. La presencia de sedimento inactivo (< 5 hematíes, < 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica > 3 g/d son datos adicionales que orientan a remisión</p>
--

consistente en la administración de corticoides asociados a ciclofosfamida o micofenolato mofetilo, o micofenolato sódico, seguido de una fase de mantenimiento consistente en la administración de corticoides a baja dosis, asociados a micofenolato como primera opción o azatioprina como segunda opción (tabla 8)⁽¹⁹⁾. La experiencia nacional con micofenolato mofetilo, tanto para el tratamiento inicial como para la fase de mantenimiento, ha sido satisfactoria⁽⁴²⁾. En la NL clase V se recomienda realizar un tratamiento inicial en base a prednisona hasta 1 mg/kg/día (con una dosis máxima de 60 mg/día y posterior reducción de dosis de manera similar a las clases III y IV), acompañado de una de las siguientes opciones terapéuticas: ciclofosfamida o anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), o micofenolato mofetilo, o micofenolato sódico con cubierta entérica, o azatioprina. Si se opta por las opciones de ciclofosfamida o micofenolato, deben usarse las mismas dosis que en las clases III y IV. Si se opta por azatioprina, la dosis inicial sería de 1,5-2 mg/kg/día, y en caso de anticalcineurínicos de 2 a 5 mg/kg/día para la ciclosporina y de 0,1 a 0,2 mg/kg/día para el tacrolimus. Esta fase se sigue de un mantenimiento (una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado respuesta al menos parcial) en base a dosis bajas de esteroides y una de las siguientes opciones: micofenolato o anticalcineurínicos, o azatioprina. La duración del tratamiento de mantenimiento y las dosis de los fármacos debe ser similar a lo descrito para las clases III y IV en lo que respecta a esteroides, micofenolato y azatioprina⁽¹⁹⁾.

Respuesta

No existe una herramienta eficaz que permita definir si la NL de un paciente en particular se encuentra en remisión o activa. Es por ello que para ponderar la respuesta al tratamiento y la evolución se deben considerar aspectos clínicos y del laboratorio general. En la tabla 9 se enumeran criterios de respuesta renal parcial y completa⁽⁴³⁾. La resistencia al tratamiento se define por la ausencia de respuesta parcial o completa una vez culminada la fase de inducción. La probabilidad de respuesta tras el tratamiento de inducción con ciclofosfamida o micofenolato es similar y se sitúa en 50% durante el pri-

mer año, elevándose a 75%-80% a los dos años. Un porcentaje próximo a 20% no responde una vez completado el tratamiento inicial⁽⁴⁴⁾.

Factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal en la nefritis lúpica

Existe una gran variabilidad en la tasa de pacientes con NL que evolucionan a enfermedad renal crónica extrema (ERCE). Más allá de los importantes avances en el tratamiento, la tasa de progresión a ERCE no parece haber cambiado significativamente en la última década⁽⁴⁵⁾. Algunos factores se vinculan a mayor probabilidad de desarrollar ERCE. Las diferencias raciales pueden condicionar la progresión de la NL. La progresión a ERCE es mayor en pacientes de raza negra, seguida de los hispanos. Los pacientes caucásicos y chinos obtienen usualmente mejores resultados⁽⁴⁶⁾. Los pacientes con formas proliferativas de GN (tipo III y IV) tienen más probabilidad de evolucionar a ERCE que aquellos con NL membranosa (tipo V)⁽⁴⁷⁾. Usualmente los pacientes con NL tipo I y II no desarrollan esta complicación⁽⁴⁸⁾. Aquellos pacientes con un alto índice de cronicidad, así como con extenso compromiso túbulo-intersticial, tienen mayor probabilidad de progresión a ERCE. La elevación de los valores de creatinina al momento del inicio del tratamiento, así como los niveles elevados de proteinuria basal, son factores que se vinculan a progresión de la enfermedad renal. El retraso en el inicio del tratamiento inicial, la falta de respuesta inicial al mismo y los empujes renales en la evolución reiteradas contribuyen al desarrollo de ERCE en estos pacientes⁽⁴⁹⁾.

Para recordar

- El compromiso renal es muy frecuente en pacientes con LES.
- Se manifiesta al igual que otras glomerulopatías como alteraciones mínimas del sedimento urinario, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o insuficiencia renal, menos frecuentemente como insuficiencia renal rápidamente progresiva.
- La biopsia renal está indicada en todas las situaciones en que el compromiso renal sea sospechado o

cuando existan cambios en el curso clínico-evolutivo de una NL conocida.

- El LES puede determinar compromiso glomerular, tubular e intersticial. Aquellos casos en que coexisten anticuerpos antifosfolípidicos, crioglobulinas o vasculitis puede presentarse con compromiso microvascular.
- El tratamiento debe realizarse “a la medida” del paciente considerando el tipo de lesión histológica, la presencia de compromiso extrarrenal, edad, preferencias del paciente y comorbilidades.
- El retraso en el diagnóstico, las características raciales, las formas proliferativas, el compromiso túbulo-intersticial y valores elevados de creatinina y proteinuria al momento de la biopsia, entre otros, son factores que se asocian a progresión hacia ERCE.

Abstract

Renal compromise is frequent in patients with systemic lupus erythematosus (28%-74%), being it a factor associated to the highest morbimortality of the disease. The immune complexes deposit, complement activation, B and T lymphocytes and multiple cytokine, all take part in its pathogenesis. Clinical manifestations may include any renal syndrome, ranging from minimal alterations in urinary sediments to extreme chronic renal disease. Renal biopsy is indicated in all cases when renal damage is suspected, as well as upon clinical changes or changes in the evolution of patients diagnosed with lupus nephritis. Treatment is planned based on clinical presentation, predominant histological lesions, extra-renal compromise, age, comorbidities and patients' preferences. Some factors such as delay in diagnosis, age of disease onset, racial characteristics, forms of proliferation, levels of creatinine and proteinuria upon onset are associated to progression towards severe chronic kidney disease. The study reviews the main aspects related to epidemiology, clinical presentation, histological lesion and diagnostic and therapeutic strategies in lupus nephritis.

Resumo

O compromiso renal é frecuente no lúpus eritematoso sistémico (28%-74%) sendo, em alguns grupos, o fator que se vincula à maior morbimortalidade associada à doença. Fazem parte de sua patogenia o depósito de imunocomplexos, a ativação do complemento, linfócitos B, T e múltiples citoquinas. Pode manifestar-se clinicamente com qualquer síndrome nefrológica, desde alterações mínimas do sedimento urinário até doença renal crônica extrema. A biopsia renal está indicada em todas as circunstancias em que se haja suspeita de dano renal bem como quando se observem alterações clíni-

co-evolutivas em pacientes com nefropatía lúpica conhecida. O tratamento é definido em função da apresentação clínica, lesão histológica predominante, compromisso extrarrenal, idade, comorbidades e preferencias do paciente. Alguns fatores como a demora no diagnóstico, a idade de apresentação, características raciais, formas proliferativas, valor da creatinina e proteinuria no inicio da doença estão vinculados à progressão a doença renal crônica extrema. Neste trabalho faz-se uma revisão dos principais aspectos vinculados à epidemiologia, apresentação clínica, lesão histológica e estratégias diagnósticas e terapêuticas na nefropatía lúpica.

Bibliografía

1. **Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME.** Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2):174-94.
2. **Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR.** The Euro-lupus project?: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18(10):869-74.
3. **Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus.** The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):1-17.
4. **Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, et al.** Frecuencia de diagnóstico y presentación clínica de las glomerulopatías en el Uruguay. *Nefrología* 2005; 25(2):113-20.
5. **Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS.** Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(5):542-5.
6. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus.** 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.
7. **Ottati G.** Sobrevida de la Nefropatía Lúpica en Uruguay. En: VIII Congreso Uruguayo de Nefrología, 27-29 setiembre 2012, Montevideo.
8. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1526-33.
9. **Yung S, Chan TM.** Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:139365.

10. **Fenton KA, Rekvig OP.** A central role of nucleosomes in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:104-13.
11. **Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G.** Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:47-51.
12. **Fenton K, Fismen S, Hedberg A, Sereckina N, Fenton C, Mortensen ES, et al.** Anti-dsDNA antibodies promote initiation, and acquired loss of renal Dnase1 promotes progression of lupus nephritis in autoimmune (NZBxNZW) F1 mice. *PLoS One* 2009; 4(12):e8474.
13. **Apostolidis SA, Lieberman LA, Kis-Toth K, Crispín JC, Tsokos GC.** The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31(10):769-79.
14. **Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al.** Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):501-13.
15. **Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, Wang W, Chin R, Hirota S, et al.** The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10):1732-44.
16. **Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al; LUMINA Study Group.** LUPus in MInority populations: nature vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11(3):152-60.
17. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al.** The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):61-4.
18. **Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al.** Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34(2):332-5.
19. **Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al.** Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012; 32(Supl 1):1-35.
20. **Silva-Fernández L, Andreu-Sánchez JL, Ginzler EM.** Tratamiento actual de la nefritis lúpica: ¿cuál es la mejor opción? *Rev Clín Esp* 2008; 208(3):138-41.
21. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):241-50.
22. **McCluskey RT.** Lupus nephritis. *Pathol Annu* 1970; 5:125-44.
23. **Yung S, Tsang RC, Sun Y, Leung JK, Chan TM.** Effect of human anti-DNA antibodies on proximal renal tubular epithelial cell cytokine expression: implications on tubulointerstitial inflammation in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11):3281-94.
24. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295-306.
25. **Asherson RA, Cervera R.** The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimmun Rev* 2003; 2(3):140-51.
26. **Sangle SR, D'Cruz DP, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GR.** Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hughes) syndrome: outcome following anticoagulation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(3):372-7.
27. **Silvariño R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Solé M, Cervera R, et al.** Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(7):721-9.
28. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.** 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* 2012; 71(11):1771-82.
29. **Silvariño R, Sato EI.** Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias. *Rev Méd Urug* 2010; 24(2):118-32.
30. **Silvariño R, Alonso J.** Alteraciones del perfil lipídico en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Arch Med Interna (Montevideo)* 2008; 30(4):114-9.
31. **Wedemeyer RS, Blume H.** Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4):201-11.
32. **Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M.** Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(7):1145-53.
33. **Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al.** Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2014; 13(2):206-14.
34. **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.
35. **Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, et al; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (Gladel).** Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3):855-62.

36. **Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M.** Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15(6):366-70.
37. **Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG.** Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15(2):94-101.
38. **Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al.** Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 61(6):830-9.
39. **Wolfe F, Marmor MF.** Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(6):775-84.
40. **Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus—results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7):1093-6.
41. **Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2):195-205.
42. **Caorsi de la Fuente HM.** Tratamiento de la nefropatía lúpica. *Arch Med Interna (Montevideo)* 2004; 26(3/4):77-82.
43. **Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al; Aspreva Lupus Management Study Group.** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1103-12.
44. **Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS.** Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitar-get therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10):2001-10.
45. **Ward MM.** Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* 2009; 36(1):63-7.
46. **Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ; Collaborative Study Group.** Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1):244-54.
47. **Bihl GR, Petri M, Fine DM.** Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1749-52.
48. **Mok CC.** Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(4):212-20.
49. **Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al.** Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14(11):890-5.
50. **Greloni G, Scolnik M, Marin J, Lancioni E, Quiroz C, Zaccari J, et al.** Value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Lupus Sci Med* 2014; 1(1):e000004.
51. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, 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.