

Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lupica.

Francisco Rivera Hernández^a, Ana María Romera^a, Paola Villabón^a, Patricia Sanchez-Escudero^a, Sara Anaya Fernández^a, Lucia González López^b, Irene Rivera^c, Carmen Vozmediano Poyatos^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Ciudad Real

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Ciudad Real

^c Hospital General Universitario de Ciudad Real. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Enlaces de Interés

- [Manejo y tratamiento de enfermedades glomerulares \(Parte 2\): Conclusiones KDIGO](#)
- [ATLAS DE HISTOPATOLOGÍA RENAL. Nefropatía Lúpica](#)

Fecha actualización: 05/04/2020

TEXTO COMPLETO

Definición.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica, autoinmune, de curso crónico, que puede afectar a cualquier órgano o tejido. Es el prototipo de enfermedad donde el daño mediado por falta de tolerancia a antígenos intrínsecos, formación de autoanticuerpos (Ac) y su depósito en los tejidos juegan un papel fundamental [1] [2] [3]. Su estudio es de gran interés, no sólo por su prevalencia sino por el enigma de muchos de sus mecanismos patogénicos y la necesidad de encontrar tratamientos selectivos y personalizados [4] [5]. En los últimos años se han hecho notables avances -aunque no suficientes- por parte de varias especialidades como Nefrología, Reumatología, Medicina Interna, Dermatología, Hematología y Anatomía Patológica, con la colaboración de investigadores básicos, clínicos y anatomopatólogos. Una prueba de ello es la gran cantidad de artículos publicados, más de 600 al año, según su indexación en PubMed. Además, hay al menos 3 publicaciones periódicas dedicadas íntegramente a todos los aspectos relacionados con el LES [6] [7] [8], así como un libro dedicado íntegramente a esta enfermedad y sus múltiples manifestaciones clínicas, con consejos para pacientes y familiares [9].

Criterios de clasificación y diagnóstico de LES.

En primer lugar, hay que diferenciar los criterios de clasificación de los criterios diagnósticos [10]. Los primeros intentan homogeneizar los criterios de selección de pacientes para poder comparar resultados de estudios o ensayos clínicos en diferentes centros y países. Los criterios de diagnósticos no son los mismos, pues el diagnóstico requiere un cuidadoso estudio para cada paciente [11].

Los criterios de clasificación establecidos por la American College of Rheumatology (ACR) [12] y por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [13] han quedado relegados por los nuevos criterios establecidos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR (EULAR/ACR) [14]. En esta última publicación de consenso se establecen nuevos criterios para la clasificación de LES. Estos incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA >1:80 en células HEp-2 o test similar) en al menos en una ocasión como criterio obligatorio, a lo que se añaden 7 criterios o dominios clínicos y 3 inmunológicos, con puntuaciones de cada criterio que oscilan entre 2 y 10 (Figura 1). Los pacientes que tengan más de 10 puntos pueden ser clasificados como LES, con una sensibilidad y especificidad del 96,1% y 93,4%, respectivamente.

Por otro lado, para el diagnóstico del LES es fundamental la sospecha clínica, puesto que es una entidad con afectación multisistémica y es obligado hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia y vasculitis, entre otras [15]. Hay que tener en cuenta que existen pacientes con LES que son ANA negativos (alrededor del 2%) y, por tanto, los criterios de clasificación indicados anteriormente [14] no deben excluir el diagnóstico de LES ni cambiar esquemas de tratamiento. Por tanto, el diagnóstico de LES se debe basar en una minuciosa evaluación de los pacientes de forma individualizada y por un grupo de facultativos especializados en enfermedades autoinmunes [10] [11] [16].

Epidemiología.

La prevalencia del LES oscila entre 30 y 150 por 100.000 habitantes, y su incidencia entre 2,2 y 23,1 por 100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en mujeres con una proporción de 9:1 frente a varones [4]. La frecuencia del LES es de 2 a 8 veces mayor en la población de raza negra, afroamericana, latinoamericana y asiática [17]. En estas poblaciones aparece en edades más tempranas y suelen tener un curso más agresivo.

La afectación renal en el LES, agrupada en el término nefropatía lúpica (NL) aparece clínica o

analíticamente en un buen número de pacientes, entre un 25% y un 75%, dependiendo de la población estudiada (edad, género, raza, región geográfica), criterios diagnósticos y búsqueda dirigida a detectar algún tipo de afectación renal [18]. De hecho, si se hace biopsia renal en todos los pacientes con LES, alrededor del 90% presentan algún tipo de lesión [19]. Según los datos del Registro Español de Enfermedades Glomerulares, la NL es la tercera enfermedad renal biopsiada en adultos, con una prevalencia del 10% sobre todas las biopsias renales, y la primera entre las enfermedades glomerulares sistémicas [20] [21] [22].

Patogenia.

Aunque la etiología del LES es en gran medida desconocida, está bien demostrado que hay una respuesta autoinmune alterada con lesiones en varios órganos y sistemas. La clave de la patogenia es la pérdida de la tolerancia frente a antígenos nucleares y la consiguiente formación de autoanticuerpos. Se han descrito varios mecanismos patogénicos: genéticos, epigenéticos y ambientales que juegan un papel importante en su aparición y desarrollo [23] [24] [25].

Factores genéticos, hormonales y ambientales.

Se han descrito varias alteraciones genéticas y, de hecho, son hasta 10 veces más frecuentes en familiares de pacientes con LES que en la población general. Se ha demostrado una asociación con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-A1, B8, DR2 y DR3) y cierta asociación con enfermedades con déficit congénito de varios factores del complemento (C1q y C4). También se han identificado mutaciones genéticas implicadas en el aclaramiento de complejos inmunes circulantes [26] [27] [28] [29].

Hay varios factores hormonales que favorecen su aparición. El LES claramente más frecuente en mujeres y se han encontrado varias alteraciones hormonales ligadas al cromosoma X. Hay mayor riesgo para desarrollar LES durante la gestación y, por otro lado, es más frecuente si han recibido tratamiento con estrógenos conjugados y progesterona, lo que sugiere cierto componente hormonal en su patogenia [30].

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más importante ligado a la aparición de LES, por medio de la destrucción masiva de queratinocitos y liberación de material nuclear que actuarían como autoantígenos [31]. Determinados fármacos, como procainamida, hidralazina y quinidina, que modifican el DNA, pueden inducir una variante de LES denominado *lupus-like*. Finalmente, las infecciones pueden precipitar la aparición de LES al estimular clones linfocitarios autoreactivos,

como ocurre tras la infección por el virus de Epstein-Barr, entre otros [32].

Autoinmunidad.

En la mayoría de los pacientes con LES, las alteraciones autoinmunes están relacionadas con el aumento de la activación y aumento de la síntesis de interferón (INF- γ) tipo 1 [24] [25]. Este aumento de la síntesis de INF procede de las células plasmáticas dendríticas, estimuladas por varios factores, entre los que se encuentran anticuerpos frente a ácidos nucleicos. El INF- γ tipo 1 tiene un efecto directo sobre el sistema inmune innato y adquirido, con pérdida de tolerancia inmunitaria y puesta en marcha de mecanismos patogénicos autoinmunes [33].

El mecanismo patogénico más evidente es la formación de complejos inmunes y su depósito ulterior en varios órganos. Se ha descrito que estos inmunocomplejos no se aclaran de la circulación sanguínea lo que favorece su depósito tisular [34] [35]. Los antígenos desencadenantes son ácidos nucleicos y proteínas nucleares, muy posiblemente procedentes de restos celulares que proceden de restos de células apoptóticas. Esto conlleva una marcada activación linfocitaria y proliferación de células T, B y células plasmáticas con respuesta inmune policlonal [35]. Los Ac anti-DNA nativo de doble cadena (Ac anti-dsDNA nativo) son muy específicos de LES ya que se encuentran en el 70-80% de los pacientes con LES y solo están presentes en el 0,5% de personas sanas o con otras enfermedades autoinmunes. Sus niveles reflejan actividad de la enfermedad, pueden estar presentes antes de tener clínica de la enfermedad y son muy característicos de afectación renal [36]. En la (Tabla 1) se muestran los parámetros serológicos más relevantes en el LES y su traducción clínica.

La afectación renal en la NL también se produce tras el depósito de complejos inmunes, bien formados localmente *in situ* o bien depositados desde la circulación sanguínea, ocasionando inflamación del ovillo glomerular [37] [38]. Estos inmunocomplejos contienen varios antígenos (DNA, histonas y restos de núcleos celulares y componentes de la membrana basal glomerular). Inicialmente se localizan en el espacio subendotelial y mesangial y posteriormente en el área subepitelial de la membrana basal glomerular, con la consiguiente activación del complemento con los mecanismos clásicos de inflamación y posterior evolución hacia la fibrosis. En este proceso, ciertas moléculas como citoquinas, enzimas proteolíticas y factores procoagulantes inician y mantienen los procesos inflamatorios, con daño y proliferación de células endoteliales y podocitarias, así como aumento en la síntesis de matriz extracelular y finalmente fibrosis irreversible [39].

Manifestaciones clínicas.

El LES puede afectar prácticamente a cualquier órgano y su curso clínico se caracteriza por episodios de enfermedad alternando con remisión, bien espontánea o tras tratamiento [40].

Las manifestaciones clínicas sistémicas suelen preceder a la clínica de los órganos afectados y consisten en molestias inespecíficas como malestar general, fiebre, astenia y anorexia. La afectación de piel y mucosas puede cursar con alopecia, úlceras bucales o nasales, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud y el clásico eritema facial en alas de mariposa. La denominada *livedo reticularis* aparece hasta en el 15% de los casos y puede estar asociada con la presencia de Ac antifosfolípido. Suele coincidir con afectación articular con artralgiyas y artritis no deformante. La serositis, en forma de pleuritis o pericarditis, puede afectar hasta al 40% de los pacientes. Las alteraciones hematológicas incluyen anemia por eritropoyesis ineficaz, hemólisis autoinmune, sangrado, trombocitopenia y leucopenia. La esplenomegalia y adenopatías están presentes en aproximadamente un 25% de los pacientes. Los síntomas neuropsiquiátricos incluyen cefalea, parálisis, coma e incluso psicosis. La hipertensión pulmonar puede desarrollarse de forma silente debido a múltiples embolias pulmonares o complicaciones de coagulación intravascular diseminada asociada a Ac antifosfolípido. Se puede producir endocarditis de Libman-Sacks y prolapso de la válvula mitral. Las complicaciones trombóticas, la preeclampsia y los abortos espontáneos suelen asociarse con Ac antifosfolípido [15] [41] [42] [43]. En raras ocasiones se puede encontrar acidosis tubular tipo 1 o 4.

Habitualmente las manifestaciones sistémicas del LES preceden a la renales, pero en ocasiones no es así por lo que ante toda nefropatía aparentemente primaria o secundaria hay que descartar la presencia de NL y en todos los LES se debe buscar algún tipo de afectación renal [44]. Según la reciente clasificación diagnóstica establecida por EULAR/ACR la afectación renal se define por la aparición de proteinuria $>0,5$ g/24h o biopsia renal con Clases II, III, IV o V [14]. A esto hay que añadir la aparición de sedimento urinario con microhematuria, hematíes dismórficos, cilindros eritrocitarios y en los casos más graves síndrome nefrótico, hipertensión y disminución del filtrado glomerular. Los datos clínicos y analíticos indicados no son capaces de predecir el pronóstico ni ayudan a establecer un tratamiento, que se deben basar en los datos histológicos [45]. Por tanto, la biopsia renal es obligada en los pacientes con LES con algún signo de afectación renal [46] [47]. Lógicamente, se deben tomar todas las precauciones antes de realizar biopsia renal, pues los pacientes con LES pueden tener algunos factores de riesgo para cualquier tipo de complicaciones [48]. También es conveniente hacerla lo más precozmente posible para iniciar tratamientos que eviten lesiones irreversibles.

Anatomía Patológica.

Como se ha comentado, el estudio de la biopsia renal en pacientes con sospecha de afectación renal es clave para confirmar el diagnóstico, planificar el tratamiento y establecer un pronóstico [49] [50]. Como de momento no se ha encontrado un biomarcador válido en sangre y orina, la biopsia renal sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico y evaluación de la NL [51].

La clasificación histológica de la NL todavía vigente es la realizada en 2003 entre la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (ISN/RPS) [14] [52] [53]. En esta clasificación se diferencian 6 Clases según los resultados del estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico [54]. Esta clasificación ha demostrado una buena reproducibilidad entre varios investigadores y suele haber una buena correlación entre las Clases histológicas y sus manifestaciones clínicas mas frecuentes, como se indica en la (Tabla 2) [19] [55] [56]. No obstante, esta clasificación ha recibido algunas críticas dado que se basa en datos histopatológicos, no menciona otras lesiones que reflejan ciertos mecanismos patogénicos y puede tener problemas acerca de su validación por diferentes patólogos [57]. De hecho, se han hecho algunas modificaciones con intención de que sea reproducible y eficaz a la hora de marcar un pronóstico y programar un tratamiento [58]. En estudios más recientes se ha descrito que esta clasificación puede ser mejorada si se le añaden estudios con marcadores moleculares, de cara a identificar dianas terapéuticas y diseñar tratamientos más individualizados [59]. También se han encontrado lesiones incipientes de arteriosclerosis en la biopsia renal que podrían ser predictores de enfermedad cardiovascular, por lo que se deberían incluir en el informe anatomopatológico [60].

Las (Figura 2), (Figura 3) y (Figura 4) son ejemplos típicos de NL de las Clases III y IV. Según las últimas modificaciones [58] se han eliminado las subdivisiones de la Clase IV (segmentaria o global) y se recomienda añadir los criterios de actividad y cronicidad con los criterios clásicos, indicados en la (Tabla 3) [61]. En las (Figura 5), (Figura 6), (Figura 7), (Figura 8) y (Figura 9) se muestran imágenes típicas con signos de marcada actividad. La Clase V (nefropatía membranosa lúpica) tiene características propias que la diferencian de las formas idiopática y de las NL proliferativas [62]. Recientemente se ha descrito una nueva variante de lesión glomerular denominada podocitopatía lúpica en la que la lesión predominante se localiza en los podocitos. En el estudio con microscopio óptico los glomérulos son normales o con leve hiper celularidad mesangial, sin depósitos inmunes en la inmunofluorescencia. En el estudio con microscopio electrónico se aprecia el borramiento de los pies de los podocitos [42] [63] [64].

Las lesiones renales en la NL no son estáticas y puede haber transiciones entre ellas, bien de forma

espontánea o tras el tratamiento.

En ocasiones puede ser útil repetir la biopsia renal especialmente en casos de recidiva, empeoramiento de datos analíticos y evaluación del grado de actividad o cronicidad [65]. Además, la biopsia de control puede ayudar a disminuir el tratamiento inmunosupresor en pacientes en remisiones prolongadas [66]. En todos los casos, la repetición de la biopsia renal está justificada si los resultados pueden modificar estrategias de tratamiento o dar información añadida acerca del pronóstico [49] [67] [68]. Algunos autores preconizan realizar nueva biopsia renal de protocolo en la fase de mantenimiento dado que ayuda a ajustar la medicación y evitar sus efectos secundarios [69] [70].

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, en ocasiones, las lesiones renales en el LES no son exclusivamente glomerulares. Así, se han descrito alteraciones derivadas de microangiopatía trombótica en los casos de síndrome antifosfolípido. También pueden aparecer lesiones de nefropatía diabética (en ocasiones por diabetes inducida por esteroides) o nefroangiosclerosis. La administración previa de ciertos fármacos (antibióticos, AINES, entre otros) puede provocar una nefritis intersticial aguda [37] [71].

Biomarcadores.

En los últimos años se han descrito múltiples biomarcadores tanto de LES en general como específicos de afectación renal [72]. Todos ellos han contribuido a desvelar algunos aspectos de su patogenia si bien su implantación en la práctica clínica no ha sido posible y no han reemplazado a los marcadores tradicionales (proteinuria, hematuria, filtrado glomerular y biopsia renal) para ocupar un papel diagnóstico o pronóstico [73] [74]. No obstante, cabe esperar que en un futuro próximo ayuden de forma significativa al manejo de los pacientes con NL. Entre los marcadores más destacados se encuentran los siguientes: determinación de scRNA-seq en piel como reflejo de enfermedad renal [75] [76], estudio de expresión génica de células inmunológicas en orina [77], determinación de TWEAK en orina [78] [79], determinación en suero de sTNF [80] y niveles urinarios de VEGF [81]. Finalmente, el estudio mediante técnicas de proteómica en orina ha dado resultados que podrían ser de utilidad para evaluar la progresión y eficacia de los tratamientos empleados [18].

Evolución.

Los pacientes con LES tienen un elevado índice de morbilidad y mortalidad prematura, por

diferentes motivos entre los que se encuentran infecciones intercurrentes, desarrollo de arteriosclerosis precoz, refractariedad a los tratamientos y gravedad de las lesiones en órganos diana. Aunque estas complicaciones han disminuido de forma notable en los últimos años, todavía la mortalidad a los 15 años del diagnóstico está entre 5 y 15%. Por tanto, aún quedan muchos objetivos por alcanzar de cara a mejorar la calidad y esperanza de vida [5] [82] [83] [84] [85]. Sin duda, la afectación renal es, junto a la neurológica, el factor más determinante de todos los tipos de complicaciones. A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, la insuficiencia renal continúa siendo un problema no resuelto. Aproximadamente el 5-20% de los pacientes con NL evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica [86]. Dado que la mayoría de los pacientes debutan en edades jóvenes o relativamente jóvenes es muy importante disponer de estrategias que eviten o retrasen el desarrollo de esta complicación. Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal se indican en la (Tabla 4) [72] [74] [87] [88] [89].

Tratamiento.

El LES no tiene curación y su patogenia multifactorial, con varios mecanismos, hace que no existan tratamientos definitivos ni específicos. Aunque se ha avanzado mucho en la incorporación de varios esquemas de tratamiento, aún se necesitan ensayos clínicos controlados con objetivos claros y bien establecidos de cara a obtener resultados que disminuyan su morbilidad y mortalidad [90]. Uno de los mayores problemas para evaluar la eficacia de los tratamientos del LES, dada su gran heterogeneidad clínica es la falta de criterios homogéneos para establecer los criterios de respuesta, así como la ausencia de detalles concretos acerca de la evolución de la afectación de un órgano en concreto [91]. De hecho, en muchos ensayos clínicos controlados no se incluyen pacientes con afectación renal o bien no se analiza con detalle la respuesta renal por no estar incluida entre los objetivos del ensayo.

Los objetivos del tratamiento son: i) preservar la función renal a corto y largo plazo (remisión completa o parcial), ii) prevenir recidivas, iii) disminuir efectos secundarios, iv) mejorar la calidad de vida, y v) alargar la supervivencia de los pacientes y retrasar o evitar el desarrollo de insuficiencia renal crónica.

El tratamiento de la NL ha cambiado de forma considerable desde los esquemas propuestos en las décadas de los 70 y 80 que se basaban en la administración de ciclofosfamida y esteroides [92]. Aunque estos tratamientos han demostrado un menor riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal, tienen varios efectos secundarios de considerable importancia: infecciones [93], infertilidad, y

neoplasias, entre las más destacables. Por estos motivos, se hizo necesaria la elaboración de guías clínicas consensuadas por expertos en el manejo del LES, dando importancia a los esquemas de tratamiento de acuerdo con la evidencia científica disponible [94] [95] [96]. Por estos motivos, en la década del 2000 se llevaron a cabo varios ensayos clínicos controlados que han cambiado las estrategias a seguir de cara a mejorar el pronóstico y disminuir sus efectos secundarios [97] [98]. Posteriormente, en el 2012, se publicaron 4 Guías Clínicas, elaboradas por: ACR [99], Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO [100], Joint European League Against Rheumatism and European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) [101] y las Sociedades Españolas de Nefrología (SEN) y Medicina Interna (SEMI) [102]. Además, en el 2015, se publicó otra guía clínica española muy completa sobre el manejo general del LES, con la participación de varios expertos de distintas especialidades [103] [104] [105]. Y recientemente, también se ha elaborado otra Guía Clínica muy completa acerca del tratamiento del LES, firmada por varios expertos de Latinoamérica [106]. Finalmente, tanto las recomendaciones de EULAR [107] como las de KDIGO [72] se han revisado recientemente.

El tratamiento de la NL, según todas las guías clínicas vigentes, tiene 2 componentes que son complementarios: tratamiento inmunosupresor y medidas generales.

Tratamiento inmunosupresor. Se programa según los resultados de la Clase histológica [108] [109].

Clase I (mesangial¿cambios mínimos): no requiere tratamiento inmunosupresor y sólo se debe utilizar si existen complicaciones extrarenales.

Clase II (proliferativa mesangial): si la proteinuria es 1 g/24h, a pesar de utilizar bloqueantes del sistema renina-angiotensina como antiproteinúricos, se recomienda usar dosis bajas de prednisona, asociada a micofenolato o azatioprina.

Clases III (focal) y IV (difusa): son las que tienen peor pronóstico y su tratamiento es similar en ambas, puesto que pueden existir formas intermedias o transformaciones en un corto periodo de tiempo [110]. El tratamiento se divide en 2 fases: i) inicial o de inducción, y ii) mantenimiento [38] [72] [107]. El tratamiento de inducción consiste en dosis elevadas de inmunosupresores en un periodo corto de tiempo (6-12 meses), mientras que en la fase de mantenimiento se utilizan menos dosis, pero durante periodos de tiempo más prolongados (3-4 años). Los fármacos más utilizados en la actualidad se indican en la (Tabla 5). El tratamiento de inducción se basa en la administración de

esteroides e inmunosupresores. En las formas agudas, se recomienda empezar por 3 pulsos intravenosos de 6-metil-prednisolona de 500-1000 mg, en 3 días consecutivos, seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/24h (máximo de 80 mg/24h) durante 4 semanas, para reducir posteriormente de forma paulatina. Para evitar los efectos secundarios algunos autores han encontrado resultados satisfactorios con menos dosis de prednisona, combinada con pulsos iv de metilprednisolona a dosis bajas [111]. Hay varios inmunosupresores para añadir a los esteroides, pero la elección se hace entre dos de ellos: micofenolato o ciclofosfamida [94]. En las guías clínicas indicadas y en ciertos metaanálisis [112], se deduce que el micofenolato es, en la mayoría de las ocasiones, el fármaco de elección por su eficacia y perfil de seguridad [113]. Está especialmente indicado cuando se quiere preservar la fertilidad o en pacientes de raza negra y de origen sudamericano. Las dosis máximas son 3 g/24h, pero en nuestro medio las dosis de 2 g/24h suelen ser suficientes [114] [115]. La ciclofosfamida ha pasado a un segundo plano por sus efectos secundarios, aunque tiene algunas indicaciones: pacientes con poca adherencia a la medicación por vía oral, deterioro agudo o subagudo de función renal, elevado porcentaje de semilunas en la biopsia renal y/o presencia de necrosis fibrinoide. Hay 3 formas de tratamiento basados en la administración de ciclofosfamida: i) esquema diseñado por el National Institute of Health (NIH), ii) protocolo Euro-Lupus, y iii) vía oral. En el esquema diseñado por el NIH se usan esteroides y ciclofosfamida (0,5-1 g/m² iv mensual durante 6 meses), seguido de ciclofosfamida trimestral o azatioprina hasta completar 2 años. El esquema desarrollado por el grupo Euro-Lupus se basa en la administración de ciclofosfamida a menos dosis (500 mg iv cada 2 semanas durante 3 meses, en total 6 dosis), seguido de azatioprina (2 mg/kg/24h) durante la fase de mantenimiento. Este esquema ha demostrado ser eficaz en pacientes europeos de raza blanca y con función renal preservada; no obstante, su papel en formas graves o con otros antecedentes étnicos no está del todo demostrado [116]. El uso de ciclofosfamida oral (1-1,5 mg/kg/24h) ha demostrado ser eficaz pero apenas se usa por los efectos adversos. El tratamiento de mantenimiento tras la fase inicial o de inducción se basa en el uso de prednisona vo (dosis máxima 7,5 mg/24h) asociado bien a micofenolato (mofetilo o sódico, según tolerancia digestiva) a dosis más bajas que la utilizada en el periodo inicial (1-1,5 g/24h) o bien azatioprina (1,5-2,5 mg/kg/24h) [72] [117] [118]. En varios estudios observacionales y ensayos clínicos controlados se ha descrito la superioridad de micofenolato frente a azatioprina [108] [112] [119] [120], incluso en pacientes con deterioro de la función renal [121]. También se ha descrito que ciertas pautas con dosis menos agresivas de esteroides y micofenolato son igualmente eficaces y con menos efectos secundarios que las pautas tradicionales con dosis elevadas de ambos fármacos [122]. Una vez finalizada la fase de mantenimiento, se puede suspender el tratamiento con

esteroides en pacientes con remisión estable para minimizar sus efectos secundarios [66] [123].

Clase V (membranosa lúpica): si no hay cambios proliferativos hay dos opciones: i) si la proteinuria es nefrótica, se debe tratar con prednisona y un inmunosupresor: micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina o anticalcineurínicos y ii) si la proteinuria no es nefrótica y la función renal es normal, se deben intensificar fármacos antiproteinúricos [124].

Clase VI (esclerosis avanzada): solo deben recibir tratamiento inmunosupresor de acuerdo con las manifestaciones extrarenales y preparar al paciente para iniciar diálisis o recibir trasplante renal.

En caso de podocitopatía, se debe tratar como si se tratara de un síndrome nefrótico idiopático.

En la (Figura 10) y (Figura 11) se indican los algoritmos de tratamiento de la NL, tanto de las Clases glomerulares como de las lesiones asociadas [5].

Formas resistentes o recidivantes. Para considerar que los tratamientos empleados no han logrado ningún tipo de respuesta (parcial o completa) se debe esperar al menos 6 meses [49]. En casos resistentes a micofenolato y esteroides se recomienda cambiar a pauta de ciclofosfamida y esteroides [125]. Y a la inversa, cuando hay resistencia a ciclofosfamida y esteroides, se recomienda cambiar al esquema basado en micofenolato y esteroides [126]. Si la recaída aparece una vez alcanzado algún tipo de remisión, se debe tratar con la pauta iniciada en la fase de inducción. En los casos donde la recidiva aparece en pacientes que habían recibido esteroides y ciclofosfamida como inducción y reciben azatioprina como mantenimiento, se recomienda tratamiento de nueva inducción con micofenolato y esteroides. Si la recidiva aparece bajo tratamiento con micofenolato, se sugiere utilizar ciclofosfamida iv. Cuando las pautas basadas en ciclofosfamida o micofenolato han fracasado, se deben emplear los esquemas que se indican a continuación, esquematizados en la (Figuras 9) y la (Figura 10). En estas formas refractarias hay que vigilar estrechamente la aparición de infecciones dada la necesidad de incrementar las pautas de inmunosupresión [127].

Nuevos tratamientos.

Los tratamientos considerados en la actualidad como estándares, basados en esteroides, micofenolato y ciclofosfamida, no consiguen remisiones en todos los casos y suelen fracasar en alrededor del 20% de los pacientes, si bien los criterios de remisión no se han establecido de forma uniforme [128]. Esto significa que hay que buscar otros esquemas de tratamiento estrategias que se basen en una inmunosupresión más específica y personalizada [3] [5] [24] [25] [38] [129] [130] [131]

[132]. El estudio detallado de los polimorfismos genéticos que aparecen en pacientes con LES puede ayudar a encontrar tratamientos individualizados, específicamente dirigidos a factores patogénicos [24].

Entre las nuevas formas de tratamiento (Tabla 6) hay varias que merecen atención y que se han incorporado en mayor o menor grado a la práctica clínica: i) depleción de células B, ii) anticalcineurínicos asociados a esteroides o en triple combinación o ¿multitarget treatment¿, iii) inhibidores de los proteosomas, iv) inhibidores del complemento y v) tratamientos anticitoquinas.

Anti-células B. Se han realizado varios ensayos clínicos controlados con tratamientos anti-células B con resultados aceptables, aunque no han logrado cubrir las expectativas basadas en su mecanismo de acción [133]. Entre los tratamientos anti-células B destaca el uso de rituximab como Ac monoclonal anti CD20 [134]. En varios estudios observacionales, se han descrito remisiones renales en alrededor de un 80% de los pacientes (40% completas y 40% parciales). También se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos controlados. El primero de ellos, EXPLORER [135] evaluó la eficacia de rituximab frente a placebo sin encontrar diferencias en los resultados ni en los objetivos planteados, si bien se apreció una mayor respuesta en la población afroamericana y latinoamericana. Por otro lado, el ensayo LUNAR [136], diseñado para valorar la respuesta renal, comparó la eficacia de esteroides, micofenolato y placebo frente a esteroides, micofenolato y rituximab; se demostró que había más respuestas renales, mayor reducción de Ac anti-DNA y aumento de complemento en el grupo tratado con rituximab. Por estos motivos, se acepta usar rituximab en casos refractarios a tratamientos estándares o cuando existe intolerancia a los mismos [137] [138] [139].

También se ha estudiado el papel de belimumab (Ac monoclonal anti-BAAF o B-cell activating factor) en la evolución de los pacientes con LES, con resultados satisfactorios, de tal manera que ha sido aprobado su uso en pacientes con LES. Aunque los pacientes incluidos en los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 no tenían afectación renal grave ni datos de actividad, en un análisis post-hoc se ha comprobado una mayor reducción de la proteinuria y de los episodios de recaídas en los pacientes tratados con belimumab [140]. Por otro lado, se ha descrito que belimumab puede ser eficaz para mantener una respuesta renal mantenida en combinación con rituximab [141] [142]. Los datos respecto al uso de epratuzumab (anti-CD22), ocrelizumab y otros fármacos biológicos son, de momento, desconocidos. No obstante, se están llevando a cabo varios estudios para ampliar el campo del bloqueo de células B que pueden aportar datos interesantes en el tratamiento del LES y de sus complicaciones renales, tanto en la fase de inducción como de mantenimiento. Finalmente, se

han diseñado varios ensayos que pueden dar más protagonismo al uso de fármacos biológicos, tanto en la fase de inducción como de mantenimiento [35] [133].

Anticalcineurínicos. En los casos en los que ha fracasado el tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato o bien hay intolerancia a alguno de ellos, se han comunicado resultados similares o no inferiores usando ciclosporina o tacrolimus asociados a esteroides, siempre y cuando la función renal esté preservada [143].

Las combinaciones de agentes inmunosupresores con diferentes mecanismos de acción pueden lograr la sinergia y facilitar el uso de dosis más bajas de medicamentos individuales que conducen a posibles ventajas de seguridad. Así, el empleo de varios fármacos en triple combinación (anticalcineurínicos, micofenolato y esteroides), como ocurre con la inmunosupresión de los pacientes trasplantados, es una opción válida, dado que pueden administrarse dosis más bajas y tener, por tanto, menos efectos secundarios, tanto en la fase de inducción como de mantenimiento [144] [145]. Hay varios trabajos, la mayoría realizados en pacientes asiáticos, que demuestran la eficacia y seguridad de esta triple combinación (esteroides, micofenolato y ciclosporina o tacrolimus) como tratamiento asimismo eficaz [143] [144] [146]. El ensayo clínico CYCLOFA-LUNE compara un régimen de tratamiento de inducción y mantenimiento para la NL proliferativa, basado ciclofosfamida o ciclosporina con resultados clínicos similares al cabo de 7.7 años [147]. También se ha descrito que la asociación de tacrolimus y prednisona obtiene resultados en la fase de inducción similares a los esquemas tradicionales a los obtenidos en tratamientos con micofenolato [148]. Finalmente, la asociación de ciclosporina a micofenolato y esteroides como tratamiento de inducción puede ser superior a otros esquemas basados en micofenolato y esteroides, pero sus efectos secundarios no permiten, de momento, su uso en la práctica clínica [149].

El uso de anticalcineurínicos conlleva utilizar la mínima dosis efectiva en el paciente, y controlar sus niveles plasmáticos, función renal, presión arterial, glucosa, lípidos y posibles interacciones con otros fármacos.

Inhibidores de los proteosomas. El uso de los inhibidores de los proteosomas, entre los que destaca el bortezomib, se justifica por el hecho de que los tratamientos anteriormente indicados no destruyen las células plasmáticas. Por tanto, la inhibición de la síntesis de anticuerpos se plantea como una excelente diana en el tratamiento de la NL. Así, se ha descrito una reducción de la proteinuria, niveles de anti-DNA, disminución del recuento de células plasmáticas y de la actividad de INF- γ tipo 1 en una serie de pacientes con NL tratados con bortezomib [150].

Inhibidores del complemento. Dado que la activación del complemento juega un papel clave en el daño renal en los pacientes con LES, el bloqueo de los componentes terminales (C5b-9) se presenta como una opción justificada desde un punto de vista patogénico [39] [151] [152] [153] [154] [155] [156]. En los casos de LES y microangiopatía trombótica, el eculizumab (Ac monoclonal anti C5) ha demostrado ser eficaz, así como en los casos de NL refractarios a tratamientos estándares, especialmente cuando tienen síndrome hemolítico-urémico o microangiopatía trombótica asociada [157] [158].

Anticitoquinas. Teniendo en cuenta el papel de las citoquinas en la patogenia del LES, se ha abierto un cambio prometedor en el uso de bloqueantes de estos mediadores como tratamiento de sus complicaciones renales y extrarenales [159] [160]. La inhibición de la vía del inductor de la apoptosis TNF-like y su receptor es atractiva para disminuir la inflamación y el daño renal, por lo que se han puesto en marcha algunos estudios utilizando Ac monoclonales anti-TWEAK [78] [161]. Aunque el papel de las células B es clave en la patogenia de la NL, las células T también contribuyen al daño renal por lo que se han diseñado varias estrategias destinadas a combatir las moléculas expresadas en las células T o moléculas que modulan su actividad, con la intención de restaurar las funciones de las células T a un estado normal [77] [162]. Recientemente se han publicado buenos resultados usando baricitinib (inhibidor selectivo de quinasas JAK1 y JAK2) sobre afectación cutánea y articular, pero se excluyeron pacientes con lesiones renales [163]. Posiblemente las denominadas *mitogen-activated protein kinases* (MAP kinasas) pueden ser una diana terapéutica, según ciertos datos experimentales [164]. No obstante, y a pesar de ser una forma más específica de tratamiento, se necesitan nuevos estudios y ensayos para permitir su incorporación en la práctica clínica diaria [165]. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico acerca de la eficacia de anifrolumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor celular de INF- γ tipo 1, con resultados positivos en la respuesta medida por varios parámetros, si bien no se evalúa con detalle la respuesta renal [166] [167].

Trasplante de células madre. Existen varios estudio experimentales y clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento del LES y de su afectación renal. No obstante, se necesitan más detalles acerca de los procedimientos de este tratamiento y perfil de los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento [168].

Ensayos clínicos en marcha. La investigación de nuevos fármacos y su combinación con otros más tradicionales es un campo en auge y cabe esperar que en los próximos años sean una opción válida

para tratar formas refractarias, así como para minimizar efectos secundarios [92] [159] [169]. De hecho, hay en marcha al menos 10 ensayos clínicos utilizando nuevos tratamientos para LES, si bien la mayoría no tienen como objetivo la respuesta renal, se pueden extraer datos en este sentido [170].

Situaciones especiales.

Infancia y edad juvenil. La NL en niños y jóvenes suele ser más grave que la aparecida en adultos, pero el esquema de diagnóstico, tratamiento y monitorización es similar, ajustando dosis según peso, talla y filtrado glomerular [171] [172] [173]. En ciertas áreas geográficas (Japón) se ha utilizado mizoribina (inhibidor selectivo de la enzima inosín-monofosfato-sintetasa y guanosín-monofosfato-sintetasa) con buenos resultados en esta población de edad [174]. Se ha demostrado que la falta de adherencia a la medicación inmunosupresora es más frecuente de lo imaginado y se relaciona con el número de recidivas y ausencia de respuesta [175]. En este grupo de edad hay que insistir, por tanto, en la adherencia a la medicación y en el apoyo familiar y psicológico [176]. En este sentido la determinación de los niveles en sangre de hidroxiclороquina puede ayudar a conocer el grado de cumplimiento terapéutico [177].

Presencia de anticuerpos antifosfolípido. Se ha descrito que la presencia de Ac antifosfolípido se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, neuropsiquiátricas y de otros órganos [178] [179]. La presencia de Ac antifosfolípido, sin fenómenos trombóticos ni abortos de repetición se debe tratar con aspirina e hidroxiclороquina. En caso de presentar síndrome antifosfolípido completo, caracterizado por trombosis de repetición, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, el tratamiento de elección es aspirina y anticoagulación indefinida. En caso de complicarse con un síndrome hemolítico-urémico se debe considerar el uso de eculizumab [156] [158].

Gestación y lactancia. La gestación, en principio, no está contraindicada en las pacientes con NL si la función renal es normal y no hay actividad inmunológica al menos 6 meses antes de la concepción [180] [181]. Durante la gestación se puede recibir hidroxiclороquina, esteroides, azatioprina y anticalcineurínicos, mientras que están contraindicados micofenolato, ciclofosfamida, rituximab, anticoagulantes orales y bloqueantes del sistema renina-angiotensina. El uso de aspirina a dosis bajas (100 mg/24h) reduce el riesgo de preeclampsia. La gestación se debe controlar por un equipo multidisciplinar [182]. Durante la lactancia, no se debe administrar ciclofosfamida ni micofenolato, pero se admite la toma de hidroxiclороquina, prednisona a dosis bajas y azatioprina.

Tratamiento sustitutivo (diálisis y trasplante). La hemodiálisis o la diálisis peritoneal son

buenos procedimientos para el tratamiento sustitutivo de los pacientes con NL [183], si bien hay una mayor incidencia de trombosis de accesos vasculares y de infecciones. Los resultados del trasplante renal son, en general, buenos y similares a los pacientes sin enfermedades sistémicas [184].

Tratamientos generales no inmunológicos.

El tratamiento de los pacientes con NL debe contemplar algunas medidas generales que contribuyen a mejorar la cantidad y calidad de estos pacientes [4] [185].

Estilo de vida y protección cardiovascular. Los pacientes con LES tienen riesgo elevado de enfermedad vascular por varios mecanismos, entre ellos un estado inflamatorio sistémico y persistente [186] [187]. Por lo tanto, es recomendable seguir una dieta saludable tipo mediterránea, así como evitar el sobrepeso y la obesidad [188]. El consumo de tabaco está totalmente contraindicado y se debe estimular hacer ejercicio físico de forma regular [169]. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II) se deben emplear en los pacientes con NL si la proteinuria es superior a 0,5 g/24h y/o la presión arterial es >120/80 mmHg. Si no se pueden utilizar estos fármacos, la tensión arterial debe estar siempre controlada usando los fármacos que tolere el paciente.

En caso de hiperlipemia, se deben utilizar estatinas para que los niveles de LDL-colesterol sean < 100 mg/dL [95]. Posiblemente, la administración de aspirina puede ayudar en la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con LES [186].

Hay que evitar la exposición a luz ultravioleta y utilizar cremas de protección solar [4] [5].

Protección ósea. Para evitar la osteopenia por esteroides, es recomendable el uso de vitamina D, calcio y bifosfonatos. Se recomienda que los niveles de vitamina D en sangre se encuentren entre 40 y 100 ng/ml [4].

Protección ovárica y reproductiva. En mujeres en edad fértil que reciben ciclofosfamida es recomendable usar análogos de GnRH para intentar conservar la función ovárica [109].

Profilaxis de infecciones. Los pacientes con LES tienen un elevado riesgo de infecciones, especialmente en periodos de actividad, cuando reciben tratamiento inmunosupresor y desarrollan neutropenia, hipoalbuminemia o descenso de linfocitos CD4+ [5]. El uso de cotrimoxazol es recomendable durante los periodos de tratamiento con pulsos de ciclofosfamida o cuando hay neutropenia como profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*. En ocasiones hay que hacer un

cuidadoso diagnóstico diferencial entre brote de actividad lúpica e infección intercurrente [189].

Vacunaciones. Se deben utilizar aquellas que no contengan microorganismos vivos y es obligatoria la vacuna antigripal, frente a *Haemophilus influenzae* y antineumocócica conjugada en pacientes estables [107]. La vacunación frente al virus del papiloma y herpes zóster no se ha consensuado.

Antimaláricos. El uso de hidroxicloroquina se asocia con una mejor evolución de la enfermedad renal y disminución de las recaídas, además de tener otros efectos beneficiosos como la protección frente a eventos trombóticos o la posibilidad de disminuir dosis de esteroides con su uso. Por tanto, se recomienda que todos los pacientes con NL deben recibir tratamiento con hidroxicloroquina a dosis inferiores a 5 mg/kg peso (máximo 400 mg/24h), con vigilancia oftalmológica anual para evitar complicaciones oculares como maculopatía [190]. Su utilidad se mantiene incluso en pacientes con insuficiencia renal, si bien hay que reducir la dosis y vigilar mas estrechamente la toxicidad retiniana [191].

Errores en el tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con LES es un reto para los clínicos, dada la prevalencia en pacientes jóvenes que deben ser tratados y supervisado de forma indefinida. Por estos motivos, hay que tener en cuenta muchos aspectos del tratamiento para evitar complicaciones. En la (Tabla 7) se indican los errores más frecuentes en el manejo de estos pacientes [192].

Conclusiones.

Finalmente, hay que destacar que el LES y sus complicaciones renales son un desafío para investigadores básicos y clínicos. A pesar del desconocimiento de su etiología y de muchos de sus mecanismos patogénicos, no se ha logrado, de momento, un tratamiento específico y personalizado, por lo su manejo se basa en el consenso multidisciplinar sobre el uso de inmunosupresores. No obstante, el futuro es prometedor dado que se están realizando varios estudios y ensayos clínicos que puede mejorar los resultados actuales.

Agradecimientos: A María Palop y Ángel Pozuelo, bibliotecarios del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su ayuda en la obtención de referencias bibliográficas.

Tabla 1.- Parámetros serológicos en lupus eritematoso sistémico.

Tipo de Ac	Prevalencia	Asociación clínica
Ac anti-dsDNA	70-80%	Afectación renal y cutánea Específico de LES
Ac anti-histona	70%	LES inducido por fármacos
Ac anti-Smith (Sm)	10-30%	Muy específico de LES Afectación renal
Ac anti-RNP	25-30%	Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerodermia
Ac anti-Ro (SSA)	30-40%	Afectación renal y cutánea Lupus neonatal Síndrome de Sjögren
Ac anti-La (SSB)	15-20%	Lupus neonatal Síndrome de Sjögren
Ac anti-fosfolípido, Ac anti cardiolipina, β_2 -glicoproteína, Anticoagulante lúpico	20-30%	Trombosis Pre-eclampsia Abortos espontáneos Microangiopatía trombótica
Descenso de C ₃ , C ₄ , CH ₅₀	Variable	Actividad LES

Ac: anticuerpos.

Tabla 1.

Tabla 2. Clasificación de la NL (ISN/RPS 2003) y datos clínicos asociados.

Clasificación histológica	Hallazgos histológicos	Datos clínicos
Clase I	NL mesangial mínima MO: normal, IF con algunos depósitos	Proteinuria asintomática, hematuria
Clase II	NL mesangial proliferativa MO: hiper celularidad mesangial IF: depósitos mesangiales ME: pies de los podocitos borrados	Proteinuria asintomática, hematuria
Clase III	NL focal MO: proliferación endo y extracapilar en <50% glomérulos IF: depósitos subendoteliales • III (A) lesiones activas • III (A/C) lesiones activas y crónicas • III (C) lesiones crónicas	Proteinuria, hematuria Síndrome nefrótico infrecuente
Clase IV	NL difusa MO: proliferación endo y extracapilar en >50% glomérulos IF: depósitos "full house"	Proteinuria, hematuria Síndrome nefrótico infrecuente Insuficiencia renal aguda o subaguda
Clase V	NL membranosa MO: similar a la idiopática ("spikes") IF: depósitos subepiteliales	Proteinuria Síndrome nefrótico Insuficiencia renal infrecuente
Clase VI	NL esclerosa MO: > 90% glomérulos esclerosados	Insuficiencia renal crónica

NL: nefropatía lúpica; ISN: International Society of Nephrology; RPS: Renal Pathology Society; MO: microscopio óptico IF: inmunofluorescencia.
Tomada de Ref. #52 y #58.

Tabla 2.

Tabla 3. Lesiones activas y crónicas en nefropatía lúpica.

Lesiones activas	Lesiones crónicas
Glomerulares: • Hiper celularidad endocapilar con o sin leucocitos y disminución de luces capilares • Cariorrexis • Infiltración leucocitaria • Necrosis fibrinoide • Agregados inmunes intraluminales (trombos hialinos) • Rotura de la membrana basal glomerular • Semilunas celulares o fibrocelulares • Depósitos subendoteliales en microscopio óptico (asas de alambre) Tubulointersticiales: • Inflamación intersticial • Infiltración de células mononucleadas	Glomerulares: • Glomeruloesclerosis (segmentaria o global) • Semilunas fibrosas Tubulointersticiales: • Fibrosis intersticial • Atrofia tubular

NL: nefropatía lúpica.

Tomada de Ref. #61.

Tabla 3.

Tabla 4. Factores de riesgo de insuficiencia renal crónica en pacientes con nefropatía lúpica.

Características de paciente	Datos serológicos	Datos histológicos
• Afroamericanos o latinoamericanos • Retraso en el diagnóstico • Varón • Inicio en infancia o adolescencia • Hipertensión arterial • Proteinuria nefrótica en inicio • Disminución de filtrado glomerular en el diagnóstico • Remisiones incompletas a los 12 meses • Recidivas frecuentes • Falta de adherencia a los tratamientos	• Ac antifosfolípido o síndrome antifosfolípido • Hipocomplementemia persistente • Título elevado de Ac anti dsDNA • Título elevado de Ac anti C_{1q}	• Clase III o IV (ISN/RPS) • Elevado índice de actividad • Semilunas en más del 50% de los glomérulos • Microangiopatía trombótica • Daño tubulointersticial importante

Tomada de Ref. #72 y #74.

Tabla 4.

Tabla 5. Tratamiento estándar de la nefropatía lúpica (Clases III y IV)

Inducción:

- Glucocorticoides (6-metilprednisonola intravenosa) y prednisona oral
- Inmunosupresión:
 - Micofenolato mofetilo (o sódico) oral
 - Ciclofosfamida intravenosa
 - Esquema NIH*
 - Esquema Euro-Lupus
 - Ciclofosfamida oral

Mantenimiento:

- Prednisona oral
- Micofenolato mofetilo (o sódico) oral
- Azatioprina oral

*NIH: National Institute of Health.

Tabla 5.

Tabla 6. Nuevos tratamientos de nefropatía lúpica.

Anti-células B

- Rituximab (anti-CD20)
- Belimumab (anti-factor activador de células B, Blys)
- Atacicept
- Ocrelizumab
- Epratuzumab (anti-CD22)
- Sirukumab
- Obinutuzumab
- Tabalumab

Anticalcineurínicos

- Esteroides + Micofenolato + Ciclosporina o Tacrolimus
- Voclosporin (mayor eficacia que ciclosporina)

Inhibidor de proteasomas en células plasmáticas

- Bortezomib
- Ixazomib
- Carfilzomib
- Delanzomib

Inhibidores del complemento

- Eculizumab
- Anti-C5aR

Inhibidores de citokinas y anti-células T

- Anti-Tweak
- Tocilizumab
- Sirukumab
- Anti-IL-6
- Anti-Interferón- γ
- Anti-IL-17
- Fostamatinib
- Laquinimod (anti NF- κ B)
- Rigerimod (eliminación de linfocitos autoreactivos)
- Ustekinumab (Ac monoclonal anti-IL-12 y 23)

Bloqueadores de la coestimulación (interacción células B-T)

- Ruplizumab, Dapirolizumab (anti-CD40L)
- Abatacept (anti-linfocitos T citotóxicos)
- Anifrolumab (anti receptor 1 INF- α)
- Sifalimumab
- Rontalizumab

Inhibidores de TNF- α

- Infliximab

Inhibidores de kinasas (JAK 1 y 2)

- Baricitinib

Trasplante de células madre

Tabla 6.

Tabla 7. Errores comunes en el tratamiento de la nefropatía lúpica.

- Asumir que la ciclofosfamida iv es el tratamiento estándar en la fase de inducción.
 - Infrautilización de micofenolato como tratamiento de inducción.
 - Abusar de las dosis de esteroides.
 - No usar de forma rutinaria hidroxicloroquina.
 - Usar sedimento urinario como único parámetro de respuesta parcial o completa.
 - No ajustar tratamientos en función de la clase histológica
 - Confundir la falta de adherencia al tratamiento como resistencia a la medicación.
 - No reducir dosis de inmunosupresores en pacientes con insuficiencia renal avanzada.
 - No vigilar adecuadamente efectos secundarios de inmunosupresión y olvidar profilaxis de infecciones.
 - Biopsiar o rebiopsiar el riñón cuando el resultado histológico no cambia el tratamiento.
 - Contraindicar gestación de forma sistemática.
 - Infravalorar el riesgo cardiovascular.
 - No crear unidad multidisciplinar sobre LES: Nefrología, Reumatología, Medicina Interna, Anatomía Patológica, Hematología y Obstetricia.
-

Tomada de Ref. #192.

Tabla 7.

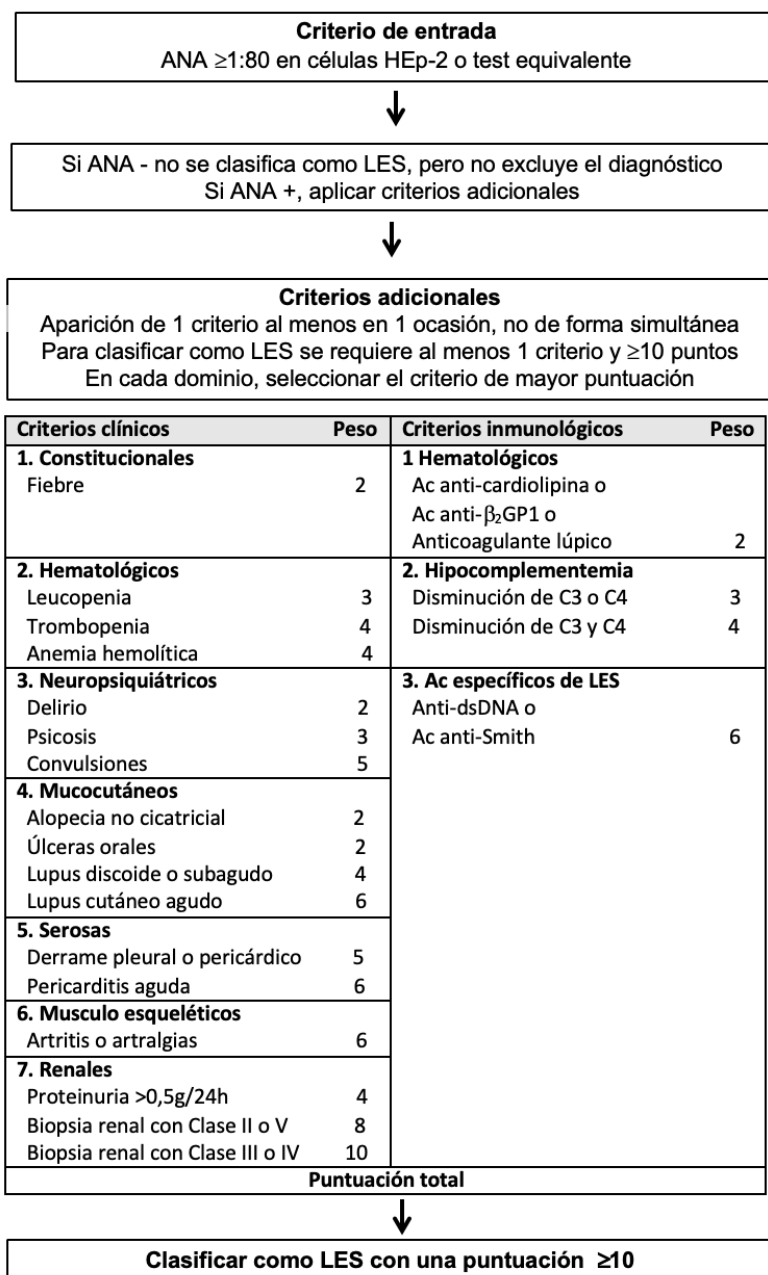


Figura 1. Criterios de clasificación de LES. Tomada de Ref. #14

Figura 1.

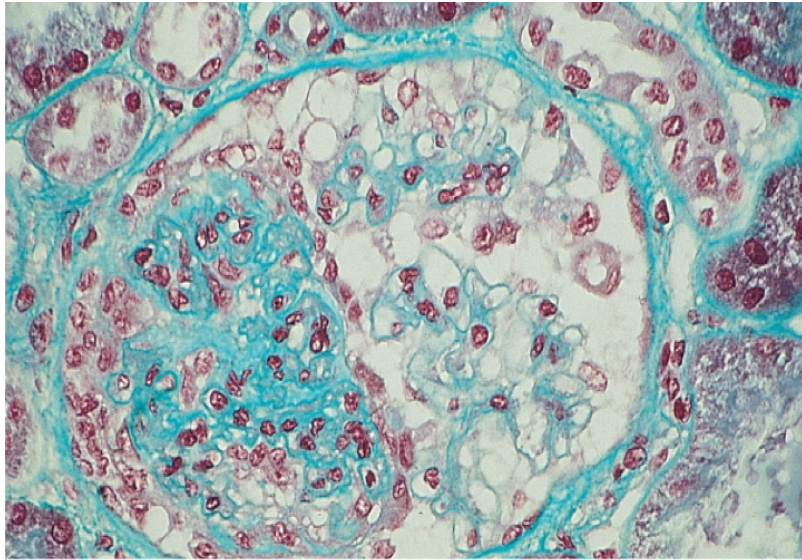


Figura 2.- Nefropatía lúpica Clase III. Afectación segmentaria de menos del 50% del glomérulo (zona izquierda de la imagen) rodeada por ribete podocitario. Tricrómico de Masson.

Figura 2.

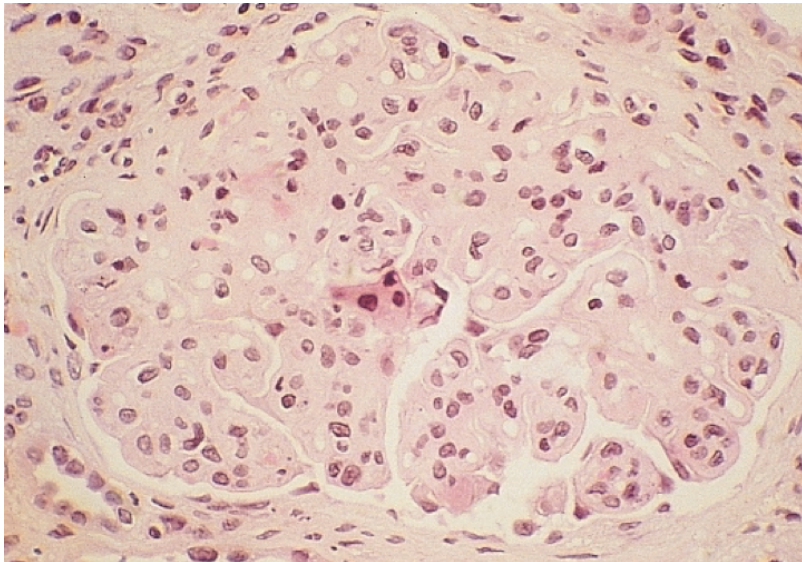


Figura 3.- Nefritis lúpica Clase IV. Afectación global de todo el glomérulo (>50%) con aspecto lobulado a expensas de proliferación mesangial y endocapilar. HE.

Figura 3.

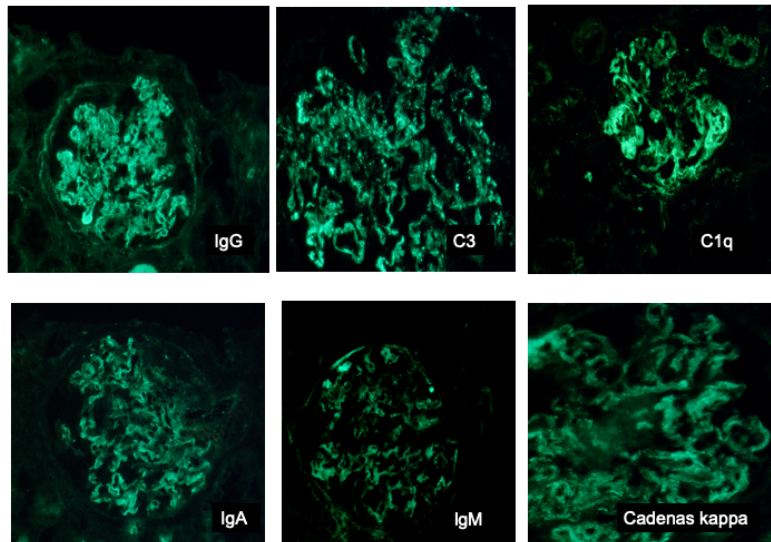


Figura 4.- Inmunofluorescencia directa de nefropatía lúpica con depósitos mesangiales y subendoteliales de todas las inmunoglobulinas, C3 y C1q, con imágenes "full house".

Figura 4.

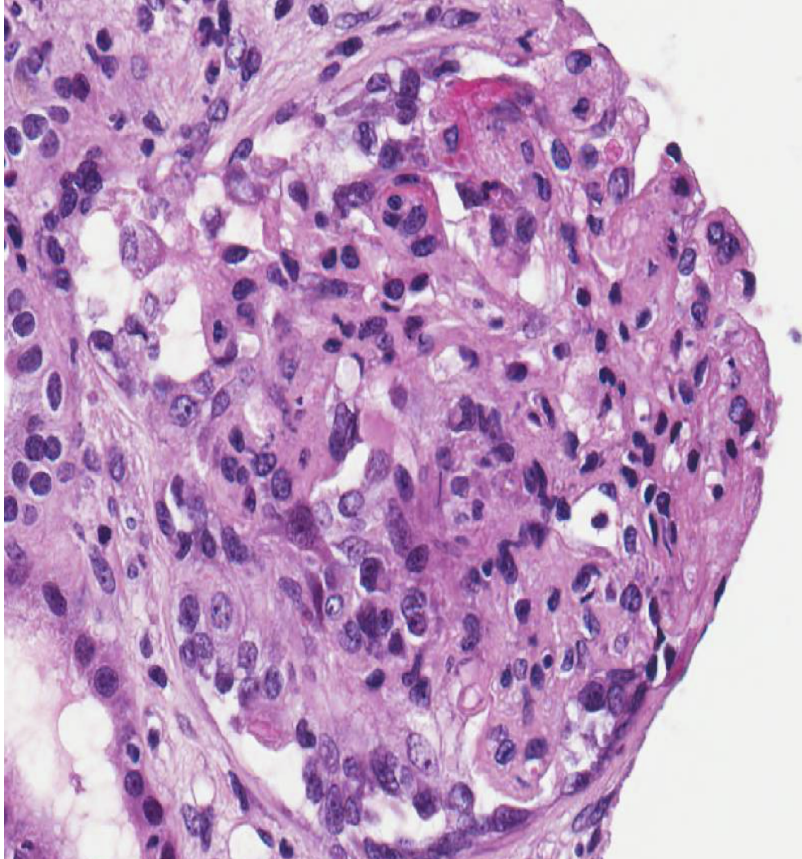


Figura 5.- Hipercelularidad endocapilar con oclusión de las luces capilares que afecta a todo el glomérulo. HE x29,6.

Figura 5.

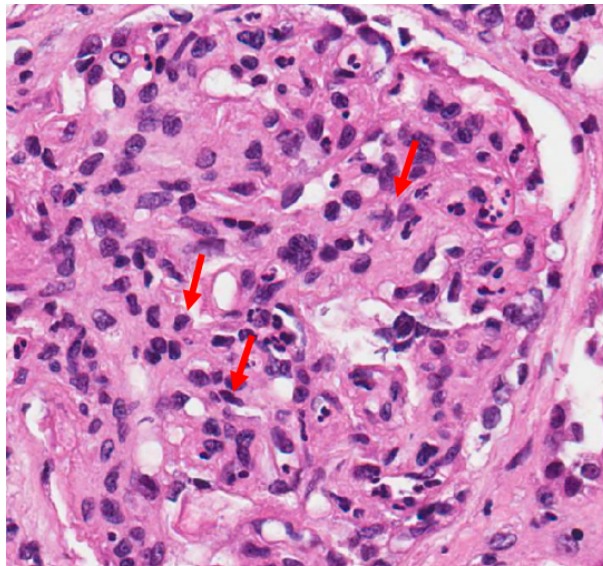


Figura 6.- Neutrófilos en la luz de algunos capilares glomerulares (flechas). HE x24,6.

Figura 6.

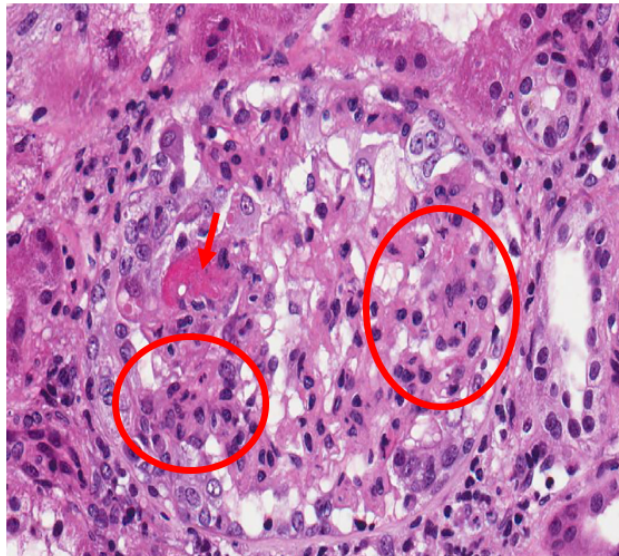


Figura 7.- Fragmentación nuclear (cariorrhexis) en algunas luces capilares (círculos) y necrosis fibrinoide focal (flecha). HE x26,4.

Figura 7.

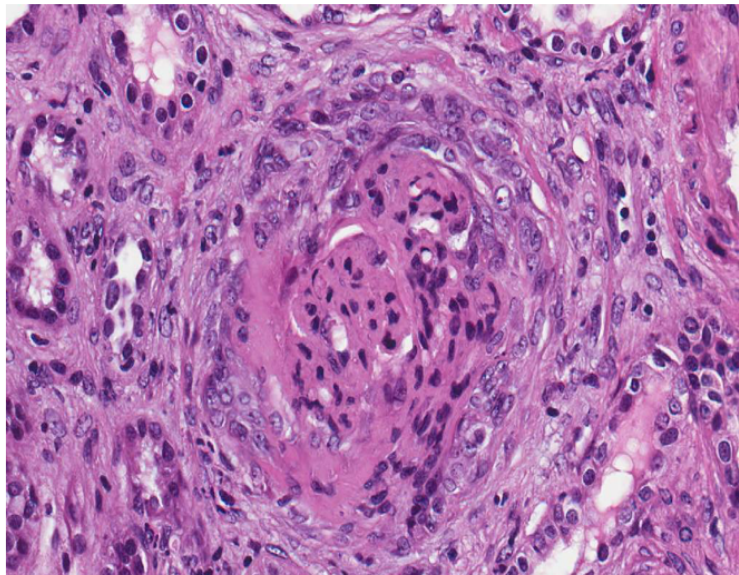


Figura 8.- Semiluna epitelial circunferencial. HE x26.

Figura 8.

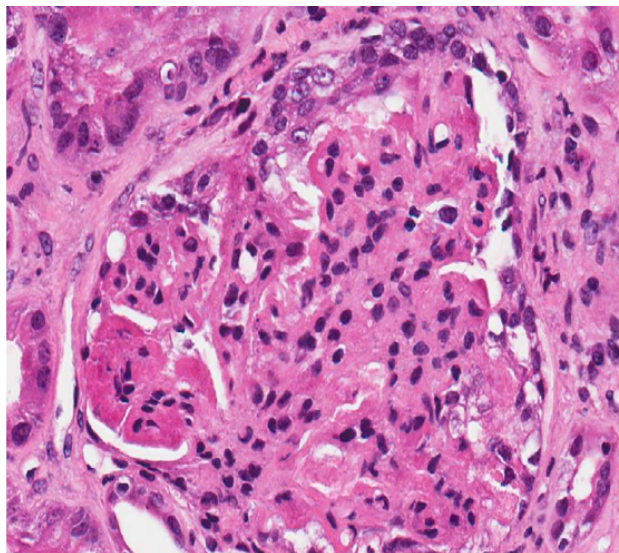


Figura 9.- Engrosamiento eosinófilo de la membrana basal correspondientes a depósitos subendoteliales (imágenes en "asa de alambre"). HE x31,6.

Figura 9.

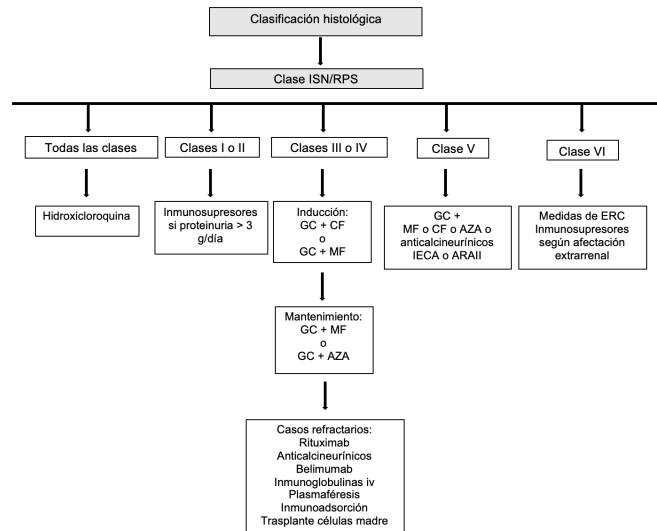


Figura 10.- Algoritmo del tratamiento de nefritis lúpica según Clases de ISN/RPS. Abreviaturas GC: glucocorticoides, MF: micofenolato (mofetil o sódico), CF: ciclofosfáido, AZA: azatioprina. Tomado de Ref. #5.

Figura 10.

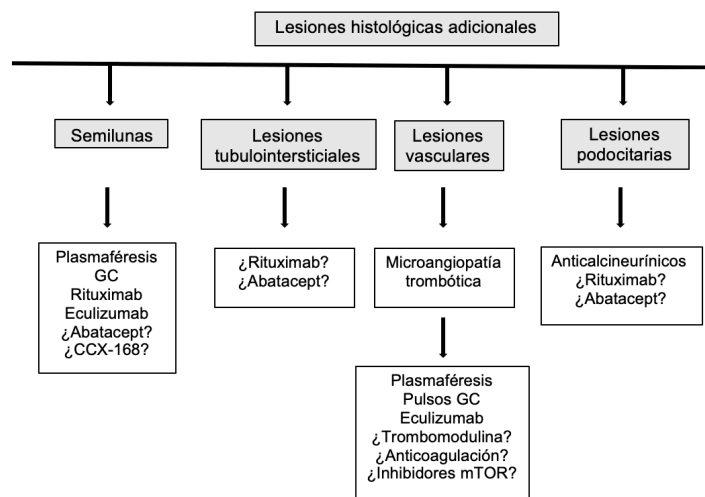


Figura 11.- Algoritmo del tratamiento de lesiones adicionales en la nefritis lúpica. Abreviaturas GC: glucocorticoides. Tomado de Ref. #5.

Figura 11.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2008;358(9):929-39.
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-21.
3. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):716-730.

4. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332-2343.
5. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358.
6. Lupus: Open Access: Longdom Publisher; 2019 [Available from: <https://www.longdom.org/lupus.html>. [PubMed]
7. Lupus Science&Medicine: BMJ; 2019 [Available from: <https://lupus.bmj.com/>. [PubMed]
8. Lupus: SAGE Journals; 2019 [Available from: <https://journals.sagepub.com/home/lup>.
9. Wallace DJ. *The Lupus Book*. 6th ed: OUP USA; 2019.
10. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*. 2016;25(8):805-811.
11. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-7.
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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;64(8):2677-86.
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412.
15. Wallace DJ. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [PubMed]
16. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):428-438.
17. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A277-87.
18. Anania VG, Yu K, Pingitore F, Li Q, Rose CM, Liu P, et al. Discovery and Qualification of Candidate Urinary Biomarkers of Disease Activity in Lupus Nephritis. *J Proteome Res*. 2019;18(3):1264-1277.
19. Seshan SV, 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.
20. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1594-602.
21. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*. 2004;66(3):898-904.
22. Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología 2019 [Available from: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=80>. [PubMed]

23. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1357-1366.
24. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:125-36.
25. Sinicato NA, Postal M, Appenzeller S, Niewold TB. Defining biological subsets in systemic lupus erythematosus: progress toward personalized therapy. *Pharmaceut Med.* 2017;31(2):81-88.
26. Yang Y, Chung EK, Wu YL, Savelli SL, Nagaraja HN, Zhou B, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet.* 2007;80(6):1037-54.
27. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii56-61. [Pubmed]
28. Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2016. [Pubmed]
29. Xu R, Li Q, Liu R, Shen J, Li M, Zhao M, et al. Association Analysis of the MHC in Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017. [Pubmed]
30. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1251-62.
31. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus.* 2012;21(3):241-250.
32. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019;11(8).
33. Bengtsson AA, Ronnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):415-428.
34. Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest.* 1992;90(5):2075-83.
35. Rubtsova K, Rubtsov AV, Thurman JM, Mennona JM, Kappler JW, Marrack P. B cells expressing the transcription factor T-bet drive lupus-like autoimmunity. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1392-1404.
36. Hanrotel-Saliou C, Segalen I, Le Meur Y, Youinou P, Renaudineau Y. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):151-8.
37. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016;90(3):493-501.
38. Menez SP, El Essawy B, Atta MG. Lupus Nephritis: Current Treatment Paradigm and Unmet Needs. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(2):105-113.
39. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel).* 2015;1(2):91-9.
40. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):217-30.
41. Wallace D. The clinical presentation of SLE. In: Wallace DJ HB, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 7th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. p. 638-646. [Pubmed]
42. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-92.
43. Yap DYH, Thong KM, Yung S, Tang C, Ma BMY, Chan TM. Antiphospholipid antibodies in patients

with lupus nephritis: clinical correlations and associations with long-term outcomes. *Lupus*. 2019;28(12):1460-1467.

44. Aggarwal I, Li J, Trupin L, Gaynon L, Katz PP, Lanata C, et al. Quality of Care for the Screening, Diagnosis, and Management of Lupus Nephritis Across Multiple Healthcare Settings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. [PubMed]

45. Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Indications for renal biopsy in patients with lupus nephritis: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [PubMed]

46. Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica (NL): Valor de la biopsia. *Nefrología*. 2005;25(6):608-611.

47. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-45.

48. Rivera F. Biopsia Renal. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-biopsia-renal-234> [

49. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-835.

50. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(8):483-495.

51. McClure M, Jones R. Update on Lupus Nephritis for GPs. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):11-14.

52. 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.

53. Aziz F, Chaudhary K. Lupus Nephritis: A Treatment Update. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(1):4-13.

54. Bomback AS, Appel GB. Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [PubMed]

55. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis-a UK-wide study. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(8):1030-5.

56. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007;71(6):491-5.

57. Restrepo M, Granda PA, Jaimes F. Systematic review of the literature on reproducibility of the interpretation of renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(14):1502-1512.

58. 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):789-796.

59. Almaani S, Prokopec SD, Zhang J, Yu L, Avila-Casado C, Wither J, et al. Rethinking Lupus Nephritis Classification on a Molecular Level. *J Clin Med*. 2019;8(10).

60. Garg S, Bartels CM, Hansen KE, Zhong W, Huang Y, Semanik MG, et al. High Burden of Premature Arteriosclerosis on Renal Biopsies in Incident Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020. [PubMed]

61. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*. 1984;25(4):689-95.

62. Silva-Fernández L, Oton T, Askanase A, Carreira P, Lopez-Longo FJ, Olive A, et al. Pure Membranous Lupus Nephritis: Description of a Cohort of 150 Patients and Review of the Literature. *Reumatol Clin*. 2019;15(1):34-42.
63. Bombback AS, Markowitz GS. Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):547-8.
64. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K, Audard V, Henique C, Remy P, et al. Podocyte Injury in Lupus Nephritis. *J Clin Med*. 2019;8(9). [Pubmed]
65. Arriens C, Chen S, Karp DR, Saxena R, Sambandam K, Chakravarty E, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clin Immunol*. 2017;185:3-9. [Pubmed]
66. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018;94(4):788-794.
67. Narvaez J, Ricse M, Goma M, Mitjavila F, Fulladosa X, Capdevila O, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7099.
68. Pakozdi A, Pyne D, Sheaff M, Rajakariar R. Utility of a repeat renal biopsy in lupus nephritis: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. [Pubmed]
69. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2020;97(1):156-162.
70. Jayne D, Bajema IM. "In my beginning is my end": usefulness of repeat kidney biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2020;97(1):27-29.
71. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2009;337(6):451-60.
72. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):281-295.
73. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol*. 2017;185:10-20.
74. Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):682-688.
75. Der E, Ranabothu S, Suryawanshi H, Akat KM, Clancy R, Morozov P, et al. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis. *JCI Insight*. 2017;2(9). [Pubmed]
76. Der E, Suryawanshi H, Morozov P, Kustagi M, Goilav B, Ranabothu S, et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nat Immunol*. 2019;20(7):915-927.
77. Arazi A, Rao DA, Berthier CC, Davidson A, Liu Y, Hoover PJ, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol*. 2019;20(7):902-914.
78. González-Sánchez DA, Alvarez CM, Vasquez G, Gomez-Puerta JA. Papel de la vía de señalización del TWEAK/Fn14 en la nefritis lúpica y otros escenarios clínicos. *Nefrología*. 2017;37(2):118-125.
79. Reyes-Martínez F, Pérez-Navarro M, Rodríguez-Matias A, Soto-Abraham V, Gutiérrez-Reyes G, Medina-Avila Z, et al. Assessment of urinary TWEAK levels in Mexican patients with untreated lupus nephritis: An exploratory study. *Nefrología*. 2018;38(2):152-160.
80. Parodis I, Ding H, Zickert A, Arnaud L, Larsson A, Svenungsson E, et al. Serum soluble tumour

necrosis factor receptor-2 (sTNFR2) as a biomarker of kidney tissue damage and long-term renal outcome in lupus nephritis. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):263-272.

81. Adhya Z, El Anbari M, Anwar S, Mortimer A, Marr N, Karim MY. Soluble TNF-R1, VEGF and other cytokines as markers of disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2019;28(6):713-721.

82. Mok CC. Epidemiology and survival of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. *Lupus*. 2011;20(7):767-71.

83. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3248-54.

84. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-60.

[Pubmed]

85. Yen EY, Shaheen M, Woo JP, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the united states, 1968 to 2013: A nationwide population-based study. *Ann Intern Med*. 2017. [Pubmed]

86. Sisó A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zeron P, Soria N, Nardi N, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):300-7.

87. Vozmediano C, Rivera F, López-Gómez JM, Hernández-Marrero D. Risk factors for renal failure in patients with lupus nephritis: data from the spanish registry of glomerulonephritis. *Nephron Extra*. 2012;2(1):269-77.

88. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):734-743.

89. Tesar V, Hruskova Z. Understanding Histopathologic Characteristics to Predict Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):711-712.

90. Corapi KM, Dooley MA, Pendergraft WF, 3rd. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:110. [Pubmed]

91. Dolgin E. Lupus in crisis: as failures pile up, clinicians call for new tools. *Nat Biotechnol*. 2019;37(1):7-8. [Pubmed]

92. Zampeli E, Klinman DM, Gershwin ME, Moutsopoulos HM. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J Autoimmun*. 2017;78:1-10.

93. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):137.

94. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanc M, et al. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(9):1237-45.

95. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int*. 2016;90(3):487-92.

96. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1338-1344.

97. Tesar V, Hruskova Z. Recent news in the treatment of lupus nephritis. *Minerva Med*. 2012;103(4):235-51. [Pubmed]

98. Hogan J, Godron A, Baudouin V, Kwon T, Harambat J, Deschenes G, et al. Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2017. [PubMed]
99. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.
100. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(2):221-232.
101. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82.
102. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jimé'nez-Alonso J, Praga M, Pallare's L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupos de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2012;32 (Supl 1):1-35.
103. Alarcón I, Calvo J, Cuadrado MJ, del Pino TM, Frutos MA, García-Díaz S, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.; 2015 [updated 01/01/2015. Available from: http://www.guiasalud.es/egpc/lupus_eritematoso/completa/index.html. [PubMed]
104. Trujillo MM, Rua-Figueroa I, Ruiz-Irastorza G, Pego JM, Sabio JM, Serrano P, et al. Guia de practica clinica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(9):413 e1-413 e14. [PubMed]
105. Martín-Gómez MA, Rivera F, Frutos MA, Trujillo MM, GPC-LES endGEdl. Recomendaciones y sugerencias a 4 preguntas clave en nefropatía lúpica: Extracto de la guía de práctica clínica 2015. *Nefrología*. 2016;36(4):333-338.
106. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557.
107. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745.
108. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1089-1099.
109. Wilson HR, Lightstone L. Manifestations of lupus in the kidney and how to manage them. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1614-1616.
110. Falk RJ, Dall'Era M, Appel G.B. Treatment and prognosis of diffuse or focal proliferative lupus nephritis: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [PubMed]
111. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lazaro E, Iza A, Couzi L, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):826-832.
112. Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, et al. Induction and

Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):74-87.

113. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):324-336.

114. Rivera F, Fulladosa X, Poveda R, Frutos MA, García-Frías P, Ara J, et al. Mycophenolate as Induction Therapy in Lupus Nephritis with Renal Function Impairment. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):424-33.

115. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DRW. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis With Poor Kidney Function: A Subgroup Analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):710-715.

116. Herath N, Ratnatunga N, Weerakoon K, Wazil A, Nanayakkara N. Clinicopathological findings, treatment response and predictors of long-term outcome in a cohort of lupus nephritis patients managed according to the Euro-lupus regime: a retrospective analysis in Sri Lanka. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):80. [PubMed]

117. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Tang CS, Chan TM. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):480-6.

118. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):526-31.

119. Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1371-6.

120. Tunnicliffe DJ, Palmer SC. Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(5):756-757.

121. Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E, Fulladosa J, Poveda R, Baltar J, et al. Mycophenolate as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis with Impaired Renal Function. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):509-517.

122. Dall'Era M, Solomons N, Federico R, Truman M. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus.* 2019;28(5):591-596. [PubMed]

123. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M, Bargman JM. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):4-10.

124. Ward F, Bargman JM. Membranous Lupus Nephritis: The Same, But Different. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):954-966.

125. Falk RJ, Dall'Era M, Appel, GB. Therapy of resistant or relapsing diffuse or focal proliferative lupus nephritis: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [PubMed]

126. Rivera F, Mérida E, Illescas ML, López-Rubio E, Frutos MA, García-Frías P, et al. Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. *Am J Nephrol.* 2014;40(2):105-112. [PubMed]

127. Zhou J, Tao MJ, Jin LR, Sheng J, Li Z, Peng H, et al. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(1):665-671.

128. Weidenbusch M, Bai Y, Eder J, Anders HJ. Refractory lupus nephritis: a survey. *Lupus.* 2019;28(4):455-464. [PubMed]

129. Grech P, Khamashta M. Targeted therapies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.*

2013;22(10):978-986.

130. Birmingham DJ, Merchant M, Waikar SS, Nagaraja H, Klein JB, Rovin BH. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_1):i71-i79.

131. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):510-518. [Pubmed]

132. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8142368.

133. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):22-29.

134. Zurita L, Costa A. Rituximab in lupus nephritis: A non-systematic review. *Reumatol Clin*. 2016;12(4):210-5.

135. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33.

136. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26.

137. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigothier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):517-22.

138. Cassia M, Alberici F, Gallieni M, Jayne D. Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(10):951-962.

139. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7429.

140. Dooley M, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz D, Askanase A, Roth D, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(1):63-72.

141. González-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):355-6.

142. 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*. 2017;16(3):287-293.

143. Kronbichler A, Neumann I, Mayer G. Moderator's view: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1572-6.

144. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, Kondo T, Okada Y, Shibata A, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus*. 2017;961203317719148.

145. An Y, Zhang H, Liu Z. Individualizing Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2019;4(10):1366-1372. [Pubmed]

146. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3671-3678.

147. Závada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, Horak P, Hrnčíř Z, Lukáč J, et al. Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus*. 2014;23(1):69-74.
148. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):30-6.
149. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-231.
150. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kuhl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1474-8. [PubMed]
151. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Martino S, Vergano L, Lastauka I, et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):167-72. [PubMed]
152. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):127-30.
153. Bermea RS, Sharma N, Cohen K, Liarski VM. Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complicating Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(6):320-3.
154. Raufi AG, Scott S, Darwish O, Harley K, Kahlon K, Desai S, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Secondary to Lupus Nephritis, Responsive to Eculizumab. *Hematol Rep*. 2016;8(3):6625.
155. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol*. 2017. [PubMed]
156. Roman E, Mendizabal S, Jarque I, de la Rubia J, Sempere A, Morales E, et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología*. 2017;37(5):478-491.
157. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna N, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2286-8.
158. 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):1249-1255.
159. Mok CC. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(4):221-34.
160. Adamichou C, Georgakis S, Bertsias G. Cytokine targets in lupus nephritis: Current and future prospects. *Clin Immunol*. 2019;206:42-52.
161. Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun*. 2012;39(3):130-42.
162. Nandkumar P, Furie R. T-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(10):1080-5.
163. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-231.

164. Cuarental L, Sucunza-Saenz D, Valino-Rivas L, Fernandez-Fernandez B, Sanz AB, Ortiz A, et al. MAP3K kinases and kidney injury. *Nefrología*. 2019. [PubMed]
165. Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and Therapeutic Relevance of JAK/STAT Signaling in Systemic Lupus Erythematosus: Integration of Distinct Inflammatory Pathways and the Prospect of Their Inhibition with an Oral Agent. *Cells*. 2019;8(8). [PubMed]
166. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2019. [PubMed]
167. Salmon JE, Niewold TB. A Successful Trial for Lupus - How Good Is Good Enough? *N Engl J Med*. 2019. [PubMed]
168. Sattwika PD, Mustafa R, Paramaiswari A, Herningtyas EH. Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge. *Lupus*. 2018;27(12):1881-1897.
169. Tromp KM. A Review of Systemic Lupus Erythematosus. *US Pharmacist*. 2016;4(6):30-34.
170. Murphy G, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(7):403-412.
171. Thakur N, Rai N, Batra P. Pediatric Lupus Nephritis-Review of Literature. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):29-36.
172. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res*. 2017;81(3):406-414.
173. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1965-1973.
174. Tanaka H, Joh K, Imaizumi T. Treatment of pediatric-onset lupus nephritis: a proposal of optimal therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(5):755-763.
175. Ali AY, Abdelaziz TS, Essameldin M. The prevalence and causes non-adherence to immunosuppressive medications in patients with Lupus nephritis flares. *Curr Rheumatol Rev*. 2019. [PubMed]
176. Rivera F, Anaya S. Lupus nephritis flare in young patients: relapse or nonadherence to treatment? *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:117-21. [PubMed]
177. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):821-4.
178. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016;25(7):719-26.
179. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(12):1365-8.
180. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *CJASN*. 2017;12(6):940-946.
181. Moroni G, Doria A, Giglio E, Tani C, Zen M, Strigini F, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*.

2016;74:6-12. [Pubmed]

182. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):347-353.

183. Bomback AS, Appel GB. End-stage disease due to lupus nephritis: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [Available from: <http://www.uptodate.com>. [Pubmed]

184. Naranjo J, Manzi E, Posada JG, Mesa L, Echeverri GJ, Duran C, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus.* 2017;26(11):1157-1165.

185. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2017. [Pubmed]

186. Fasano S, Margiotta DP, Navarini L, Pierro L, Pantano I, Riccardi A, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus.* 2017;26(14):1463-1472.

187. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448.

188. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Ohrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, -A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174572.

189. Mackay M, Oswald M, Sanchez-Guerrero J, Lichauco J, Aranow C, Kotkin S, et al. Molecular Signatures in Systemic Lupus Erythematosus. Distinction Between Disease Flare and Infection. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1). [Pubmed]

190. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(3):411-419.

191. Lee JS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Recovery of renal function in patients with lupus nephritis and reduced renal function: the beneficial effect of hydroxychloroquine. *Lupus.* 2020;29(1):52-57.

192. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten Common Mistakes in the Management of Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):667-676.
