

SEÑALIZACIÓN CELULAR EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE AFECTAN AL RIÑÓN COMO LA NEFRITIS LÚPICA.

RESUMEN

La nefritis lúpica (NL) es una enfermedad desconocida, crónica, inflamatoria, autoinmune de gran importancia dentro de las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)(1). Es importante para el profesional de salud reconocer su clasificación, qué factores afectan directa e indirectamente la condición del paciente, qué tratamientos pueden ser considerados como oportunos y en qué tiempos se debe realizar la atención integral a sus complicaciones. Actualmente, se ha buscado realizar mejoras teniendo en cuenta los cuidados y tratamientos en el paciente ya diagnosticado con el fin de disminuir el impacto de la condición y el deterioro sistémico del mismo evitando un mayor compromiso o una mejor adherencia (2)(3). De igual manera se refleja un gran preámbulo de enfermedades relacionadas con nefritis lúpica siendo esta secundaria a su padecimiento de enfermedades de base en los pacientes, por lo cual es de vital importancia reconocer factores de riesgo y todo lo que conlleva a una falla renal.

Objetivos: Conocer el impacto del lupus eritematoso sistémico en el sistema nefrouinario a nivel poblacional. Identificar los factores de riesgo que desencadenan la nefritis lúpica. Comparar las distintas formas de tratamiento existentes para el manejo de la nefritis lúpica. **Conclusión:** La incidencia de afectación renal del lupus eritematoso sistémico es más frecuente con el progreso de la enfermedad (48), quizás la nefropatía lúpica no está asociada a mal pronóstico ya que se ha estimado un sin número de pacientes tanto como adultos y pediátricos con mantenimiento de la función renal a los 5 y 10 años de evolución.

Palabras Claves: Nefritis lúpica, Lupus eritematoso sistémico, Señalización celular

ABSTRAC

Lupus nephritis (LN) is an unknown, chronic, inflammatory, autoimmune disease of great importance within the manifestations of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (1). It is important for the health professional to recognize their classification, what factors directly and indirectly affect the patient's condition, what treatments can be considered as appropriate and in what times should comprehensive care for their complications be carried out. Currently, improvements have been sought taking into account the care and treatments in the already diagnosed patient in order to reduce the impact of the condition and its systemic deterioration, avoiding greater commitment or better adherence (2) (3). In the same way, a great preamble of diseases related to lupus nephritis is reflected, this being secondary to its suffering from underlying diseases in patients, for which it is vitally important to recognize risk factors and everything that leads to kidney failure. **Objectives:** To know the impact of systemic lupus erythematosus on the nephro-urinary system at the population level. Identify the risk factors that trigger lupus nephritis. Compare the different forms of existing treatment for the management of lupus nephritis. **Conclusion:** The incidence of renal involvement of systemic lupus erythematosus is more frequent with the progress of the disease (48), perhaps lupus nephropathy is not associated with a poor prognosis since a number of patients have been estimated both as adults and pediatric with maintenance of renal function at 5 and 10 years of evolution.

Key Words: Lupus nephritis, Systemic lupus erythematosus, Cell signaling

TEXTO

El lupus eritematoso sistémico es una de las enfermedades autoinmunes que más afectan a las mujeres afrocaribeñas en edad fértil, entre los 15-45 años es una entidad clínica que al momento de su diagnóstico se halla en los pacientes nefropatía en un 16%(7) y con el pasar del tiempo y el progreso de la enfermedad esta alcanza un 39%(8), sin embargo llama la atención que la población de África occidentales relativamente rara la enfermedad(9), siendo la afección renal la mayor causa de morbilidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)(10), tanto así que la elaboración de sedimento urinario, la tasa de filtración glomerular y la proteinuria son tamizajes que se deben valorar en estos pacientes(11). Por eso debemos realizar vigilancia continua de lo anteriormente mencionado debido a que las afectaciones renales en estos pacientes empeoran el pronóstico y la calidad de vida (12) . La incidencia y prevalencia de esta enfermedad es variable es decir puede afectar entre 1-5 personas por cada 100.000 habitantes o de 20-150 personas por cada 1.000.000 de habitantes (10), afecta más a mujeres que a hombres siendo la proporción 2:1 en la etapa prepuberal, 4:8 en la adolescencia y 9:1 en la vida adulta (13). Cuando hacemos referencia a LES estamos dirigiéndonos a una entidad multifactorial caracterizada por la formación de

inmunocomplejos que se depositan en distintos órganos del cuerpo, lo que trae como consecuencia, la activación del sistema de complemento, la infiltración de células inflamatorias en los tejidos, un aumento de la actividad de los linfocitos y una disminución de la depuración de complejos a través del sistema retículo endotelial (11). Algunos factores que predisponen a la mujer es la producción de estrógenos, pero también padecer de enfermedades infecciosas como tuberculosis, infección por retrovirus, consumo de medicamentos como la hidralazina y procainamida pueden desencadenar un síndrome lúpico pero que tiene la particular característica de excluir al riñón (9).

La afectación renal ocasionada en el LES alcanza a la mitad de los pacientes en algún momento de la enfermedad (14), lo que genera gran relevancia, ya que influye de modo independiente en la supervivencia del paciente, lo cual, como seguimiento clínico, se debe tener en cuenta tanto la valoración de la proteinuria, el sedimento urinario y el filtrado glomerular, desde el inicio de la consulta o el momento de ser diagnosticado, como en las demás revisiones.

El 50% de los pacientes que cursa con lupus eritematoso sistémico y en algunos casos el 90% de estos presentan lesiones histopatológicas a nivel renal que sugieren que este ha sido afectado por LES. La disfunción renal progresiva en el LES se caracteriza por grados variables de proteinuria, microhematuria, cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario e hipertensión (15). Según el registro de datos españoles de enfermedades glomerulares logro estimar que el lupus ocasiona nefropatía lúpica siendo la enfermedad más prevalente en un 10% y la primera entre las enfermedades glomerulares sistémicas (10), pero ¿Qué es la nefropatía lúpica?

Al hablar de nefropatía lúpica, nos referimos a una entidad clínica visceral que afecta más de la mitad de la población con LES (16), y que cerca del 25% de pacientes progresan a glomeruloesclerosis lo que los lleva a ser candidatos postulantes para el inicio de una terapia de remplazo renal. La vía implicada en la patogenia de la nefritis lúpica es la vía tweek/fnt4 siendo tweek una glicoproteína tipo I producida a nivel endógeno por los macrófagos, monocitos y también por células no inmunes con las de la membrana sinovial, células renales e incluso la mucosa intestinal, fnt4 es una glicoproteína tipo II que usa como ligando la vía de tweek, esta no se encuentra directamente relacionada o su afinidad no es tan estrecha, pero el conocimiento de ella puede ayudar a modificar el curso de la enfermedad. La producción de estas 2

glicoproteínas es baja, pero en expresiones autoinmunes como el LES, el receptor de la glicoproteína fnt4 aumenta en las células renales, podocitos y las células mesangiales glomerulares, lo que puede explicar la podocitopatía, la proliferación mesangial y el daño tubular lo que explica la activación de la vía anteriormente mencionada (11)(2). Teniendo en cuenta lo ya comentado en este artículo, en conjunto con la actividad citotóxica de las células inflamatorias presentes, son atraídas gracias a que los antígenos poseen DNA e histonas los cual tienen una afinidad por la membrana basal glomerular y la secreción de mediadores, enzimas proteolíticas y factores procoagulantes provocan que estas sean sometidas a una atracción en mayor número, generando un aumento de estas a nivel del glomérulo y su endotelio hace que se modifique, aumentando así la síntesis de matriz extracelular que es lo que trae consigo la aparición de proteinuria, hematuria y la disminución de la tasa de filtración glomerular(10).

Así mismo, dicho procedimiento se apoya de la aparición de histonas, nucleosomas, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, complejos nucleosomas anticuerpo-antinucleares en la membrana basal glomerular (17), de lo cual cabe resaltar, otro mecanismo implicado como la actividad exagerada de los linfocitos b que implican una proteína llamada Lynn que se encuentra alterada y es la que normalmente regula la actividad de los linfocitos B (14).

Por otra parte, en cuanto a los criterios diagnósticos del Lupus Eritematoso Sistémico, este se compone de 17 criterios en total en donde 11 son criterios clínicos y 6 son criterios inmunológicos, de estos deben cumplirse al menos 4 o más: 1 clínico y otro inmunológico; o en su defecto la confirmación por medio de la biopsia en caso de nefritis lúpica con anticuerpos positivos. Es de vital importancia para el diagnóstico, la terapéutica y pronóstico, la realización de este último procedimiento puesto que, si nos vamos a las cifras estadísticas del 30 al 70% de la población, la nefritis lúpica suele estar presente y a la vez suele ser una de las complicaciones más severas y de mal pronóstico en el curso de la enfermedad de Lupus (18). De la misma manera nos ayuda a diferenciar las manifestaciones atípicas de la nefritis lúpica como por ejemplo lo es la nefropatía lúpica silente (NLS). Esta es una forma rara de presentación de la nefropatía lúpica (NL) o podría tratarse de una entidad poco diagnosticada en donde biopsia renal es el único medio diagnóstico (19), el cual, por ser un método invasivo, no está indicada en pacientes asintomáticos, por esta razón es difícil determinar su prevalencia (20).

Otro aspecto, ya antes mencionado, que se debería tener en cuenta al momento de identificar un posible caso de nefritis lúpica es la edad, este factor en personas menores de 20 años suele manifestarse en sus presentaciones iniciales con una erupción malar en alas de mariposa o afectación renal, en donde, claramente el segundo signo es de suma importancia en el tratamiento y pronóstico del diagnóstico puesto que nos orienta dentro de la situación actual del paciente y el curso de su evolución(21)(25). A pesar de la numerosa literatura que intenta demostrar la importancia de la biopsia para un correcto tratamiento (22) (23), hace que varios expertos, publiquen nuevas clasificaciones, pero no se tiene en cuenta que el LES sigue un paradigma que genera cada día más diferentes expresiones a nivel inmunológico, por lo tanto, lo hace cambiante y genera procesos evolutivos más progresivos a enfermedades crónicas. Es por esto que es importante tener en cuenta que frente a la presencia de sedimento urinario (presencia de cilindros celulares, hemáticos o granulares), proteinuria persistente o deterioro marcado/progresivo de la función renal, podríamos estar frente a un posible caso (18) (24).

La afectación renal del LES es de gran variabilidad histológica, ya que en LES podemos encontrar todas las formas de glomerulonefritis, la manera en que se distribuyen las lesiones es variable de glomérulo a glomérulo dentro de los resultados de la misma biopsia incluso puede encontrarse varias formas dentro de la misma estructura glomerular. Existe gran afectación tubulointersticial y vascular. Pueden estar simultáneamente lesiones agudas inflamatorias y lesiones crónicas cicatriciales (27). Lo que hace que al momento de interpretar el pre sea muy complejo (28).

Frente a esta clasificación se propuso y a modo general la realización de biopsias renales con microscopía de luz, inmunofluorescencia y electrónica y a su vez complementar dichas pruebas diagnósticas con IA (índice de actividad) e IC (índice de cronicidad) (6) (29). Adicionalmente, estudios se han realizado y se ha demostrado la importancia de indagar en hábitos y cuestionar por datos aparentemente relevantes, resultados obtenidos como: la prevalencia de NL en hombres y duración de la enfermedad por más de 10 años (LES) aumentan la asociación o la probabilidad de la NL, mientras que otros factores pueden actuar con un rol protector como, por ejemplo, nunca haber consumido cigarrillo (30).

Una vez se realiza la biopsia y se hace la clasificación de nefritis lúpica, el siguiente paso es identificar cuál es el mejor tratamiento para el paciente.

En Europa la utilidad de azatioprina en la nefritis lúpica tras alcanzar remisiones con ciclofosfamida ha sido puesta en evidencia por diversos grupos. Así, resultados preliminares de estudios controlados sugieren beneficios comparables entre azatioprina y ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento (31).

La determinación del tratamiento ha de ser complejo debido a la diferentes manifestaciones clínicas e histopatológicas de cada paciente y la aparición de nuevos inmunosupresores, porque como todos pueden responder a estos de manera positiva otros lo hacen de manera negativa un ejemplo de estos aumentando la proteinuria (32). Inicialmente diversos ensayos realizados demostraron que la ciclofosfomida administrado por bien oral o vía intravenosa era una terapia a la cual los pacientes con nefropatía lúpica grave respondían muy bien ya que esta ayuda a preservar la función renal y evita la progresión de esta a una falla renal crónica a diferencia de la monoterapia con glucocorticoide que no mejora la supervivencia de los pacientes, aunque aún no se ha logrado determinar cuál vía termina siendo la más eficaz, pero según un estudio por los NIH realizados a una cohorte de 27 pacientes determinaron que la administración por vía intravenosa es menos toxica (7).

Actualmente se maneja un esquema de inducción de aproximadamente 3-6 meses de forma intensiva y luego seguir en fase de mantenimiento durante al menos 2-3 años. Se recomienda iniciar la inducción con corticoides a dosis inmunosupresoras (0,5-1 mg/kg/día) con prednisona o pulsos endovenosos por tres días consecutivos. Luego asociarse con un medicamento inmunosupresor, dentro de los cuales se tienen como opciones, la ciclofosfamida (teniendo disponible dos regímenes, el del NIH y el régimen de dosis baja). Sin embargo, también se destaca la participación del Mofetil micofenolato como inductor. Por otra parte en cuanto a la fase de mantenimiento sólo se encuentran en efectividad por evidencia: Mofetil micofenolato o azatioprina(18)(5), lo cual se puede decir que MMF es un fármaco útil en la nefritis lúpica recidivante y es capaz de inducir remisión en la mayoría de los pacientes al menos a corto plazo(33), lo que la hace efectiva, ya que realizando estudios con pacientes que no responden bien al tratamiento con ciclofosfamida, la participación de este más la prednisolona permite observar la disminución de la proteinuria y mejoría de los parámetros inmunológicos permaneciendo estable la creatinina plasmática en todos los paciente(34).

Uno de los posibles tratamientos a futuro que se han venido planteando frente a la situación es el Bruton de Tirosina Quinasa (BTK), de los Linfocitos B, la polarización de los macrófagos y la señalización del receptor Fc, como también el uso de los valores de la transferrina y ceruloplasmina en orina para diferenciar a los pacientes que tienen compromiso renal con aquellos que no (35).

El principal objetivo del tratamiento en los afectados por nefritis lúpica es suprimir la inflamación y preservar la estructura y función renales para evitar la evolución a insuficiencia renal, tratando siempre de minimizar los efectos secundarios. En una primera fase llamada de inducción, ya mencionada, se pretende la remisión precoz del daño renal y la prevención de la cronicidad, y después en la fase de mantenimiento se evita el desarrollo de nuevas lesiones renales (36). Del mismo modo para lograr estos objetivos trazados con los pacientes es importante que el paciente logre una adherencia al tratamiento y junto con él, se pueda lograr un abordaje interdisciplinario y completo que brinde apoyo y soporte durante el proceso de evolución de la enfermedad (37). Como bien se ha comentado el LES es una enfermedad autoinmune, multisistémica, caracterizada por la formación crónica de complejos inmunes de actividad cíclica(38), que conlleva a un compromiso renal demasiado prolongado o de mal pronóstico, de tal manera que al momento de la comparación entre adultos(39) y la edad pediátrica, este último presenta un elevado índice de mayor gravedad(38), debido a que se utilizan corticoides más drogas inmunosupresoras, con importantes efectos adversos, lo cual hace que entre ellos exista la predisposición a las infecciones que ponen en riesgo la vida del niño(40). Según fuentes bibliográficas, confirman la mejoría de los últimos 20 años (38), sin embargo, para muchos este caso es un dilema un poco difícil de resolver, debido a todas sus manifestaciones, pero lo más importante a la alta morbimortalidad y los tratamientos utilizados de manera empírica, por el desconocimiento de la etiología y comportamiento de dicha enfermedad como lo es la nefritis lúpica (38).

La afectación renal que es desencadenada por el LES es considerada uno de los factores que contribuye directamente a la morbimortalidad de la nefritis lúpica (41), lo cual permite observar que durante el curso de la enfermedad, está dada por diferentes patrones de clasificación e incluso diferentes criterios histopatológicos y terapéuticos utilizados en la actividad clínica (41). Asimismo, es de vital importancia relacionar no solo el LES con todas sus complicaciones a nivel renal solamente, sino también destacar que hoy en día se vive con un gran impacto en otras enfermedades de base, relacionadas con nefritis lúpica como, por ejemplo, el riesgo cardiovascular e hipotiroidismo. Al

pasar del tiempo el LES, permite desarrollar acompañado de la nefritis lúpica, un riesgo cardiovascular que debe ser prevenido, debido a que el papel fundamental realizado por dicha enfermedad hace que el sistema inmune actué como actuante de la aterosclerosis y así mayor predisposición a generar riesgo cardiovascular (42).

De igual manera frente al hipotiroidismo lo cual permite reconocer casos de población sana con alteraciones tiroideas, se observa que la prevalencia de dicha alteración mencionada anteriormente en pacientes con LES es del 4-11% (1,2,4), mientras que en la población general es menor del 1% (43), aunque la conexión entre ambas actividades frente a la actividad y severidad, suele parecer ausente o en algunas ocasiones las manifestaciones clínicas y analíticas del hipotiroidismo severo pueden simular un brote lúpico (43), teniendo una alta correlación clínica con este.

Actualmente, no solo características como la presentación de la enfermedad y sus manifestaciones permiten la progresión de la nefritis lúpica, ya que como impacto social en la salud es de vital ayuda conocer factores de riesgo en personas con dicha enfermedad siendo estas las características sociodemográficas que permiten el manejo de esta misma. Es ahí cuando se realizan estudios relacionados frente a su progresión en la enfermedad teniendo en cuenta un nivel socioeconómico, lo cual dependiendo de este hace a la población un poco más vulnerable a la aparición de la enfermedad (44). Así mismo se realizan a su vez, otros estudios epidemiológicos en pacientes con nefritis lúpica, que han sido publicados y tienen en cuenta otros factores de riesgo relevantes que son predictores a la progresión de la enfermedad (45), incluyendo la edad, sexo, raza, polimorfismos genéticos, anticuerpos anti-DNA, los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticuerpos anti C1q, la clase histopatológica, los índices de actividad (IA) y cronicidad (IC), la atrofia tubular, la trombosis capilar, la transformación histopatológica, los niveles elevados de creatinina, el síndrome nefrótico (45), lo cual después de conocer todos estos, se observa la poca remisión que existe en estos pacientes para que sean tratados adecuadamente y así tener falta de adherencia a un tratamiento eficaz, lo cual hace que la predisposición que se genera en el LES, se observen diferentes componentes que conllevan a una insuficiencia renal crónica, los cuales incluyen en ellos la HTA, presencia de fibrosis intersticial, sexo masculino, hematocrito >26%, índice de cronicidad >3 y un índice de actividad >7 siendo estos los más relevantes (46). La HTA, ha sido valorada en algunos estudios de pacientes que cursan con nefritis lúpica, pero de acuerdo con su baja tasa de relación con esta, se observa que ha tenido buen manejo de prevención en su enfermedad de base (38). De

igual manera, aunque el embarazo no se clasifica como un factor de riesgo en la sociedad, está relacionada fuertemente con el LES, afectando a mujeres en edad fértil (47), aunque en temas de fertilidad no está asociada en un 100% con la enfermedad, ya que lo que permite generar un mal pronóstico es el tratamiento realizado, especialmente con ciclofosfamida, generando fallo ovárico en la mujer (47). Por ello, la presencia de insuficiencia renal moderada a severa en la concepción aumenta el riesgo de desarrollar HTA severa y con ella un deterioro en la función renal (47).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberto L, Rodríguez C, Danay ID, Ramírez N. Características clínico patológicas de la nefritis lúpica Clinical pathological characteristics of the lupus nephritis. 2019;23(1).
2. González-Sánchez DA, Álvarez CM, Vásquez G, Gómez-Puerta JA. Role of TWEAK/Fn14 signalling pathway in lupus nephritis and other clinical settings. *Nefrol (English Ed [Internet]*. 2017 Mar;37(2):118–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.006>
3. Gladys Gaviria-García, Gustavo Aroca-Martínez, Gloria Lastre-Amell CS-L. Interdisciplinary care for adequate adherence to treatment in patients with lupus nephritis. *Rev Duazary [Internet]*. 2016;13:10. Available from: <file:///C:/Users/ANDREA/Downloads/Dialnet-AtencionInterdisciplinarParaUnaAdecuadaAdherenciaA-5342640.pdf>
4. Mart GA, Gonz HJ, María D. Vélez-Verbel. Nefritis lúpica. (11):24. Available from: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2019/10/NEFRITIS-LUPICA.pdf>
5. De R. Nefritis lúpica y tratamiento. Revisión de la literatura. *Salut Sci Spiritus*. 2016;2(2):37–43.

6. Peñaranda LFP. Nefropatía lúpica. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 2014;104–17. Available from: [file:///C:/Users/ANDREA/Downloads/182-Texto completo del artículo \(word\)-281-1-10-20141206.pdf](file:///C:/Users/ANDREA/Downloads/182-Texto%20completo%20del%20artículo%20(word)-281-1-10-20141206.pdf)
7. Silva Fernández L, Sánchez JLA, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. Reumatol Clin [Internet]. 2008;4(4):140–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)71823-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1699-258X(08)71823-0)
8. Frutos MA, Martín Gómez A, De Ramón E, Camps MT, Valera A, García I, et al. Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: Veinte años reduciendo dosis. Nefrología. 2007;27(1):12–22.
9. Ángel M, Rosano R. Artículo de Revisión Nefropatía Lúpica. :15–21.
10. Rivera F, Romera A, Anaya S, Lm G, Vozmediano C. Nefropatía Lúpica. 2017;
11. González-Sánchez DA, Álvarez CM, Vásquez G, Gómez-Puerta JA. Papel de la vía de señalización del TWEAK/Fn14 en la nefritis lúpica y otros escenarios clínicos. Nefrología [Internet]. 2017;37(2):118–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.020>
12. Martín-Gómez MA, Rivera Hernández F, Frutos Sanz MÁ, Trujillo-Martín MM. Hot topics in lupus nephropathy: Responses from a new 2015 Spanish guideline. Nefrología [Internet]. 2016;36(4):333–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.013>
13. Pinto A, Clínico A, La EDE, Lúpica N, Pediatría EN, Ediatría ENP, et al. Aspectos Clínico Epidemiológicos De La Nefritis Lúpica En Pediatría. Estudio De 12 Años. Arch Venez Pueric Pediatr [Internet]. 2014;77(2):60–4. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3679/367937051002.pdf>

14. Frutos MÁ, Praga M, Quereda C, Rivera F, Segarra A. Nefritis lúpica: En busca de un futuro mejor. *Nefrologia*. 2012;32(2):136–8.
15. Moreira T, Rodrigues dos Santos L, Vasconcelos G, Silva Cruz M, Da Cruz M, Palma N, et al. Membranous Lupus Nephritis : a case report Nefritis Lúpica membranosa : reporte de un caso. 2019;17(2):15. Available from: http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2019/volumen17_1/articulo_05_marzo_2019.pdf
16. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Jiménez-Alonso J, Pallarés L, Robles A. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica: El camino del consenso. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3):155–6.
17. Dra C, Hernández EB, Clemente AL, Díaz GB, Pérez PP, Díaz CG, et al. Nefropatía lúpica. :19.
18. Pacheco-Ayos C, Corrales-Santander HR, Padilla-Santos H, Díaz-Romero M, Moscote-Salazar L, Manotas-Molina L. Nefritis Lúpica: Nuevas Propuestas Diagnósticas y Controversias para el Desarrollo de Nuevas Terapias. 2018;14:11. Available from: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/nefritis-luacutepica-nuevas-propuestas-diagnoacutesticas-ycontroversias-para-el-desarrollo-de-nuevas-terapias.pdf>
19. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* [Internet]. 2012;32(SUPPL. 1):1–45. Available from:

<https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699512000647>

20. Díaz Encarnación MM, Ballarín Castan J. Nefropatía lúpica silente. Semin la Fund Española Reumatol [Internet]. 2012 Jan;13(1):3–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1577356611000984>
21. Ma. Espinosa López D, Florín Yrabién J, Del Carmen Benítez García M, Alvarez Arias CZ, Lirola Estrada E. Correlación clínico-histológica de la nefritis lúpica. Rev Cubana Pediatr. 2000;72(2):112–9.
22. Actual E, Mellitus DED, En T. Unidad académica de ciencias químicas y de la salud carrera de ciencias médicas. 2018;21. Available from: [http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/14183/1/E-4816_SAN MARTIN LARREA LADY DIANA.pdf](http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/14183/1/E-4816_SAN_MARTIN_LARREA_LADY_DIANA.pdf)
23. Vázquez Martul E. Nefropatía lúpica (NL): Valor de la biopsia. Nefrologia. 2005;25(6):608–11.
24. Repeated THE, In B, With P, Nephritis L. EL ROL DE LA BIOPSIA REPETIDA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA Subils, Gisella; Alba, Paula; Gobbi, Carla; Astesana, Pablo; Babini, Alejandra; Albiero, Eduardo. 2014;2(4):165–70.
25. Ministerio de Salud y Protección Social, Fedesalud. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica y Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica Componente de un modelo de salud renal [Internet]. 2007. 1–372 p. Available from: www.minproteccci?nsocial.gov.co
26. Gonzalez T, Vargas CA, Yepez R. Autoinmunidad Pediátrica. 2018;40(1):5498.
27. Kaminsky R de, Alger J, Zúniga C, Fonte L. lupus eritematoso sistémico y el embarazo revision de la literatura pag 209-212. Rev Med Hondur [Internet]. 2006;72. Available from: <http://ns.bvs.hn/RMH/pdf/2006/pdf/Vol74-4-2006.pdf#page=49>

28. Horta-Baas G, Camargo-Coronel A, Miranda-Hernández DG, González-Parra LG, Romero-Figueroa M del S, Pérez-Cristóbal M. Trasplante renal en lupus eritematoso sistémico: comparación de la supervivencia del injerto con otras causas de enfermedad renal terminal. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2019 May;15(3):140–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.006>
29. Delgado N. Nefritis lúpica. *Med infant*. 2000;7(4):272–8.
30. Aguirre V, Alvo M, Ardiles L, Carpio JD, Foster C, Goecke A, et al. Recomendaciones sobre el manejo del compromiso renal del lupus eritematoso sistémico: Documento de Consenso de las Sociedades Chilenas de Nefrología y Reumatología. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 Dec;143(12):1569–78. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015001200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
31. Expositivos IY, Nefritis AA, En L, Colombiana P, Díaz-coronado JC, Rojasvillarraga A, et al. *Lupus Y Autoinmunidad Hematológica*. 2018;40(1):96–8.
32. de Frutos MA. Nefritis lúpica: tratamientos para hoy y mañana. *Nefrología*. 2001;21(6):522–3.
33. Casado Picón R, Lumbreras Fernández J, Muley Alonso R, Vara Martín J. Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica. *An Pediatría* [Internet]. 2010 May;72(5):317–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403310001128>
34. Álvarez L, Rivera F, Gil C. Micofenolato mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología* [Internet]. 2002;XXII:24–32. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E190/P1-E190-S132-A1026.pdf>

35. Suría González S, Checa MD. Micofenolato mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes con fracaso, intolerancia o recidivas tras tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. *Nefrología*. 2007;27(4):459–65.
36. Urrego T, Ortiz-Reyes B, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, Vásquez G, et al. Utility of urinary transferrin and ceruloplasmin in patients with systemic lupus erythematosus for differentiating patients with lupus nephritis. *Reumatol Clínica (English Ed [Internet]*. 2020 Jan;16(1):17–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S217357431930067X>
37. Dr. Yoandri Bandera Ramos DPYGM y DYCA, Acuña. *Medisan* 2017; 21(8): 1046–51.
38. Gaviria Garcia GG, Sierra Llamas C, Aroca Martínez G, Lastre Amell G. Valorar el seguimiento y cumplimiento integral de adherencia al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Investig en Enfermería Imagen y Desarro [Internet]*. 2018 Apr 23;20(1). Available from: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/imagenydesarrollo/article/view/14197>
39. Frutos M, Martín-Gómez A, Toledo Rojas R. Nefritis lúpica. *Nefrol Clínica*. 2000;VII:272–8.
40. Yoandri Bandera Ramos DPYGM y DYCA. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a nefritis lúpica en una paciente de mediana edad. *2017;21(8):1046–51*.
41. García Meijide J, Cea Pereiro C, Gómez-Reino JJ. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Med Infant*. 2006;XIII(10):58–62.
42. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reumatol*

- Clínica [Internet]. 2014 May;10(3):164–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.08.001>
43. Caravaca-Fontán F, Praga M. Enfermedad cardiovascular en la nefropatía lúpica: un riesgo infraestimado. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2018 Apr;35(2):51–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.02.003>
44. Anaya S, Sánchez MD, Nieta D, Rivera JBF. Nefritis lúpica e hipotiroidismo. *Nefrologia*. 2007;27:87–8.
45. Gaviria-García G, Maidana de Zarza A, Aroca-Martínez G. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud* [Internet]. 2018 Aug 12;16(2):32–7. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282018000200032&lng=es&nrm=iso&tlng=es
46. Alba P. Factores pronósticos en nefritis lúpica. *Rev Arg Reum*. 2014;25(3):6–
47. Marina L, Fonseca S. Factores Predictores de Respuesta a Tratamiento de Nefritis Lúpica en Pacientes Adultos Biopsiados en la Clínica de la Costa de Barranquilla (Atlántico-Colombia) durante el período 2008-2014. 2015;107–17.
48. Gobbi C, Danielsen C, Babini AM, Alba P. Nefritis lúpica y embarazo. 2015;26(4):31–6.
49. M.A.FRUTOS , M.CABELLO, A.VALERA, P, ARANDA, M.GONZALES-MOLINA, J.M.MARTINEZ-GONZALEZ, B.RAMOS, A.RUIZ JLM-GYELDN. Nefritis lupica estudio de caso clinico y evolución de 18 pacientes con insuficiencia renal. *SANITARIA*; 1984.
50. Tom FC, Rivera C, Sistem LE, Infantil HM, Dna A. nefritis lupica. 1980;15–20. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/nefro/v34n2/v34n2a05.pdf>

51. Francisco J, Delgado M. Factores pronósticos y sobrevida en la evolución de la nefritis lúpica . Estudio de 17 años. 2010;4.
52. Noriega S, Acosta de Camargo M, Ortega M, Uviedo C. Manifestaciones bucales en pacientes pediátricos con nefritis lúpica. Kiru [Internet]. 2017 Jun 30;14(1):58–67. Available from: <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/1246/988>
53. Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. Reumatol Clínica [Internet]. 2014 May;10(3):147–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X13002076>
54. Moggi Gerardo, Flavia M, Botinnelli Y. Nefritis Lúpica . Remisiones Y Recaídas . Seguimiento a Lupus Nephritis . Remissions and Relapses . Long-Term Follow. 2014; Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/nefro/v34n2/v34n2a05.pdf>
55. Rivera Moreno FC, Vega Solís MM, Farinango Peñarreta MD, Suarez Pacheco TP. Nefritis pediátrica por lupus. RECIMUNDO [Internet]. 2019 Sep 30;3(3):1254–69. Available from: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/568>
56. Aroca Martínez G, López Eiroa P, Martínez Bayona Á, Domínguez Vargas A, González-Torres HJ, Angel Depine S. Quality of life as a determinant factor treatment response in Lupus Nephritis. Rev Latinoam Hipertens. 2017;12(5).
57. Básica N. NEFROLOGÍA BÁSICA.

58. Anaya JM, Uribe M, Pérez A, Sánchez JF, Pinto LF, Molina JF, et al. Clinical and immunological factors associated with lupus nephritis in patients from northwestern Colombia. *Biomédica*. 2003;23(3):293–300.

