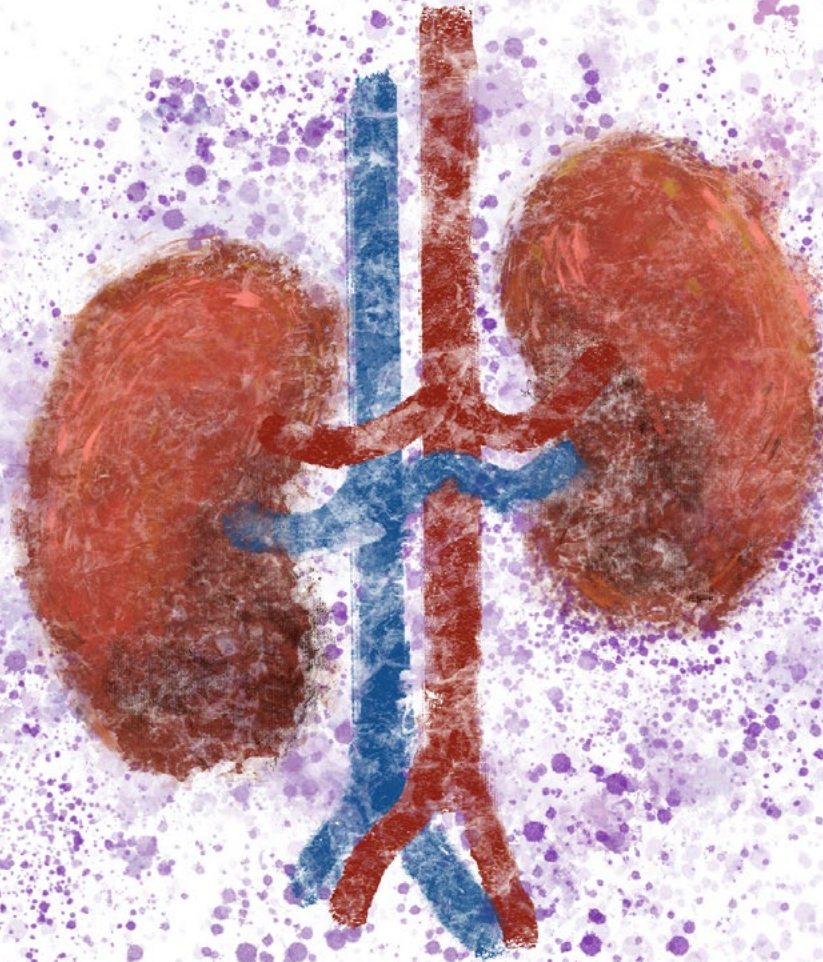


CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes
y la Sociedad Andaluza de Nefrología



Monográfico:
Nefritis Lúpica

Historia de la Nefritis Lúpica
Genética y epigenética de la Nefritis Lúpica
Inmunología en Nefritis Lúpica
Afectación vascular renal en lupus
Tratamiento estándar en la Nefritis Lúpica
Tratamientos Biológicos y Futuras terapias en Nefritis Lúpica
Nefritis Lúpica Refractaria
Nefroprotección y riesgo vascular en Nefritis Lúpica
Biopsia de control y nuevos biomarcadores en Nefritis Lúpica

CASOS
CLÍNICOS

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Monográfico:
Nefritis Lúpica

Edita:



Cuadernos de Autoinmunidad. Monográfico: Nefritis Lúpica

© Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes - AADEA, 2024
Gran Vía de Colón, 21 – 3º, 18001 Granada

Coordinadores:

Adoración Martín Gómez
Norberto Ortego Centeno

Autores:

Enrique de Ramón Garrido, *Medicina Interna Málaga, AADEA.*
Javier Muñoz Vico, *Inmunología Hospital Torrecárdenas, Almería.*
Ana María Márquez Ortiz, *Instituto López Neyra, Granada*
Myriam León Fabregas, *Nefropatología Hospital Regional Universitario de Málaga.*
Elisa Prieto Sánchez, *Nefropatología Hospital Regional Universitario de Málaga.*
Rafaela Ortega, *Reumatología Hospital Reina Sofía Córdoba*
Francisco José García Hernández, *Medicina Interna Hospital Virgen del Rocío, Sevilla*
María Del Mar Castilla Castellano, *Nefrología Hospital Costa del Sol*
M^{ra} Adoración Martín Gómez, *Nefrología Hospital de Poniente*
Luis F. Quintana Porras, *Nefrología Hospital Clinic*
Gerard Espinosa Garriga, *Medicina Interna Hospital Clinic*

ISBN: 978-84-09-58960-9

Maquetación y portada: Miguel Ángel Molina.

Contacto: mamolinagarcia@gmail.com

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.

www.aadea.es | info@aadea.es

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Monográfico:
Nefritis Lúpica

Coordinado por:

**Adoración Martín Gómez
Norberto Ortego Centeno**

Trabajo colaborativo entre:



- 5 Prólogo**
Norberto Ortego Centeno

- 6 Introducción**
Adoración Martín Gómez

REVISIONES NEFRITIS LÚPICA

- 7 Historia de la Nefritis Lúpica**
Enrique de Ramón Garrido
- 25 Genética y epigenética de la Nefritis Lúpica**
Ana María Márquez Ortiz
- 32 Inmunología en Nefritis Lúpica**
Javier Muñoz Vico
- 40 Afectación vascular renal en lupus**
Myriam León Fradejas
Elisa Prieto Sánchez
- 46 Tratamiento estándar en la Nefritis Lúpica**
Adoración Martín Gómez
M^a de Mar Castilla Castellano
- 54 Tratamientos Biológicos y Futuras terapias en Nefritis Lúpica**
Rafaela Ortega Castro
Francisco J. García Hernández
- 61 Nefritis Lúpica Refractaria**
Adoración Martín Gómez
M^a de Mar Castilla Castellano
- 65 Nefroprotección y riesgo vascular en Nefritis Lúpica**
M^a Mar Castilla Castellano
Adoración Martín Gómez
- 74 Biopsia de control y nuevos biomarcadores en Nefritis Lúpica**
Luis F. Quintana
Gerard Espinosa

CASOS CLÍNICOS

- 80 Respuesta completa a belimumab en paciente con nefritis lúpica tipo IV parcialmente resistente**
Callejas Rubio JL, de la Hera J, Peña Ortega M, Ríos Fernández R, García Morales M, Caba-Molina M, Ortego Centeno N.
- 82 Nefritis Lúpica en tratamiento con anticalcineurínicos. Papel de la Re-Biopsia para decisiones terapéuticas**
Adoración Martín-Gómez, Mercedes Caba Molina, César Ramírez Tortosa, Julio García Feito
- 84 Tratamiento con Belimumab por Nefritis Lúpica IV refractaria**
M^a de Mar Castilla Castellano, Teresa Pereda Salguero, Josefa Aguilar García.
- 86 Mujer joven Nefritis Lúpica clase IV y obesidad mórbida**
M^a de Mar Castilla Castellano, Teresa Pereda Salguero, Josefa Aguilar García.
- 88 Nefritis Lúpica con Belimumab y Anticalcineurínicos**
Adoración Martín Gómez, César Ramírez Tortosa, Francisco Rivera Cívico
- 91 Cuando la biterapia no es suficiente**
Laura Rico Fernández de Santaella, Jamil Sawas Abu-Amin.
- 92 Nefropatía Lúpica en tratamiento con Belimumab**
Lara Perea Ortega, Remedios Toledo Rojas, Carlos Romero Gómez, Myriam León Fradejas.
- 94 Lupus y nefritis lúpica juvenil. Actividad recurrente**
M^a Victoria Romero Rodríguez, G. Olalla-La Torre Peregrin, M^a Dolores Manjón
- 96 Recaída de nefritis lúpica en paciente bajo tratamiento de mantenimiento con azatioprina**
Remedios Toledo Rojas, Miryam León Fradejas, Lara Perea, Pilar Hidalgo, Iván Pérez de Pedro.
- 97 Nefritis Lúpica refractaria en tratamiento secuencial con Rituximab-Belimumab**
Alba Temprado Collado, Manuel López Mendoza, Rocío Cabrera Pérez
- 99 Uso de Belimumab en paciente con expresión clínica extrarrenal severa al debut en paciente con Nefritis Lúpica**
Alba Temprado Collado, Manuel López Mendoza, Rocío Cabrera Pérez
- 100 Recidiva de nefritis lúpica en primer trimestre de gestación**
Callejas Rubio JL, Cruz M, Mañero C, Mercedes Caba Molina García Ceberino P, Ríos Fernández R, García Morales M, de la Hera J, Ortego Centeno N.
- 102 Nefritis Lúpica con triple terapia y deseo gestacional**
Edgardo Arturo Chacón Wainwright, Sandra Masegosa Casanova, Hugo Freddy Guzmán Ames, Lucía González López, Ana María Velasco Romero, Rebeca García Agudo.

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD**Monográfico:
Nefritis Lúpica****PRÓLOGO**

Dentro de las actividades de la AADEA, la edición de Cuadernos de Autoinmunidad es una de las más arraigadas. Comenzamos en febrero de 2008 y hemos continuado los 15 años siguientes con una publicación de calidad que es una muestra tangible de que la colaboración entre diferentes especialidades, en el campo de las enfermedades autoinmunes, no solo es deseable, sino que es posible.

El monográfico dedicado a la nefritis lúpica (NL) ofrece una visión global del estado de esta temible complicación que puede aparecer hasta en la mitad de los pacientes del lupus eritematoso sistémico (LES). Comienza el número con una descripción muy interesante sobre la evolución histórica de los conocimientos sobre la entidad, a cargo de Enrique de Ramón Garrido, continúa con una revisión sobre los conocimientos actuales en el campo de la genética y epigenética, a cargo de Ana María Márquez Ortiz y de los aspectos inmunológicos por parte de Javier Muños Vico. Las doctoras Myriam León Fradejas y Elisa Prieto Sánchez, a continuación, revisan un aspecto en muchas ocasiones olvidado, como es la afectación vascular en el LES. Al tratamiento específico de la NL se le dedican dos capítulos, el primero centrado en los tratamientos clásicos, a cargo de Adoración Martín Gómez y María del Mar Castilla Castellano, y el segundo en las terapias novedosas, tanto las que ya están a disposición de los clínicos, como las que aparecerán en el próximo futuro, a cargo de Francisco José García Hernández y Rafaela Ortega Castro. Se completan los aspectos terapéuticos con un capítulo dedicado a los aspectos de nefroprotección y riesgo vascular en nefritis lúpica, y otro sobre nefritis refractarias, por parte de Adoración Martín Gómez y María del Mar Castilla Castellano. Por último, Luis Fernando Quintana Porras y Gerard Espinosa Garriga, profundizan en otro tema de actualidad, y controvertido, como es el papel de la rebiopsia en el manejo de estos pacientes y los nuevos biomarcadores en NL.

En una segunda parte se contemplan, de una forma práctica, diferentes situaciones clínicas mediante la exposición de un total de 13 casos clínicos ilustrativos, atendidos en diferentes hospitales.

El conjunto, como comentaba inicialmente, constituye una visión actual de la NL abordada desde las diferentes especialidades médicas relacionadas con esta patología, desde la investigación básica a la práctica clínica, pasando por los hallazgos histológicos.

Desde AADEA esperamos que el número especial de Cuadernos de Autoinmunidad sea de vuestro agrado.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Adoración Martín Gómez

Servicio de Nefrología.
Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

INTRODUCCIÓN

La historia del conocimiento médico sobre el lupus eritematoso sistémico (LES) puede remontarse al antiguo Egipto y la Roma y Grecia clásicas. Aunque se ha descrito el caso de la momia de una niña inca de 14 años que pudo haber padecido lupus con afectación renal, fue a comienzos del siglo XX cuando se publica la primera fuente fiable como caso de afectación renal en el LES.

La nefritis lúpica (NL) se presenta en hasta la mitad de las pacientes con LES, y, aunque en los tiempos actuales cada vez se diagnostica más precozmente, y esto hace que la presentación clínica sea más benigna que antaño (*Shabaka K Clin Kidney J 2021*), sigue constituyendo la afectación visceral más grave que ocurre en esta enfermedad, por lo que su aparición determina el pronóstico de la misma.

La fisiopatogenia del LES y, en concreto de la NL, es complicada y multifactorial, actuando factores genéticos y ambientales que, unidos, son el gatillo de una red entrelazada de exaltación inmune que se intentará desenrascar en los siguientes capítulos.

Para su diagnóstico, la primera biopsia renal es esencial y ha de tenerse en cuenta, además de la clase e índices de actividad y cronicidad, otras lesiones como las vasculares que pueden influir en la decisión terapéutica. La re-biopsia en NL es una herramienta diagnóstica que cada vez cobra más importancia para las decisiones terapéuticas (*Malvar A, Lupus 2023, 32: 1394-1401*). Al ser una técnica invasiva que no carece de complicaciones aunque sean infrecuentes, se están investigando nuevos biomarcadores que pudieran sustituir la repetición de las biopsias renales.

La importancia del tratamiento de la NL radica en el uso de terapias inmunosupresoras intensivas que obligan a monitorizar de forma cercana sus reacciones adversas. La refractariedad parcial o total a dichas terapias se produce hasta en un 30-40% de los casos y la recidiva en un 20-40%. Esto supone progresión a enfermedad renal crónica (ERC) en un 22-44% de las nefritis y a estadios avanzados de enfermedad renal (ERCA) en un 10-20% en 10-20 años desde la aparición del primer episodio (*Tektonidou MG, Arthritis Rheum 2016;68:1432-61*).

Estas cifras provienen de estudios de pacientes tratados fundamentalmente con inmunosupresores clásicos. En los últimos años se han diseñado y probado nuevos fármacos que aportan grandes esperanzas para la mejora de los números arriba expuestos. Ambos, clásicos y nuevos, tienen lugar en el manejo de la NL, y se expondrán a lo largo de esta edición especial.

La ERC per sé constituye la variable principal que más peso posee cuando hablamos de resultados en NL. La ERC y el riesgo vascular son un binomio que, en última instancia, se funden en un mismo concepto. Una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en las pacientes con LES es la cardiovascular, y la mayoría de los pacientes con ERC fallecen de enfermedad cardiovascular, antes y una vez que están en tratamiento renal sustitutivo. Cuando la presencia de ERC es irreversible en el LES, existen otro tipo de terapias no inmunosupresoras que contribuyen a entretener la evolución a ERCA. Estos fármacos son, a la vez, nefro y cardioprotectores.

Con esta edición especial dedicada a la NL se pretende repasar la evolución de la NL desde sus inicios y abordar cada uno de los temas abiertos y a la vez aspectos novedosos que nos puedan aportar luz en el manejo de esta enfermedad.

Quisiera agradecer la contribución altruista de todos los autores de esta edición y la colaboración de la industria y sociedades científicas para su difusión. Así mismo, agradecer a mis mentores, los Dres. Miguel Ángel Frutos Sanz y Enrique de Ramón Garrido, su enseñanza en esta enfermedad.

REVISIÓN Nº 1



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA)

“The very term biography implies a coherent identity and a narrative, a discernible movement through time”¹⁹

HISTORIA DE LA NEFRITIS LÚPICA

INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es una manifestación grave del lupus eritematoso sistémico (LES) cuyo conocimiento es relativamente reciente. Se ha descrito que la tercera parte de los pacientes con LES presentan NL al comienzo de su enfermedad y que hasta el 50%–60% desarrollan esta complicación en el transcurso de los primeros 10 años^{2,3}. La incidencia global de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) en la NL por millón de habitantes en USA se mantuvo estable entre 1995 y 2009, con ligero descenso hasta el 2014⁴. Por otra parte, en una revisión sistemática se observó que el riesgo de ERCA en la NL, a los 10 y 15 años de su evolución, también declinaba en los 1970s y 1980s, se aplanó entre 1993 y 1997, y tuvo un notable incremento a finales de la primera década de los 2000s⁵. Además, se ha observado que el LES supone mayor tasa de mortalidad en mujeres jóvenes⁶ y que la NL es un importante factor de riesgo de mortalidad^{7,8,9,10,11,12}.

Para una adecuada comprensión de estos y otros aspectos importantes de la NL, debe verse como trascendental el conocimiento de la historia del LES, desde que se menciona por primera vez en los documentos escritos como una enfermedad de la piel, pero especialmente en relación con los acontecimientos sucedidos en los últimos dos siglos, durante los cuales se han ido aclarando gran parte de sus características clínicas y fisiopatológicas, en especial las manifestaciones renales, que son el interés de este artículo^{12,13,14,15}.

EL LUPUS COMO ENFERMEDAD CUTÁNEA

El término “lupus” deriva de la palabra latina lobo, que se utilizó por primera vez para denominar un variado grupo de enfermedades ulcerativas de la piel. Parece haberse incluido en el *Corpus Hippocraticum* (siglo cuarto a.n.e.) como “*herpes esthiomenos*”, referido a una lesión erosiva o corrosiva que roe la piel (*esthiomenos*) con extensión reptante (herpes deriva de griego “*herpein*” que significa arrastrarse), como lo hace una serpiente. En realidad, las lesiones se denominaron “úlceras serpiginosas” en los primeros textos griegos de la medicina de Cnidos. De alguna manera, fue la forma en que se extendía la lesión la que determinó su nomenclatura posterior. Dado su parecido a un camino de hormigas, el escritor romano Celsus (25 a.n.e. a 50 e.c.) lo denominó “*formica corrosiva*” “*formica ambulativa*”, términos que pasaron a la medicina árabe como lesiones que se extienden como hormigas, “*namleh*”. Sería esta imaginación inicial en la caracterización de la diseminación de las lesiones cutáneas, la que probablemente dio lugar, durante la edad media^a, a establecer una similitud con los mordiscos de un lobo hambriento, que desgarró la piel cuando ataca a los rebaños en las granjas, lo que corresponde con la aparición de las historias de los “grandes lobos malvados” (un malvado lobo ficticio que aparece en cuentos de hadas o fábulas).

^a Cuando se talaron los bosques para convertirlos en terrenos de pastoreo.

“Noli me tangere”. Capitel románico del Monasterio de Santa María la Real (Aguilar de Campoo), siglo XII



El empleo del término “lupus” para el “*herpes esthiomenos*” se ha atribuido al cirujano *Rogerious dei Frugardi* (1140 –1195), de Salerno, aunque el lupus ya se había mencionado con anterioridad, en el siglo X, para referirse a la curación milagrosa de la lesión cutánea de Heraclius, obispo de Lieja (971 e.c.), por la intercesión de San Martin de Tours (e.c. 397), que se le apareció en un sueño y milagrosamente salvó al obispo que “*estaba a punto de morir por una enfermedad llamada lupus*”. De hecho, el término lupus aparece en escritos anteriores del médico bizantino Paul de Aegina (625 – 690), en su discusión general de las erisipelas, donde menciona el “*herpes esthiomenos o lupus*”. La falta de respuesta de las lesiones cutáneas al tratamiento y su empeoramiento con la aplicación de los bálsamos y aceites corrosivos, supuso la denominación adicional de “*noli me tangere*”, versión latina del “no me toques” de la Biblia (Juan 20:17).

En cualquier caso, solo fue en el siglo XIX (Hutchinson, 1888) cuando la clásica lesión en “*alas de mariposa*” de von Hebra se definió como tal, primando sobre el término “*alas de murciélago*” que se había usado anteriormente. Es a partir de entonces, cuando la medicina pasó de ser una disciplina predominantemente descriptiva y empírica, a ser científica, el tiempo en que empezó a aclararse la naturaleza del LES. La publicación de atlas con ilustraciones coloreadas¹⁶, permitió el estudio comparativo de las lesiones cutáneas, a lo que pudo añadirse la información obtenida con las técnicas de biopsia cutánea. De esta forma, se caracterizaron en 1828 las lesiones cutáneas específicas del LES como una erupción caliente, rojiza, de extensión centrífuga (*érythème centrifuge*), por el dermatólogo de adopción francesa Laurent T. Biett (1781–1840), a la que denominó “*lupus érythémateux*” (lupus eritematoso) en 1851 su pupilo, Pierre Alphée Cazenave (1795–1877).

En la edición de su libro de texto de 1856, Cazenave escribió sobre el lupus eritematoso y mencionó la posible aparición de fiebre e incluso dolor, aunque la presentación fue enteramente dermatológica; también fue el primero en comentar la alopecia como síntoma. Es destacable, en relación con la nefrología, la publicación en 1826-1827, en París, por el dermatólogo francés Pierre Rayer (1793–1867), un contemporáneo de Biett y Cazenave, de un atlas sobre enfermedades de la piel. En ese libro, publicado dos años antes de la comunicación de Biett, Rayer clasifica el lupus como una lesión tubercular. Una década después, el mismo Rayer publicó su tratado clásico, por el que es conocido entre los nefrólogos, sobre enfermedades de los riñones, en el que menciona una publicación del dermatólogo francés Charles Lorry (1726 – 1783), relativa a la asociación de lesiones cutáneas vesiculares pruriginosas con nefritis, pero comenta que, en su experiencia personal en dermatología y enfermedades renales, nunca había observado esta relación.



Bajorrelieve con el Lobo Feroz, Caperucita Roja y la casa de la abuela de Caperucita Roja en el Palacio Jacques-Cœur, (Bourges, Francia, siglo xv).

El verdadero cambio en la historia del lupus se produjo en Londres, a comienzos del siglo XIX, cuando Robert Willan y su estudiante Bateman publicaron el primer atlas de enfermedades de la piel (1786–1817), con la primera representación de un paciente con lupus. *Delineations of cutaneous diseases*. Thomas Bateman, London (1918)¹⁴



EL LUPUS COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

El lupus eritematoso siguió siendo considerado como una enfermedad de la piel hasta 1872, cuando el dermatólogo austríaco Ferdinand von Hebra (1816 – 1880) y su yerno Moritz Kaposi (1837–1902), comunicaron, en 1866 y 1871, algunas de las manifestaciones sistémicas del lupus, tales como artralgias, fiebre, pérdida de peso, anemia, amenorrea, linfadenopatía e inflamación pulmonar; no se describieron lesiones renales en ninguno de los 22 pacientes comunicados en esa ocasión. Fue este hallazgo el que llevó a Kaposi a clasificar al lupus eritematoso como, limitado a la piel o “*lupus discoide*”, con la denominación de discreto y agregado, en contraposición al asociado a diferentes manifestaciones sistémicas o “*lupus disseminatus*”, cuyas lesiones

cutáneas no se limitaban a la cabeza. Para evitar la confusión por el adjetivo “diseminado”, que se refería a la extensión de las lesiones cutáneas, en 1904, se propuso el término “sistémico” para los pacientes con manifestaciones viscerales, por parte del dermatólogo alemán Josef Jadassohn (1863–1936), lo que solo se consolidó en la década de los sesenta del siglo siguiente, de forma que, Brunsting en 1952 en Rochester, Minnesota, introdujo el término de lupus eritematoso diseminado (sistémico), y Harvey y colaboradores, en 1954 en Baltimore, finalmente popularizaron el actual de LES^{13,17}.

En el proceso de inclusión histórica de las manifestaciones sistémicas del LES, merece destacarse la patología cardíaca, con las lesiones valvulares no bacterianas y las lesiones verrucosas endocárdicas murales atípicas, descritas en 1924, en cuatro pacientes, uno de ellos una niña de 10 años, por el clínico Emmanuel Libman (1872–1946) y el patólogo Benjamin Sacks (1896–1971), del Mount Sinai Hospital en New York, lo que se denominó con el epónimo de “endocarditis de Libman-Sacks”¹⁸. Los cuatro casos presentaban manifestaciones clínicas de LES, dos de ellos un “eritema en ala de mariposa” y tres tenían nefritis. Un internista y un patólogo habían establecido finalmente en 1940 que esta forma de endocarditis es una manifestación del LES, con independencia de la presencia de lesiones cutáneas¹⁹. Es sobre todo en este contexto en el que posteriormente llamaron la atención las lesiones renales.

La primera ocasión en que se identificó una lesión que permitía agrupar, de alguna forma, la gran variedad de manifestación de los pacientes con LES, llegó de manos de la anatomía patológica, en 1941, con la descripción de una degeneración mucoide del tejido colágeno de los órganos afectados, que se denominó “necrosis fibrinoide”, por parte del patólogo del *Mount Sinai Hospital*, Paul Klemperer (1887–1964) y sus colegas en New York²⁰. Es interesante constatar que todavía hoy existen dudas sobre la naturaleza de este tipo de lesión patológica^{21,22}, que puede verse en ocasiones en la NL^{23,24}. En su publicación original de 1935²⁵, con el título de “una enfermedad difusa de la circulación periférica (habitualmente asociada con lupus eritematoso y endocarditis)”, los autores describieron las lesiones viscerales postmortem de 23 pacientes. Todos ellos presentaban proteinuria y/o sedimento anormal, y 18 mostraban alteraciones glomerulares. En su trabajo mencionan que se observaban lesiones similares en casos que no eran LES. Con posterioridad, las denominaron en conjunto como “Enfermedades del Colágeno”, que además del LES, incluían la artritis reumatoide, la esclerodermia, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren y la poliarteritis^{26,27}.

EL LUPUS COMO ENFERMEDAD DEL RIÑÓN

A continuación, el estudio del LES se dirigió a identificar lo que se denominó como forma “activa” del lupus diseminado, asociada a muy mal pronóstico y mortalidad en semanas o los siguientes 5 años después de su comienzo. Inicialmente, fue en los estudios post mortem de los pacientes en los que se identificaron las lesiones renales del lupus²⁸. Los cuatro casos de endocarditis verrucosa indeterminada, descritos por Libman y Sacks, tenían alteraciones renales, pero no llamaron la atención, probablemente porque resaltaron sobre todo las alteraciones cardíacas¹⁹. Fue George Baehr (1887–1978), en el *Mount Sinai Hospital*, en el estudio de los casos de enfermedad de Libman-Sacks, quién se había interesado por las lesiones glomerulares de la endocarditis, el que observó y popularizó la NL²⁹. Sobre la base de la definición del concepto de “*necrosis fibrinoide*”, las lesiones en “asa de alambre”³⁰ en el riñón se describieron como patognomónicas del LES, pudiendo ser observadas en el 20-60% de los casos de LES autopsiados³⁰. Por su parte, William Osler se ha considerado como responsable de algunos avances en el conocimiento de las lesiones renales del LES (1895), pero esto es cuestionable: aunque planteó que enfermedades de la piel podían tener manifestaciones viscerales, incluso sin alteraciones cutáneas, en realidad su obra no incluye discusiones claras sobre el LES, ni sobre la NL como responsable de lesión renal^{14,31,32}; no obstante, es posible que dos de sus pacientes citados en sus publicaciones con signos de nefritis fueran LES¹⁴.

La realidad parece ser que los estudios iniciales sobre el riñón y el LES se debieron a un nefrólogo, Norman M. Keith (1885–1976), que fue uno de los primeros generalistas que se dedicaron al estudio renal en los tiempos anteriores al establecimiento de la nefrología como especialidad en 1961. Debe destacarse entre sus publicaciones, una de 1922, en colaboración con su mentor en la *Mayo Clinic*, Leonard Rowntree (1883–1959), uno de los descubridores del “riñón artificial” con su tutor John Jacob Abel (1859–1938). En esta publicación, describieron cuatro casos de LES con manifestaciones renales (proteinuria, hematuria, cilindros, azotemia y elevación de la creatinina) y lesiones proliferativas glomerulares en el riñón en el caso que estudiaron post mortem³³. Por su parte, Keith siguió publicando sobre la NL y mantuvo sus estudios renales sobre las glomerulonefritis, la hipertensión maligna y la uremia. Debe destacarse también que fue en la Mayo Clinic donde se describiría la prueba diagnóstica del fenómeno de la célula LE.

El término nefritis como “inflamación de los riñones” data de 1580. Se usó para designar una patología de los riñones con el amplio término histórico de “enfermedad de Bright”. Richard Bright, en 1836, fue el primero en describir esta entidad como una enfermedad inflamatoria de los riñones, conocida en la actualidad como glomerulonefritis aguda o crónica, que presentaba inflamación y endurecimiento de los riñones con pulsación fuerte (hipertensión) y albuminuria. Fue en 1902 cuando Sequeira y Balean, en Londres, encontraron proteinuria en 5 de 10 casos de lupus eritematoso diseminado (cutáneo) y se aplicó el término “nefritis” a las lesiones renales inflamatorias del LES³⁴. Se denominó entonces como nefritis glomérulo-tubular, mucho antes de que se desarrollaran los estudios detallados posteriores a 1950. En los siguientes años se publicaron casos aislados similares. Keith and Rowntree³⁵ en 1922 en Rochester, Minnesota, apuntaron que la nefritis es “una complicación frecuente en el lupus eritematoso diseminado.” En el estudio patológico de 23 casos de endocarditis de Libman-Sacks, Baehr y colaboradores en New York³¹, en 1935, diferenciaron un tipo de nefritis en 13 de ellos, que consideraron como “peculiares”, con engrosamiento hialino de la pared de los capilares (“wire loop lesions”), en el lupus eritematoso. No obstante, la insuficiencia renal no se consideró causa principal de muerte en el lupus eritematoso, probablemente porque entonces debía ser responsable la infección. Como se ha indicado, Harvey y colaboradores encontraron que, en sus casos, en dos terceras partes de los pacientes autopsiados el “LES solo era responsable de diferentes grados de lesión renal¹⁸.”

Aunque las descripciones patológicas iniciales de la NL se basaron en observaciones post mortem, con la posibilidad de realizar biopsias renales percutáneas se alcanzó un nuevo estadio en la adopción del término NL en medicina³⁶. La práctica de la biopsia renal se introdujo en Europa en la década de 1950³⁷, pero fueron las mejoras técnicas en el procedimiento, desarrolladas en Chicago por parte de uno de los fundadores de la patología renal, Robert Kark (1911–2002) y de sus asociados, lo que supuso su difusión mundial³⁸. Una de las primeras aplicaciones de la biopsia renal percutánea fue el estudio del LES, que dio lugar a un artículo central sobre el tema, publicado en 1957 por el grupo de Kark, de Chicago, firmado también por Conrad L. Pirani (1914–2005), Robert Muehrcke (1921–2003), y Victor E. Pollak³⁹. Sobre la base de las biopsias de 33 pacientes, principalmente de microscopía óptica, se mostró por primera vez la presencia de las diferentes lesiones glomerulares del LES. Estos hallazgos iniciales se complementaron con los estudios de inmunofluorescencia y microscopía electrónica

de 87 pacientes, comunicados en otro artículo fundamental sobre la NL en 1964 por los mismos autores⁴⁰ y en otros posteriores⁴¹. Lo que se hizo evidente en los estudios de NL que siguieron fue la escasez, incluso ausencia, de otros datos clínicos de LES en algunos casos de afectación renal, la aparición de NL en ausencia de lesiones cutáneas y la insuficiencia renal como causa frecuente de muerte en el LES^{29,42,43,44}.

Sobre la base de estos estudios y otros posteriores, se identificaron las diferentes lesiones renales como: normal, glomerulitis, glomerulonefritis activa y glomerulonefritis membranosa. En ese momento no se había definido el mesangio como una estructura diferenciable del glomérulo y se denominó glomerulitis a lo que posteriormente se llamaría lesiones mesangiales del LES⁴⁵. Estas alteraciones se relacionaron entonces con el depósito de inmunocomplejos en los espacios mesangial (glomerulitis), subendotelial (glomerulonefritis activa), o subepitelial (glomerulonefritis membranosa), respectivamente^{29,45,46}. Se añadió también la puntuación semicuantitativa de la actividad y cronicidad de las lesiones siguiendo criterios morfológicos de patólogos como C. Pirani y otros⁴⁷. La *World Health Organization* (WHO) llevó a cabo un primer intento de clasificar las lesiones renales del LES en 1974, que se revisó más tarde en 1982 y 1995^{38,48}. Posteriormente, con el uso de las técnicas de inmunopatología y la microscopía electrónica, se intentó redefinir la clasificación de la NL, formalizándola bajo el auspicio conjunto de la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (ISN/RPS) en 2003^{47,49}.

Aunque esta clasificación se ha mostrado de utilidad para decidir sobre el tratamiento y el pronóstico de la NL, todavía existen algunas limitaciones⁵⁰. Las más importantes corresponden a la variabilidad interobservador y el reducido tamaño de las muestras disponibles. En consecuencia, los expertos siguen trabajando en el tema, lo que se ha resumido y publicado recientemente (febrero de 2018) y advierte sobre la importancia de modificar y mejorar esta clasificación⁵¹. El consenso de Bajema et al., con la participación de 18 patólogos, plantea mejorar la calidad de las definiciones y la clasificación de las lesiones glomerulares en la NL. En una primera fase, se aproximaron los aspectos más claros, con una nueva definición de la hiper celularidad mesangial y las semilunas celulares, fibrocelulares y fibrinosas. Se decidió eliminar el término “proliferación endocapilar”, considerando en detalle las características de esta alteración. También eliminar las subdivisiones IV-S y IV-G de la NL clase IV. Las designaciones de activa y crónica se sustituyen por índices de actividad y cronicidad, que se aplican a todas las clases. Consideran la necrosis fibrinoide como un descriptor específico. Para los aspectos menos claros, se espera otra posterior reunión⁵².

La disponibilidad casi simultánea de antibióticos, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y diferentes esteroides suprarrenales, a partir de la década de 1950, para controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y mejorar la supervivencia, permitió llevar a cabo estudios a largo plazo sobre la evolución de la nefritis lúpica mediante biopsias renales, en el diagnóstico inicial y repetidas en su seguimiento⁴¹. En la actualidad, dada la seguridad de esta prueba y la información que sobre el curso evolutivo de la actividad y cronicidad de la lesión renal puede aportar, los autores se muestran a favor de su realización para tomar decisiones de pronóstico y tratamiento^{52,53}.

LUPUS COMO UN TRASTORNO AUTOINMUNE

By the last decades of that century, autoimmunity (in which the immune system fails in identifying the body's own tissues, fails to distinguish between self and non-self) was understood to be a mechanism underlying a variety of elusive chronic ailments, among them rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, and type 1 diabetes. But as biomedical scientists in a variety of post-World War II laboratories began to elucidate the seemingly paradoxical phenomenon of autoimmunity, these diseases developed a more complex and multidimensional identity. Their individual biographies were altered and connected, based on their newly understood common origin in immune system dysfunction¹.

En el momento en que se identificaron las características clínicas del LES, la enfermedad no tenía una clara etiología¹. El conocimiento inicial de su patogénesis tuvo su base en datos obtenidos de las enfermedades infecciosas. En esta área, son destacables Louis Pasteur (1822–1895) en París y Robert Koch (1843–1910) en Berlín, que resolvieron el misterio de las enfermedades infecciosas e iniciaron el estudio de las bacterias en la década de los 60 del pasado siglo XIX. Las toxinas producidas por las bacterias y sus antitoxinas específicas, producidas por el sistema de defensa inmune (SI) del organismo, acabaron siendo los antígenos y anticuerpos de la inmunología^{1,54}.

El estudio del mecanismo que permite al organismo defenderse de los agentes patógenos supuso la comprensión de como el SI siente, ataca y destruye estos elementos invasores, sin lesionar las células y tejidos del cuerpo^{1,55}. Puede destacarse su importancia, en el progreso de la medicina, enumerando los doce premios Nobel de Medicina y Fisiología que se han concedido a los investigadores en este campo^{55,56}. El primero en 1901, concedido al fisiólogo alemán Emil von Bering (1854–1917), por identificar los productos

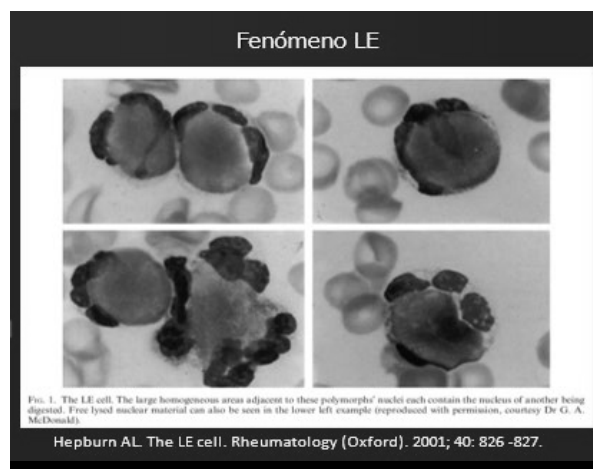
tóxicos de las bacterias de la difteria y el tétanos, así como el empleo de antitoxinas para tratar las enfermedades producidas por ellas. El término “Inmunología” fue acuñado por el biólogo ruso Ilya Ilyich Mechnikov (1845–1916), que compartió el premio Nobel de Medicina y Fisiología, en 1908, con el científico alemán Paul Ehrlich (1854–1915), en reconocimiento a su trabajo en inmunología^{1,56}. Curiosamente, Paul Ehrlich parece haber significado también un obstáculo en el progreso de la idea de la autoinmunidad. Su teoría del “*horror autotoxicus*”, que ya se había invalidado en 1904 por los trabajos de Julius Donath (1870–1950) y Karl Landsteiner (1868–1943), con su descripción de la hemoglobinuria paroxística por el frío, se mantuvo vigente en el mundo académico hasta la década de 1950. Por entonces, Noel Rose, padre de la investigación en las enfermedades autoinmunes y su mentor, Ernest Witebsky, describieron la existencia de los anticuerpos antitiroideos^{1,57}, aunque la historia dice que, el peso del prestigio de Ehrlich era de tal calibre que Witebsky tardó algunos años en aceptar y publicar, en 1956, estos hallazgos, que verificaban la existencia de la autoinmunidad. En la actualidad, el último premio Nobel de Medicina y Fisiología se ha concedido, este año de 2023, a los investigadores Katalin Karikó, bioquímica, y Drew Weissman, inmunólogo, por sus descubrimientos relacionados con el desarrollo de las vacunas de RNA mensajero frente a la Covid-19, con evidentes implicaciones del SI, innato y adaptativo, en el desarrollo de patología autoinmune^{58,59}.

La prueba de Wassermann para la sífilis estuvo disponible en 1906⁶⁰. Los primeros casos de LES positivos para esta prueba se describieron en Alemania, en 1909 y 1910. La incidencia de pruebas serológicas de lúes falsamente positivas, (PSLFP) descrita en el lupus eritematoso fue de 3-44% en esa época. Esta prueba se debe a una reacción entre un anticuerpo (reagina) y un antígeno fosfolípido (cardiolipina), derivado del corazón bobino, que se utiliza para su realización⁶¹. Posteriormente, también se describió hipergammaglobulinemia en el LES, se relacionó con las PSLFP⁶² y se especuló que la situación podía incluso preceder al desarrollo de signos clínicos de LES. Con el descubrimiento de la prueba de inmovilización del *Treponema pallidum* en 1949, la práctica de las pruebas reagínicas en pacientes con LES se fue abandonando, actitud que se reforzó tras la descripción del fenómeno de la célula LE en los pacientes con LES¹³.

En 1983, se dispuso de una prueba de radioinmunoensayo para detectar anticuerpos anticardiolipina en el LES^{62,63} (aCL) y en el síndrome antifosfolípido⁶², que más tarde se simplificó mediante técnicas de ELISA, para los anticuerpos anticardiolipina (1983) y anti-beta2 glicoproteína (1990)^{62,64,65}. En 1988 los aCL, asociados con la sífilis, se diferenciaron de aquellos presentes en pacientes con LES⁶⁶. Por su parte, en Baltimore en 1948, Conley y colaboradores⁶⁷, de-

mostraron la presencia de un anticoagulante circulante endógeno en pacientes sangrantes no hemofílicos. Cuatro años más tarde, en dos pacientes con LES, que presentaban un cuadro hemorrágico, su situación se atribuyó a un anticoagulante⁶⁸ y Lee y Sanders⁶⁹ en 1955, en New York, encontraron que esta sustancia no era rara en el LES, pero que habitualmente no producía sangrado. Finalmente, lo que se ha descrito es una alta frecuencia de fenómenos trombóticos en el LES, relacionados con la presencia del anticoagulante circulante⁷⁰. Con respecto a la predisposición a la patología obstétrica⁶², en 1975 se reportaron por primera vez abortos espontáneos en pacientes con LES, que se asociaron con el anticoagulante lúpico⁷¹ y esta relación se confirmó posteriormente en estudios prospectivos⁷². Para el caso del LES y la NL, en 2002-2004 se publicó que la nefropatía por el síndrome antifosfolípido ocurre en el LES, (32% de pacientes con biopsia renal) junto con o independiente de la NL, se asocia con fenómenos trombóticos y patología de la gestación y puede empeorar el pronóstico de los pacientes^{73,74}.

Células LE. Heburn AL. The LE cell. *Rheumatology* 2001;40:826-7



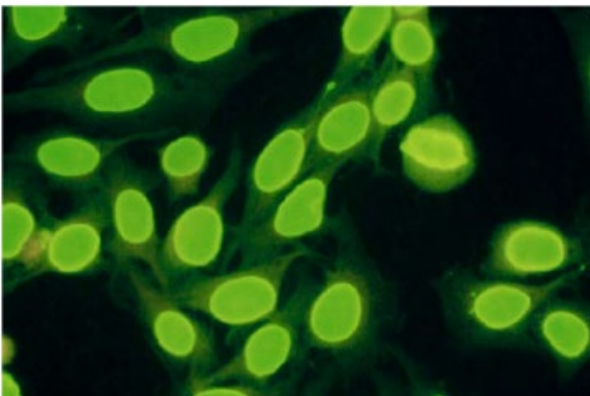
En este contexto de la inmunología, fue en el que se describió un hallazgo, patognomónico del LES, que fue la observación, en 1932, de los cuerpos hematoxinófilos de Gross en las lesiones cardiacas de pacientes con la enfermedad de Libman-Sacks⁷⁵. Se trata de las nucleoproteínas deterioradas de las células lesionadas que, fagocitadas por los leucocitos, llegaron a ser las primeras células LE, posteriormente descritas, en 1948, por el hematólogo de la Mayo Clinic, Malcolm Hargraves (1903–1982) y sus colegas (imagen)^{76,77,78}. El descubrimiento de las células LE sirvió para diferenciar, con cierta seguridad, el LES de otras enfermedades del tejido conectivo, aunque con bajas especifici-

dad y sensibilidad. Poco después, en 1950, el factor serológico responsable del fenómeno LE fue identificado por John R Haserick como una gamma globulina^{79,80}. En 1954 investigadores en Suiza demostraron que el núcleo celular aislado podría absorber el factor sérico responsable de la formación de la célula LE, postulando que se trataba de un anticuerpo frente a componentes del núcleo celular⁸¹. Posteriormente, en 1958, recibieron el nombre de anticuerpos antinucleares (ANA)^{82,83,84,85,86,87}.

La técnica de inmunofluorescencia fue desarrollada por primera vez por Albert Coons y sus colegas en 1941⁸⁸; utilizaron anticuerpos marcados con fluoresceína para detectar antígenos en tejidos mediante microscopía de fluorescencia. La técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), que se desarrolló en la década de 1960⁸⁹, revolucionó el campo de la inmunología y ha sido ampliamente utilizada desde entonces en la investigación y el diagnóstico de enfermedades inmunológicas. Friou y cols., en Yale, desarrollaron una técnica semicuantitativa de inmunofluorescencia indirecta para demostrar la presencia de los ANA en sangre⁸³. El componente reactivo se identificó en 1959 como una nucleoproteína, DNA-histona⁸⁵. Por su parte, Beck y Robbins y cols., observaron que estos ANA tenían varias especificidades^{87,90}. Por otra parte, la técnica de IFI tiene ventajas para la detección de anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos, categorizándolos según los diferentes patrones de tinción.

En los últimos años 50, primeros 60, se planteó que la NL es el prototipo de enfermedad mediada por inmunocomplejos⁹¹. Se investigó el mecanismo fisiopatológico responsable de la lesión vascular, mediada por inmunocomplejos, que se presenta en el LES, aclarándose el papel esencial de los anticuerpos anti-DNA en el proceso^{83,92,93,94,95,96}. Además, se estableció que los títulos de anti-DNA de los pacientes aumentaban con la actividad del LES y que se asociaban con enfermedad renal^{86,87}. Pudo también observarse que las subclases de IgG con actividad anti-DNA se relacionaban con la clase de lesión renal en la NL⁹⁷.

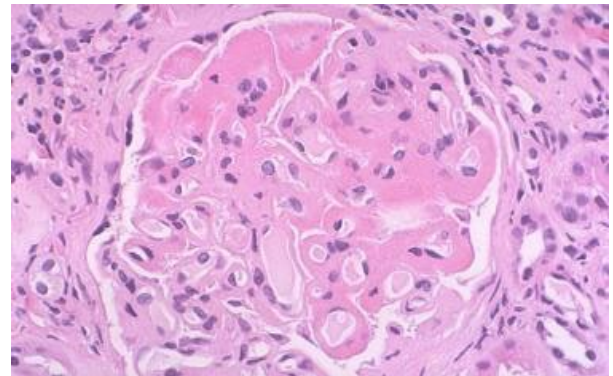
Patrón de IFI periférico, correspondiente a la presencia de anticuerpos anti-DNA.



El sistema del complemento participa en la fisiopatología de la NL, y su utilidad en el seguimiento clínico es también muy destacable^{98,99}. Por otra parte, el mecanismo de activación del complemento se demostró diferente según la subclase de los anti-DNA⁹⁸.

En la microscopía óptica de las biopsias renales de pacientes con NL se identifican lesiones, componentes de los índices de actividad y cronicidad de Austin^{100,101} y otras características, como son los depósitos subendoteliales de las lesiones en “asa de alambre” de Klemperer (engrosamiento refractario de la pared capilar glomerular en la tinción con hematoxilina y eosina que solo raramente se observa en otras enfermedades²¹) y los depósitos hialinos (agregados inmunes intraluminales, que se demuestran como depósitos subendoeliales).

En el LES, la patología glomerular es frecuente, y la nefritis lúpica tiene diferentes manifestaciones morfológicas que se pueden ver en la biopsia renal. En general, cuanto mayor cantidad de complejos inmunes y mayor proliferación celular, peor es la enfermedad. En este caso hay un extenso depósito de inmunocomplejos en las asas capilares glomerulares engrosadas, que toman aspecto en “asa de alambre” <https://is.gd/TWYfrW>

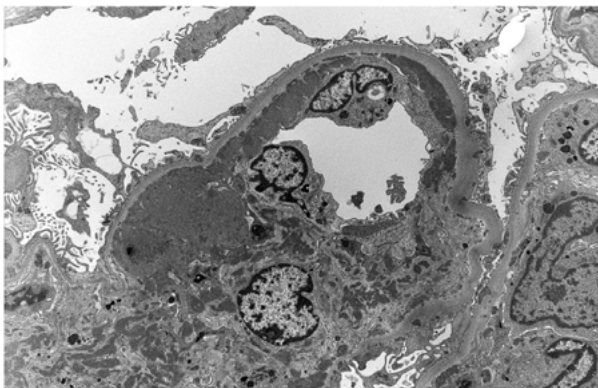


El microscopio electrónico (m.e.) comenzó a utilizarse para el diagnóstico de las biopsias renales en la NL a mediados de la década de 1960. En 1965, el nefrólogo estadounidense Charles M. Habib y sus colegas utilizaron el m.e. para examinar las biopsias renales de pacientes con NL y describieron los hallazgos característicos de la enfermedad, incluyendo la formación de depósitos inmunitarios en los glomérulos renales¹⁰².

Desde entonces, se recomienda el uso del microscopio electrónico en el diagnóstico de la nefritis lúpica y otras nefropatías¹⁰² y se ha convertido en una práctica creciente en la medicina moderna¹⁰³. Las estructuras túbulorreticulares de 18 a 20 nm de diámetro

metro y 80 a 100 nm de longitud se observaron en la mayoría de las biopsias renales, sin clara relación con la función renal de los pacientes⁴². Las imágenes “fingerprint” en m.e., corresponden a complejos inmunes detectables en el crioprecipitado o en los depósitos glomerulares demostrables en la biopsia renal del paciente con NL^{104,105} y que se asocian a las sus formas más graves¹⁰⁶.

Imagen de microscopía electrónica en nefritis lúpica clase IV. Se observan múltiples depósitos electrodensos mesangiales y subendoteliales de gran tamaño, formados por inmunocomplejos, que estrechan la luz de los capilares y algunos depósitos subendoteliales/intramembranosos. Contributed by Alexei Mikhailov, M.D., Ph.D.¹⁰⁴.



Otro aspecto de interés fue el descubrimiento de los anticuerpos frente a antígenos nucleares solubles (ENA)^{106,107,108}. Así mismo, se describieron en el LES y en el lupus por fármacos, anticuerpos frente a diferentes histonas¹⁰⁹. Toda esta información, obtenida por Friou⁸³ y otros investigadores, demuestra la base de patología autoinmune del LES, de forma que el fenómeno LE y el descubrimiento de los ANA han sido hallazgos trascendentales en la historia del LES y de la autoinmunidad^{79,86,87}. En consecuencia, puede afirmarse que el descubrimiento de las células LE iniciaron la disciplina de la inmunopatología^{13,14}.

En su origen, el SI está concebido para la defensa del organismo frente a los ataques del exterior, lo que constituye la contrapartida de la idea de “protección del medio interno” de Claude Bernard (1813–1878), próximo al concepto de “homeostasis” de Walter B. Cannon (1871–1945)¹¹⁰. Estos dos conceptos de defensa corporal, interna y externa, han dirigido mucha de la investigación médica en general y de la nefrología en particular. El mantenimiento del medio interno es el objeto fundamental del funcionamiento del riñón. El mantenimiento de lo propio, frente al ataque del exterior, por parte del SI, se formalizó como una

especialidad, la Inmunología, en los años 60 del pasado siglo, justo a la vez que la Nefrología apareció como especialidad¹¹¹. El SI llegaría a ser identificado como la causa del mayor número de enfermedades renales y, de hecho, la propia Inmunología se enriqueció de los estudios que sobre las enfermedades renales y el trasplante se siguieron a continuación⁴⁵.

Sobre la base de la consideración del organismo como una maquinaria bien ordenada, vigente hasta la década de los 50 del pasado siglo XX, donde el SI era el protector de lo propio, Paul Ehrlich acuñó en 1906 la expresión “*horror autotoxicus*”, para referirse a la imposibilidad de que el SI fuera responsable de procesos patológicos. Con el progreso del conocimiento, empezó a considerarse la posibilidad de que el SI pudiera funcionar bien o mal, actuando sus fuerzas fisiológicas o fisiopatológicas sobre el sujeto¹¹¹. Esta idea se expresó, en los casos patológicos, como la incapacidad del organismo para mantener la tolerancia inmune frente a sus propias células y se identificó de forma general como la causa de la autoinmunidad^{112,113,114,115}. En la década de los sesenta del pasado siglo XX, se estableció la autoinmunidad como mecanismo responsable de una variedad de enfermedades crónicas, siendo el prototipo de ellas el LES, que se atribuyó a la incapacidad del organismo para mantener la tolerancia inmunológica frente a sus propios antígenos, especialmente nucleares, es decir, en esencia la función incorrecta de la homeostasis del SI^{114,115,116}.

Cómo un sistema diseñado para reconocer y eliminar agentes patógenos rompe la tolerancia, es una cuestión que todavía no está resuelta. En cualquier caso, parece ser compleja y variada. Se plantean entre otras, la similitud molecular, modificación de autoantígenos (liberación de autoantígenos o inducción de NETs, modificaciones moleculares postraslacionales, alteración en la degradación de proteínas, modificación de proteínas propias o exposición de proteínas microbianas con creación de neoantígenos, activación del SI innato a través de los receptores Toll-like, el papel del IF-I), activación por el mecanismo de “espectador inocente”, los superantígenos, propagación del epítipo o modulación de la reactividad inmune (sensores de ácidos nucleicos, linfocitos Th17, linfocitos Tregs, y linfocitos B, como mediadores de las enfermedades autoinmunes)^{115,117}. Los estudios celulares y moleculares han aportado información sobre este grupo de enfermedades, especialmente las que se denominaron del colágeno o mixtas del tejido conectivo y en particular el LES y la NL^{96,97,118,119,120,121,122,123,124}.

Por su parte, la relación entre las ómicas y la NL es un tema actual de investigación. Las diferentes ómicas como la genómica, proteómica, metabolómica, etc., se están utilizando para comprender mejor la enfermedad, identificar biomarcadores y desarrollar tratamientos más precisos¹²⁵.

El conocimiento integral de la fisiopatología del LES está en expansión, ha abierto caminos de investigación y es la base para el desarrollo de nuevos tratamientos, así como la posibilidad de disponer de terapias personalizadas, especialmente necesarias en un proceso tan variopinto como es el LES en general y la NL en particular, en las que cada caso puede ser diferente, con el único nexo que es la autoinmunidad como aspecto etiopatogénico común^{97,119,120,121,122,126}. En la actualidad, la presencia en sangre de ANA-IFI a título $\geq 1/80$, o un título equivalente por otro medio, junto con alteraciones histológicas especialmente renales, son suficientes para diagnosticar a un paciente de LES¹²⁶.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA NEFRITIS LÚPICA Y ASPECTOS CLÍNICOS DE SU DESARROLLO. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

A lo largo de la historia se han utilizado distintos tratamientos en el lupus, incluidos la cauterización y los productos caústicos (desde la edad media a la era moderna), el radio (1900–1905)¹⁶, incluso concentrado de luz solar y luz ultravioleta en Londres, en 1905. La quinina se introdujo en 1894, aunque se dejó de utilizar pronto. En 1898 se comunicó el empleo de quinina con salicilatos. En 1948 se aprobó por parte de la FDA el uso de la aspirina. También la mepacrina (quinacrina) se utilizó desde 1951¹⁶. La hidroxiclороquina se introdujo y aprobó por la FDA en 1955-56¹⁶ y en la actualidad se recomienda en todos los pacientes con NL y LES en general que no presenten contraindicaciones para su uso^{127,128,129}. Pero los fármacos que actualmente se emplean para el LES, aparecieron en la segunda mitad del siglo XX. En general, los tratamientos que se citan a continuación han podido ser utilizados inicialmente de forma anecdótica en la práctica clínica, pero en este momento su empleo ya está avalado por ensayos clínicos que han validado su eficacia y seguridad, lo que es especialmente cierto desde la década de 1980 del pasado siglo.

Es interesante recordar que el primer médico que utilizó la cortisona para el tratamiento del LES en 1949 fue George Baehr, que entonces era jefe de medicina del *Mount Sinai Hospital*, pero que había seguido estando interesado en el LES desde el inicio de su actividad clínica^{130,131}. Los glucocorticoides (GC) se introdujeron a principio de la década de 1950 (1948–1952)¹⁶, siendo aprobados por la FDA en 1955, aunque fue en 1961 y 1964 cuando se publicaron los resultados de los estudios de Pollak, et al.^{132,133}, que

sugerían que las dosis altas de prednisona prevenían o posponían el comienzo del fallo renal en la NL, aunque no se trataba de ensayos clínicos aleatorizados. Los pulsos de 6-metilprednisolona se utilizaron, por primera vez, en la profilaxis del rechazo de trasplante renal y en 1976 se publicaron los primeros 7 casos de su empleo en la NL, con el objetivo de controlar el deterioro de la función renal¹³⁴. La tendencia en el tratamiento con GC durante las últimas décadas, ha sido conseguir una reducción rápida y completa de las dosis de GC, con el fin de minimizar al máximo el daño acumulado en los pacientes,^{128,129,135,136}.

JL Dubois utilizó por primera vez la mostaza nitrogenada en la NL en 1954¹³⁷. Con posterioridad, se publicó el empleo de la ciclofosfamida oral en 1970^{138,139}. Por su parte, Hadidi informó que en su experiencia de 5 años, la asociación de prednisona y ciclofosfamida era mejor que la prednisona sola¹³⁹. Posteriormente se fue afianzando esta molécula¹⁴⁰⁻¹⁴³. Por su parte, aunque ya se había utilizado (1954,1957)¹⁶, Drinkard y col¹⁴⁰ fueron los primeros en publicar sus resultados sobre la asociación de prednisona con azatioprina (AZA) en el tratamiento de la NL.

Un aspecto importante del tratamiento de la NL, considerado desde finales del pasado siglo XX, fue la necesidad de mantener el tratamiento inmunosupresor durante periodos prolongados, aunque con disminución o cambio del fármaco inicial, pasados unos meses desde su inicio^{141,142,143}, lo que se denominó fases de inducción y mantenimiento y ahora se plantea como fases de inicio y subsecuente del tratamiento¹²⁸.

Las primeras referencias del empleo de la ciclosporina en la NL datan de 1989¹⁴⁴-1992¹⁴⁵. Hubo algunos casos clínicos iniciales, relativos a experiencias exitosas con el tacrolimus en las manifestaciones refractarias del LES, incluyendo la NL, pero fue en 2005, cuando se publicó el resultado de un estudio piloto abierto en el que se mostró efectivo en el inicio del tratamiento de formas de glomerulonefritis proliferativas difusas en el LES¹⁴⁶. Más recientemente, año 2021, se ha publicado el empleo de la voclosporina para el tratamiento de la NL sobre la base de los estudios en fase III realizados^{147,148,155}.

Chan TM y cols., publicaron en el año 2.000 el resultado de un estudio en el que el MFM mostro la misma eficacia que la ciclofosfamida en la NL, pero con algo menos de efectos adversos¹⁴⁹. Más tarde, el estudio ALMS, también mostró eficacia y efectos adversos similares entre ambos fármacos, pero al no alcanzarse el resultado principal de superioridad del micofenolato de mofetilo (MFM), establecido a priori, el fármaco no fue aprobado para su uso¹⁵⁰. No obstante, actualmente es uno de los fármacos de elección en las formas graves de NL^{128,129}.

El empleo del rituximab (RTX) en el tratamiento del LES fue publicado inicialmente en 2002, en referencia al caso de un paciente lúpico con anemia hemo-

lítica autoinmune¹⁵¹, pero los dos ensayos clínicos en fase III que plantearon valorar su eficacia y seguridad en el tratamiento del LES¹⁵² y de la NL¹⁵³, respectivamente, fracasaron en la consecución de sus objetivos primarios. No obstante, la recomendación actual es su utilización en situaciones de NL activa que no responde al tratamiento/refractaria^{128,129}.

Un fármaco biológico parecido al RTX, pero con mayor potencia para eliminar a los linfocitos B, es el obinutuzumab (OBT). En el ensayo NOBILITY¹⁵⁹, los pacientes tratados con el fármaco consiguieron mejores resultados que los asignados al placebo. Todos los pacientes recibieron MFM y dosis bajas de GC como “tratamiento estándar”. El OBT está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfática crónica y el linfoma folicular. El estudio REGENCY¹⁵⁴ tendrá datos iniciales en 2024 y finales en 2028, respectivamente.

En 2011 el belimumab (BLM) fue aprobado para el tratamiento de los pacientes con LES, lo que supuso la primera introducción de un nuevo fármaco para esta enfermedad en los últimos 50 años¹⁵⁵. El análisis post-hoc de los ensayos en fase III, BLISS-52 y BLISS-76, permitió observar mejoría en los pacientes con NL¹⁵⁶, lo que también se vio en una posterior revisión sistemática de la literatura¹⁵⁷. Tras 10 años de experiencia clínica con el BLM, la FDA aprobó su uso para el tratamiento de pacientes con NL, sobre la base de los resultados obtenidos en el ensayo BLISS-LN¹⁵⁸.

Anifrolumab (ANF) es el último biológico con datos de efectos beneficiosos en la NL y que ha sido aprobado en 2020-2021 para el tratamiento del LES. Se trata de un anticuerpo monoclonal, IgG1κ, totalmente humanizado, que se liga a la subunidad 1 del receptor del IF-I e inhibe las etapas posteriores a la señalización para todos los tipos de IF-I. Recientemente se han evaluado las posibilidades del ANF para el tratamiento de la NL en el ensayo clínico en fase II, TULIP-LN (NCT02547922), con buenos resultados, aunque parece que se necesita una dosis mayor en el caso de la LN vs el LES sin actividad renal^{159,160}.

Aunque su valoración fue tomando mayor importancia con el paso del tiempo, en las siguientes décadas, tras el comienzo de la etapa terapéutica iniciada en la década de 1960, las diferentes comorbilidades que se presentan en el LES y la NL, se vienen manejando de acuerdo a los estándares establecidos para la población general, en la medida en que añaden carga de lesión a los pacientes y mayor riesgo de morbimortalidad^{161,162,163,164}.

Cuando la función renal desciende por debajo de 10-15ml/min/1.73m², se inicia tratamiento renal sustitutivo (TRS), diálisis o trasplante renal. El trasplante renal en la NL se empezó a utilizar en la década de 1960¹⁶⁵. Inicialmente, en el caso del LES, el trasplante renal se consideró contraindicado, debido a la teórica alta probabilidad de recurrencia y mortalidad. Esta opinión cambió en 1975, cuando el

Advisory Committee to the Renal Transplantation Registry of the American College of Surgeons (ACS) y el *National Institute of Health (NIH)* concluyeron que el trasplante renal en el LES podía ser eficaz, con resultados similares a los de otros pacientes con ERCA¹⁶⁶. Desde entonces, el trasplante renal es una alternativa eficaz, de elección cuando es posible llevarla a cabo, en los pacientes con NL e ERCA^{167,168,169}.

MEDIDAS DE VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD, OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO, RECOMENDACIONES Y GUÍAS EN LA NEFRITIS LÚPICA

Antes de la disponibilidad de tratamientos inmunosupresores efectivos, la NL, a menudo, llevaba al paciente a una insuficiencia renal progresiva y en los casos graves, a la muerte. El LES y la NL son, en la actualidad, procesos crónicos, que acortan la vida del paciente,^{7,8} pero cuya evolución ha mejorado, desde que se describieron los primeros casos, gracias a los avances en su diagnóstico y tratamiento. No obstante, la situación está lejos de haberse resuelto. La tasa de mortalidad estandarizada en el LES puede ser de 2.65 (IC95% 2.13-3.26) globalmente, mayor en pacientes jóvenes (<45 años: 5.59, IC95% 2.05-12.4). La supervivencia a los 5 y 8 años de evolución es del 91% y 89%, respectivamente. La mitad de la mortalidad se debe a patología cardiovascular o cáncer subyacentes, seguida de las infecciones⁷. Por su parte, la NL puede tener una tasa de mortalidad estandarizada de 6.33 (IC95% 3.81-9.89), sin grandes cambios en los últimos 40 años⁸. Por último, a pesar de la disponibilidad de fármacos para el tratamiento de la NL, todavía hay un 5-20% de pacientes con NL que desarrollan ERCA en los primeros 10 años tras el diagnóstico⁵³. En consecuencia, desde que se dispone de tratamientos adecuados, el objetivo en la NL es controlar la inflamación, prevenir el daño orgánico acumulado, especialmente renal adicional y mejorar la calidad de vida del paciente. Con esta intención, la evaluación de los pacientes con LES en las últimas décadas incluye distintas áreas, actividad de la enfermedad, lesión orgánica permanente, efectos adversos derivados del tratamiento, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) e impacto económico^{173,175}.

Mediada la década de 1980, se empezaron a desarrollar una serie de medidas de actividad del LES, inicialmente el “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” (SLEDAI)¹⁷⁰, al que posteriormente se añadieron distintas modificaciones. Estos y otros índices son globales u organoespecíficos (BILAG¹⁷¹, CLASI¹⁷²). Para el caso de la NL, en 2008 se desarrolló

una medida de actividad y respuesta de la afectación renal en el LES¹⁷³. En general, la medida de actividad en la NL viene dada por la cuantía de la proteinuria, la alteración del sedimento y la disminución de la tasa del filtrado glomerular. La respuesta al tratamiento, que suele ser una medida compuesta, se clasifica como completa, parcial o falta de respuesta. Pero, a estas alturas, existe gran heterogeneidad en los valores analíticos concretos que se consideran para establecer la respuesta a un tratamiento en la NL; la experiencia con el Abatacept hace reflexionar^{174,175}. También se considera importante la tasa y el intervalo de brotes de actividad renal¹⁷⁶.

Con respecto al daño crónico, la existencia de una lesión orgánica acumulada, debida a la enfermedad, al tratamiento que ha recibido el paciente, o a otras comorbilidades^{172,174}, se reconoció inicialmente en la “Conference on Prognosis Studies in SLE”, en 1985, y la validación y desarrollo del índice se confirmó en una reunión subsecuente en 1992¹⁷⁷. En 1996 el grupo SLICC, en colaboración con la ACR, desarrollaron el *SLICC/ACR Damage Index* (SDI)¹⁷⁸. En este DI existe un apartado para la lesión renal, que incluye la disminución del filtrado glomerular, alta proteinuria o la presencia de ERCA.

En la valoración de la CVRS se han empleado escalas genéricas y otras específicas para la enfermedad desde finales del pasado siglo XX^{179,180,181}. Los estudios sobre la CVRS en pacientes con NL suelen evaluar diversos aspectos, como la función física, el bienestar emocional, la astenia, el dolor y la capacidad para llevar a cabo actividades diarias. En estos estudios, que buscan comprender cómo el LES afecta la vida cotidiana y el bienestar general de los pacientes, se observó que la actividad y el daño acumulado no necesariamente se asocian con algunos aspectos de la CVRS^{182,183}.

Los aspectos económicos son también importantes en la NL¹⁸⁴. El sistema sanitario tiene que soportar un alto coste en la atención de los pacientes con LES y en especial con NL, que se relaciona con costes directos e indirectos, así como los derivados de los gastos farmacéuticos. Este apartado solo ha sido evaluado muy recientemente, pero también es importante. Para el caso de la NL, los costes son mayores que para el grupo general de LES, con estimaciones en los costes directos entre 30.000 y 60.000 dólares USA anuales¹⁸⁵. Mayor actividad y daño acumulado también se relacionan con mayores costes en el LES¹⁸⁶.

En las últimas dos décadas del presente siglo se han publicado diferentes guías y recomendaciones que abarcan los aspectos clínicos más destacables en el manejo de la NL, especialmente referidos al diagnóstico y tratamiento de los pacientes. El objetivo de estas guías, basadas en la mejor evidencia disponible en la literatura científica, es facilitar la toma de decisiones y homogeneizar la atención de los pacientes^{128,129,187,188,189,190,191,192,193}.

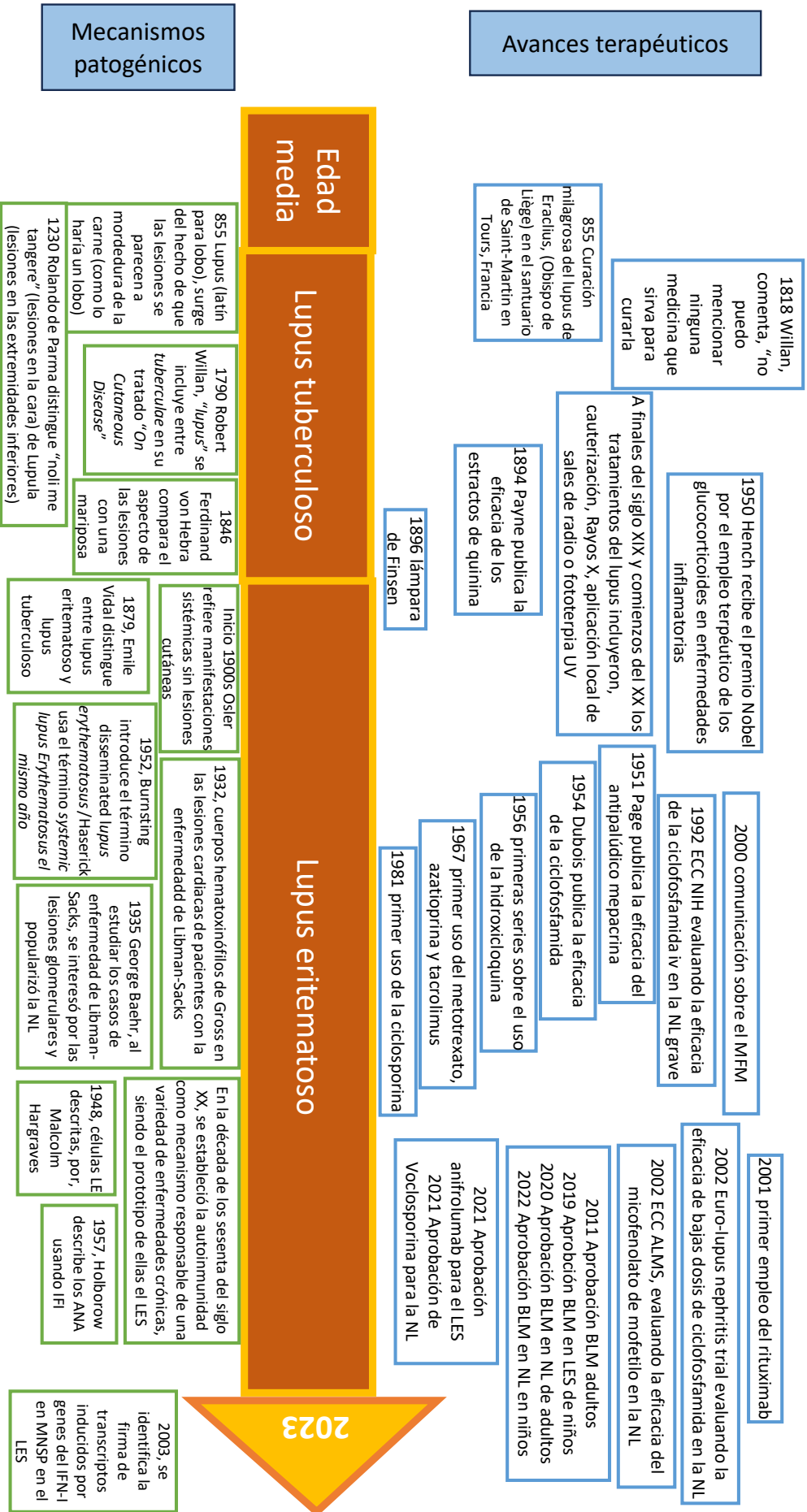
CONCLUSIONES

Durante siglos, la entidad denominada lupus se describió como una enfermedad de la piel, aunque su naturaleza exacta nunca quedó clara. La resolución, al menos parcial, de la confusión que rodeaba a esa vaga entidad que era el lupus, empezó a responderse a comienzos del siglo XIX, cuando la medicina pasó de ser una disciplina descriptiva a una ciencia basada en estudios formales de investigación. Lo que siguió durante las siguientes décadas del siglo XIX y, sobre todo, del siglo XX, fue un exitoso periodo en la historia de la medicina, que la cambió radicalmente, transformando lo que había sido una profesión empírica en una disciplina científica, con verdadera capacidad de aliviar el sufrimiento humano. No hay duda de que este fenómeno se hizo patente tanto para el LES en general, como para la lesión renal, tan característica de este proceso.

El final del siglo XX y comienzo del XXI ha venido marcado por una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y la evaluación sistemática de los tratamientos empleados, tanto en el LES como en la NL, lo que debe suponer una clara mejora en el diagnóstico y cuidado de los pacientes con NL. Quedan muchos problemas por resolver. Se empieza a entender la fisiopatología de la NL, pero la causa de las diferencias entre los pacientes con distintas formas histopatológicas no está dilucidada. En el futuro, establecer perfiles genéticos y moleculares individuales puede ayudar en la evaluación de los riesgos del paciente.

El seguimiento de las guías en la práctica clínica y establecer adecuados diseños de los ensayos clínicos, son dos aspectos primordiales.

(siguiente página) **Chronology of lupus from the Middle Ages to the modern era. Main events and historical evolutions of the concept of lupus, from the initial use of the term lupus (AD 855) to the concept of lupus erythematosus (1850), illustrating the lupus tuberculosus and the lupus erythematosus eras. EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IFN, interferon; IV, intravenous; LN, lupus nephritis; NIH, National Institutes of Health; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; SLE, systemic lupus erythematosus; UV, ultraviolet⁶.**



Tomado de Felten R, Lipsker D, Sibilia J, et al. The history of lupus throughout the ages. J Am Acad Dermatol 2022;87:1361-1369, con algunas modificaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson W, Mackay IR. *Intolerant Bodies. A Short History of Autoimmunity*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2014.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al., and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.
3. Gisca E, Duarte L, Farinha F, et al. Assessing outcomes in a lupus nephritis cohort over a 40-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1814-1822.
4. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, et al. All-cause and cause-specific mortality trends of end-stage renal disease due to lupus nephritis from 1995 to 2014. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:403-10.
5. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432-1441.
6. Yen EY, Singh RR. brief report: lupus-an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1251-1255.
7. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med* 2023;112:45-51.
8. Hocaoglu M, Valenzuela-Almada MO, Dabit JY, et al. Incidence, prevalence, and mortality of lupus nephritis: a population-based study over four decades -the lupus midwest network (LUMEN). *Arthritis Rheum* 2023;75(4):567–573.
9. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25:727-34.
10. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3248–3254.
11. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:515-532.
12. Thomas G. Benedek, 1 - History of Lupus, Editor(s): Daniel J. Wallace, Bevra Hannahs Hahn, Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Ninth Edition), Elsevier, 2019, Pages 1-14, ISBN 9780323479271, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00001-3>.
13. Airy M, Eknayan G. Lupus nephritis: A historical appraisal of how a skin lesion became a kidney disease. *Clin Nephrol* 2019 Jun;91:325-333.
14. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, et al. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol* 2022;87:1361-1369.
15. Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *Lupus Sci Med* 2020;7 (Suppl 1):A3.
16. Bateman T. *A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases*. 1st American Edition from the 4th London Edition. Philadelphia: Collins & Croft; 1818:305.
17. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, et al. Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954;33:291–437.
18. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern. Med (Chic)* 1924;33:701-737.
19. Ginzler AM, Fox TT. Disseminated lupus erythematosus, a cutaneous manifestation of a systemic disease (Libman-Sacks). *Arch Intern Med* 1940;65:26–50.
20. Klemperer P, Pollack A, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol (Chic)*. 1941;32:569-631.
21. Bajema IM, Bruijn JA. What stuff is this? A historical perspective on fibrinoid necrosis. *J Pathol* 2000;191:235-8.
22. Klemperer P. Diseases of the Collagen System. *Bull N Y Acad Med*. 1947;23:581-8.
23. Seshan SV, Jennette JCh. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. *Advances and implications*. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-48.
24. Gonzalez-Suarez ML, Waheed AA, Andrews DM, et al. Lupus vasculopathy: diagnostic, pathogenetic and therapeutic considerations. *Lupus* 2014;23:421-7.
25. Baehr G, Klemperer P, Schiffrin A. A diffuse disease of peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Trans Assoc Am Physicians* 1935;50:139-155.
26. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse Collagen Disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA*. 1942;119: 331-2.
27. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *Am J Pathol*. 1950; 26: 505-519.
28. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994;45:928-938.
29. Klemperer P, Polack AD, Baehr G. On the nature of acute lupus erythematosus. *N Y State J Med* 1942;42:2225-8.
30. Baehr G, Klemperer P, Schiffrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Trans Assoc Am Physicians* 1935;50:139–155.
31. Benedek TG. William Osler and development of the concept of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:48–56.
32. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group skin diseases (third paper). *Am J Med Sci* 2009;338:396–408.
33. Keith NM, Rowntree L. G. A study of renal complications of disseminated lupus erythematosus Report of four cases. *Trans Assoc Am Physicians*. 1922; 37: 487-502.
34. Sequeira JH, Balean H. Lupus erythematosus: a clinical study of seventy cases. *Br J Dermatol* 1902;14:367-79.
35. Keith NM, Rowntree LG. A study of renal complications of disseminated lupus erythematosus: report of four cases. *Trans Assoc Am Physicians*. 1922;37:487–502.

36. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native kidney biopsy: Update and evidence for best practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:354-62.
37. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, et al. The Kidney biopsy in lupus nephritis: Past, present, and future. *Semin Nephrol*. 2015;35:465-77.
38. Cameron JS, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol* 1997;17:347-58.
39. Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Pollak VE. Lupus nephritis: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 1957;36:1-145.
40. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. D. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964;63:537-50.
41. Sinniah R, Feng PH. Lupus nephritis: correlation between light, electron microscopic and immunofluorescent findings and renal function. *Clin Nephrol*. 1976;6:340-51.
42. Rakov HL, Taylor JS. Acute disseminated lupus erythematosus without cutaneous manifestations and heretofore undescribed pulmonary lesions. *Arch Intern Med (Chic)* 1942;70:88-100.
43. Daugherty GW, Baggenstoss AH. Syndrome characterized by glomerulonephritis and arthritis Libman-Sacks disease with predominantly renal involvement. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950; 85:900-923.
44. Dixon FJ, Wilson CB. The development of immunopathologic investigation of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16:574-578.
45. Michael AF, Keane WF, Raij L, et al. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980;17:141-54.
46. Gupta R. K. Current classification of lupus nephritis. *J Indian Rheumatol Assoc*. 2005;13:156-61.
47. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382-91.
48. McCluskey RT: Lupus nephritis, in *Kidney Pathology (decennial)*, edited by Summers SC, New York, Appleton-Century Crofts, 1975, pp 456-9.
49. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
50. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016;90:493-501.
51. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, 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;93:789-96.
52. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. treat-to-target in lupus nephritis. what is the role of the repeat kidney biopsy? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2022;70:8.
53. Anders H-J. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med* 2018;6(Suppl 1):S41.
54. Travis J. Origins. On the origin of the immune system. *Science* 2009;324:580-2.
55. Anon. Basic Immunology Review. The Nobel Prize Laureates in Immunology. Table 1.2. <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/nobel-prizes-and-the-immune-system/>
56. Wikipedia contributors. List of Nobel laureates in Physiology or Medicine. Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 25, 2023, 22:01 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=List_of_Nobel_laureates_in_Physiology_or_Medicine&oldid=1181898854. Accessed November 24, 2023.
57. Witebsky E, Rose NR. Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. *J Immunol* 1956 Jun;76:408-16. PMID.
58. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *DIImmunity* 2005;23:165-175.
59. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154:155873.
60. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsch Med Wochensh Berlin* 1906;32:745-6.
61. Tincani A, Fontana G, Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023;74:144-50.
62. Coburn AF, Moore DH. The plasma proteins in disseminate lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1943;73:196-221.
63. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;2(8361):1211-4.
64. Harris E N, Baguley E, Asherson R A, et al. Clinical and serological features of the "anti-phospholipid syndrome" (APS) *Br J Rheumatol*. 1987;26:S19.
65. Reddel SW, Krilis SA. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:775-82.
66. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, et al. Use of an enzyme-linked immunoabsorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. *J Infect Dis* 1988;157(2):23-31.
67. Conley CL, Rathbun HK, Morse WI, et al. Circulating anticoagulant as a cause of hemorrhagic diathesis in man. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1948;83:288-296.
68. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-622.
69. Lee SL, Sanders M. A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1955;34:1814-1822.
70. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963;62:416-430.
71. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975;197:153-159.

72. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1985;313(3):152–156.
73. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42–52.
74. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569–79.
75. Gross L. The heart in atypical verrucous endocarditis (Libman-Sacks). In: Contributions to the Medial Sciences in Honor of Dr. Emanuel Libman by His Pupils Friends and colleagues. The International Press, New York, 1932;2:527–250.
76. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25–28.
77. Krug U, Buchner T, Fassbinder T, et al. Clinical image: Lupus erythematosus cells in ascites fluid. *Arthritis Rheum* 2009;60:859.
78. Hepburn AL. The LE cell. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:826–827.
79. Haserick J, Lewis L, Bortz D. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus: determination of gamma globulin as specific plasma fraction. *Am J Med Sci* 1950;219:660–663.
80. Haserick JR. Plasma L.E. test in systemic lupus erythematosus: study of twenty-three patients with positive L.E. tests. *JAMA* 1951;146:16–20.
81. Miescher P, Fauconnet M. L'absorption du facteur "LE" par des noy-aux cellulaires isolés. [Absorption of factor by isolated cell nuclei] [Article in Undetermined Language]. *Experientia.* 1954;10(6):252–4.
82. Seligman M. [Serology-evidence in serum from patients with disseminated lupus erythematosus of a substance determining a precipitation reaction with desoxyribonucleic acid]. *Compt Rend Acad Sci* 1957;245:243–5.
83. Friou GJ, Finch SC, Detrie KD. Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. *J Immunol* 1958;80:224–9.
84. Holman HR. The L.E. cell phenomenon. *Annu Rev Med* 1960;11:231–42.
85. Hepburn AL, Charles PJ. Antinuclear factor. *Rheumatology* 2002;41:343–5.
86. Beck JS. Antinuclear antibodies: methods of detection and significance. *Mayo Clin Proc* 1969;44:600–19.
87. Pisetsky DS. Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2020;110:102356.
88. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941;47:200–2.
89. Beutner EH. Immunofluorescent staining: the fluorescent antibody method. *Bacteriological reviews* 1961;25: 49–76.
90. Robbins WC, Holman HR, Deicher H, et al. Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Med Biol* 1957;96:575–579.
91. Koffler D, Agnello V, Thoburn R, et al. Systemic lupus erythematosus: prototype of immune complex nephritis in man. *J Exp Med.* 1971;134:169–79.
92. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1967;126:607–24.
93. Williams DG, Adu D. Circulating DNA-anti-DNA complexes in lupus nephritis and idiopathic nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1980;17:629–36.
94. Adu D, Dobson J, Williams DG. DNA-anti-DNA circulating complexes in the nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1981;43:605–14.
95. Toong C, Adelstein S, Phan TG. Clearing the complexity: immune complexes and their treatment in lupus nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011;4:17–28.
96. Rovin BH, Parikh SV. Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis* 2014;63:677–90.
97. Roberts JL, Wyatt RJ, Schwartz MM, et al. Differential characteristics of immune-bound antibodies in diffuse proliferative and membranous forms of lupus glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;29:223–41.
98. Valentijn RM, van Overhagen H, Hazevoet HM, et al. The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:904–913.
99. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel).* 2015;1:91–9.
100. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25:689–695.
101. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–250.
102. Habib CM, Gleichmann U, & Lison AE. Renal lesions in systemic lupus erythematosus: A study by Electron microscopy. *Journal of Clinical Investigation* 1965;44:1425–1435.
103. Mikhailov A. Systemic lupus erythematosus. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneysle.html>. Accessed October 30th, 2023
104. Kim YH, Choi YJ, Reiner L. Ultrastructural "fingerprint" in cryoprecipitate and glomerular deposits: a case report of systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1981;12:86–9.
105. Su CF, Chen HH, Yeh JC, et al. Ultrastructural 'fingerprint' in cryoprecipitates and glomerular deposits: a clinicopathologic analysis of fingerprint deposits. *Nephron* 2002;90:37–42.
106. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966;96:464–471.
107. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens. *Adv Immunol* 1982;33:167–240.
108. Reichlin M. Current perspectives on serological reactions in SLE patients. *Clin Exp Immunol* 1981;44:1–10.
109. Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978;62(3):560–567.

110. Moulin AM. The immune system: a key concept for the history of immunology. *Hist Philos Life Sci.* 1989;11:221-236.
111. Poletaev AB, Churilov LP, Stroev YI, et al. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology* 2012;19:221-31.
112. Heath V, Mason D, Ramirez F, Seddon B. Homeostatic mechanisms in the control of autoimmunity. *Semin Immunol* 1997;9:375-80.
113. Jennette JC, Falk RJ. The rise and fall of horror autotoxicus and forbidden clones. *Kidney Int* 2010;78:533-5.
114. Chang C. Autoimmunity: from black water fever to regulatory function. *J Autoimmun* 2014;48-9: 1-9.
115. Ahsan H. Selfie: Autoimmunity, boon or bane. *J Immunoassay Immunochem* 2017;38:235-46.
116. Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and selftolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998;280:243-8.
117. Selmi C, Gao B, Gershwin ME. The long and latent road to autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2018;15:543-6.
118. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1357-66.
119. Yu F, Haas M, Glassock R, et al. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-95.
120. Adamichou C, Georgakis S, Bertsias G. Cytokine targets in lupus nephritis: current and future prospects. *Clin Immunol* 2019;206:42-52.
121. Frangou E, Georgakis S, Bertsias G. Update on the cellular and molecular aspects of lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2020;216:108445.
122. Obrișcă B, Sorohan B, Tuță L, et al. Advances in lupus nephritis pathogenesis: from bench to bedside. *Int J Mol Sci* 2021;22:3766.
123. Ding X, Ren Y, He X. IFN-I mediates lupus nephritis from the beginning to renal fibrosis. *Front Immunol* 2021;12:676082.
124. Xipell M, Lledó GM, Egan AC, et al. From systemic lupus erythematosus to lupus nephritis: The evolving road to targeted therapies. *Autoimmun Rev* 2023;22:103404.
125. Dias R, Hasparyk UG, Lopes MP, et al. Novel biomarkers for lupus nephritis in the "OMICS" Era. *Curr Med Chem* 2021;28:6011-44.
126. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;2019:1151-9.
127. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45.
128. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713-23.
129. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S78-S85.
130. Soffer LJ, Levitt MF, Baehr G. Use of cortisone and adrenocorticotrophic hormone in acute disseminated lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med* 1950;86:558-573.
131. Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocotrophic hormone. *Ann Intern Med* 1952;36:1-38.
132. Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1961;57:495-511.
133. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964;63:537-50.
134. Scheinberg M. The history of pulse therapy in lupus nephritis (1976-2016). *Lupus Sci Med* 2016;3:e000149.
135. Kostopoulou M, Pitsigavdaki S, Bertsias G. Lupus Nephritis: Improving treatment options. *Drugs* 2022;82:735-748.
136. Jourde-Chiche N, Bobot M, Burtey S, et al. Weaning maintenance therapy in lupus nephritis: For whom, when, and how? *Kidney Int Rep* 2023;8:1481-1488.
137. Dubois, EL. Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1954;93:667.
138. Cameron JS, Boulton-Jones M, Robinson R, et al. Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide *Lancet* 1970;2:846-849.
139. Hadidi T. Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1970;29:673-676.
140. Drinkard JP, Stanley TM, Dornfeld L, et al. Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis. Clinical histological and immunological change with therapy. *Medicine* 1970;49:411-32.
141. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
142. Houssiau FA, D'Cruz d, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
143. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S and the MAINTAIN Nephritis Trial Group, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheuma Dis* 2016;75:526-531.
144. Favre H, Miescher PA, Huang YP, et al. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989 (suppl 1), 57.
145. Balletta M, Sabella D, Magri P, et al. Cyclosporin plus steroids versus steroids alone in the treatment of lupus nephritis. *Contrib Nephrol.* 1992;99:129-30.
146. Mok CC, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-7.
147. Heo YA. Voclosporin: first approval. *Drugs* 2021;81:605-10.
148. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>
149. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.

150. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
151. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002;116:465-7.
152. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, 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;62:222-33.
153. Rovin BH, Furie R, Latinis KM, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
154. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04221477>
155. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus* 2021;30:1705-1721.
156. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63-72.
157. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:287-293.
158. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-1128.
159. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, et al. POS0690 randomized, controlled, phase 2 trial of type 1 IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1):592.
160. Jayne D, Rovin B, Mysler E, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus Sci Med* 2023;10:e000910.
161. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
162. Masood S, Jayne D, Karim Y. Beyond immunosuppression-challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:106-15.
163. Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:15-9.
164. Felten R, Sagez F, Gavand P-E, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. *Lupus Sci Med* 2019;6:e000303.
165. Roenigk HH, Haserick JR, Nakamoto S, et al. Systemic lupus erythematosus and renal Transplantation: Report of two cases. *Arch Dermatol* 1965;92:263-270.
166. The 12th Report of the Human Renal Transplant Registry. Prepared by the Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. *JAMA* 1975;233:787-96.
167. Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, et al. Improving outcomes in patients with lupus and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2013;26:590-6.
168. Rodelo J, González LA, Ustáriz J, et al. Kidney transplantation outcomes in lupus nephritis: A 37-year single-center experience from Latin America. *Lupus* 2021;30:1644-1659.
169. Pattanaik D, Green J, Talwar M, et al. Relapse and outcome of lupus nephritis after renal transplantation in the modern immunosuppressive era. *Cureus* 2022;14:e20863.
170. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
171. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902-6.
172. Albrecht J, Werth VP. Clinical outcome measures for cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1137-43.
173. Petri M, Kasitanon N, Lee SS, et al.; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: development of a renal activity score and renal response index. *Arthritis Rheum* 2008 Jun;58:1784-8.
174. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012;64:3660-3665.
175. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:1586-1591.
176. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:69-78.
177. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1.
178. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
179. Ward MM. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus: impact of disease and treatment on psychosocial function. *Arthritis Rheum* 1993;36:1564-70.
180. Gladman D, Urowitz M, Fortin P, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. *J Rheumatol* 1996;23:1953-5.

181. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, et al. "Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2007;57:972-979.
182. Burgos PI, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1179-1186.
183. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus Nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:7.
184. Thompson JC, Mahajan A, Scott DA, et al. The economic burden of lupus nephritis: a systematic literature review. *Rheumatol Ther* 2022;9:25-47.
185. Slawsky KA, Fernandes AW, Fusfeld L, et al. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1224-1232.
186. Kan H, Guerin A, Kaminsky MS, et al. A longitudinal analysis of costs associated with change in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Med Econ* 2013;16:793-800.
187. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020;6:e001263.
188. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos M A., et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica: Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología (Madrid)*, 2012;32:1-35.
189. Kidney Disease. Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl):139-274.
190. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, 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;71:1771-82.
191. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al., American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management, of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797-808.
192. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965-1973.
193. Grupo de trabajo de la 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. Guías de Práctica Clínica en el SNS. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf

REVISIÓN Nº 2



Ana María Márquez Ortiz

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (CSIC).
Granada.

GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA NEFRITIS LÚPICA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que presenta una etiología compleja, ya que en su patogénesis participan numerosos factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Existen distintas evidencias que apoyan firmemente la noción de una contribución poligénica a la patogénesis del LES. Por un lado, la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad son mayores en las personas de ascendencia no europea, especialmente en las de ascendencia africana. Además, la gravedad del LES también varía entre los grupos étnicos, siendo más grave en las poblaciones no europeas ^{1,2}. Por otro lado, los gemelos monocigóticos tienen más probabilidad de ser concordantes para el LES que los gemelos dicigóticos ³. Así mismo, se ha documentado claramente la agregación familiar del LES, y la mayoría de los pedigrís apoyan una herencia compleja no mendeliana ⁴.

Entre las diversas manifestaciones orgánicas del LES, la nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más graves, ya que puede provocar daños orgánicos e insuficiencia renal, lo que se traduce en malos resultados clínicos. Existen evidencias que demuestran que, al igual que en el LES, la susceptibilidad a desarrollar NL está también influida por factores genéticos, habiéndose identificado varios genes implicados en esta complicación, así como por factores epigenéticos, involucrados en la regulación de los procesos fisiológicos y patológicos asociados con el desarrollo y la progresión de la NL (Figura 1).

GENES ASOCIADOS CON LA NEFRITIS LÚPICA

Existen dos enfoques principales para identificar factores genéticos asociados con una patología determinada, los estudios de asociación de gen candidato, que consisten en el análisis de uno o unos pocos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) localizados en un gen o región de interés, y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association study*), que permiten analizar simultáneamente millones de SNPs localizados a lo largo de todo el genoma y que no necesitan, por tanto, de una hipótesis de partida.

Los estudios de asociación genética llevados a cabo en el LES, principalmente los GWAS, han revelado más de 100 genes de riesgo para esta enfermedad, incluyendo loci que contienen genes relevantes en el sistema inmunológico innato y adaptativo ⁵. Aunque la mayoría de estos estudios no tenían como objetivo analizar el fenotipo nefrítico, algunos de estos genes también se encontraron asociados con la NL. Además, en los últimos años, se han llevado a cabo algunos estudios centrados en la identificación de genes específicamente responsables de la NL, no asociados a la susceptibilidad del LES en general ^{6,7}. Aunque los mecanismos funcionales exactos de estos genes relacionados con la NL siguen sin estar claros,

parece que la base genética de esta complicación implica una combinación de genes generales de susceptibilidad al LES que funcionan en el sistema inmunológico y genes más específicos relacionados con el riñón que predisponen específicamente a la NL.

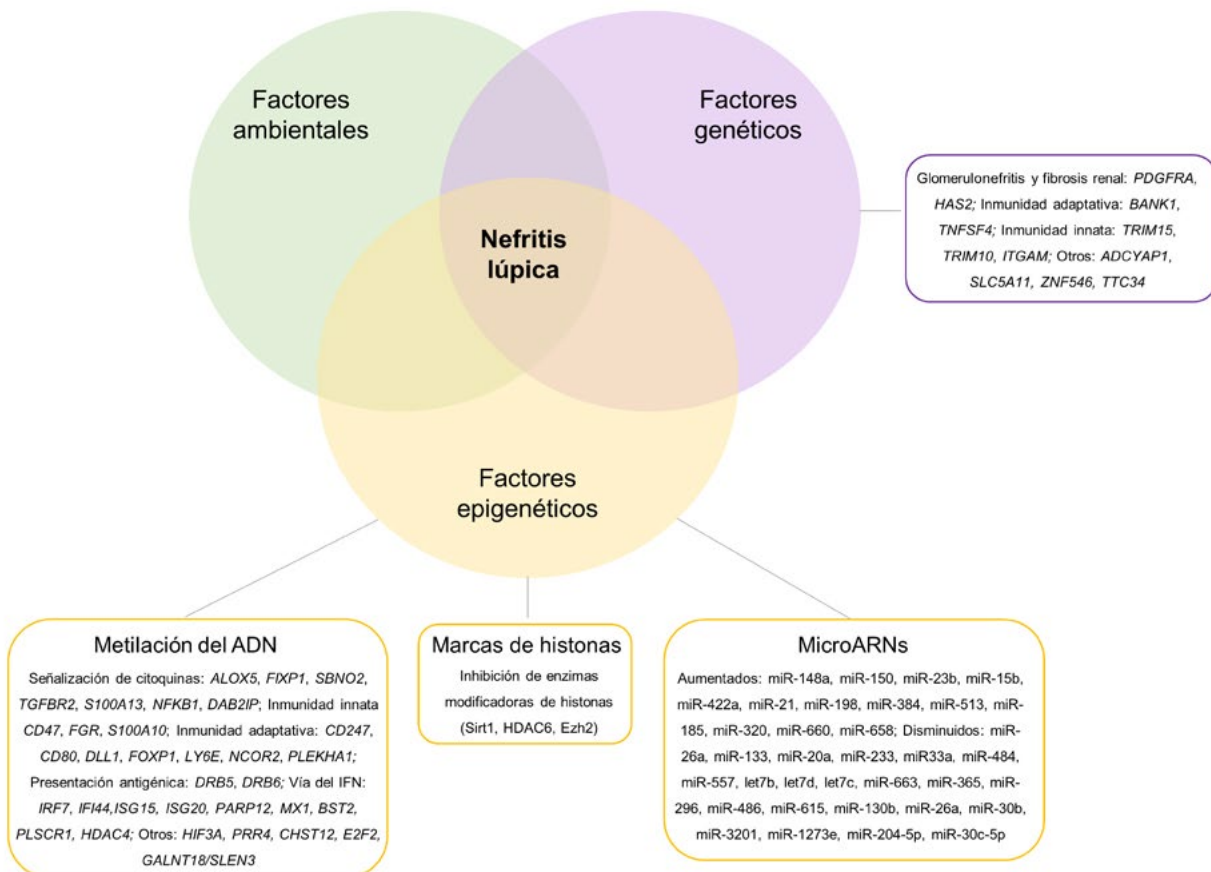
ASOCIACIONES DENTRO DE LA REGIÓN HLA

La región del antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés *human leukocyte antigen*) se encuentra en el cromosoma 6 y desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunológica.

Numerosos estudios han demostrado que el HLA está asociado con la NL. En 2013, Bolin y colaboradores encontraron que un polimorfismo, que marcaba el alelo clásico HLA-DRB1*0301, era un factor de riesgo para la NL, así como para la nefritis proliferativa, en comparación con controles sanos⁸. Más tarde, un metanálisis de 25 estudios de asociación caso/control

demonstró un efecto protector de los alelos DR4 y DR11 para la NL, mientras que DR3 y DR15 estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación⁹. En 2017, un análisis de secuenciación integral de toda la región HLA en 1.331 pacientes con NL y 1.296 controles sanos verificó la asociación con el HLA en la población Han¹⁰. Concretamente, identificaron cinco variantes que conferirían susceptibilidad a la NL de manera independiente, incluyendo las posiciones aminoacídicas 11, 45, 156 y 76 de las proteínas HLA-DRβ1, HLA-DQβ1, HLA-A y HLA-DPβ1, respectivamente, y una variante de cambio de sentido (rs114580964, p.L1980I) localizada en el gen *PRRC2A*, implicado en inflamación. Las cuatro variantes aminoacídicas identificadas participan en la unión al antígeno, lo que sugiere que los cambios conformacionales en las moléculas de HLA, como consecuencia de estas variantes, podrían influir en la presentación de péptidos a las células T, modulando así el riesgo de NL. Cabe destacar que la posición 11 de HLA-DRβ1 se había identificado previamente como una variante de riesgo para el LES en general.

Figura 1. Principales factores genéticos y epigenéticos asociados con el riesgo de nefritis lúpica.



ASOCIACIONES FUERA DE LA REGIÓN HLA

Durante los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios de asociación de gen candidato que han descrito varios genes asociados con la susceptibilidad a desarrollar NL. Estos genes están implicados en rutas biológicas relevantes, como el aclaramiento de inmunocomplejos, la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa, la muerte celular programada y la patogénesis intrarrenal. Sin embargo, la mayor parte de estas asociaciones no han sido confirmadas, por lo que no se pueden considerar loci de riesgo establecidos para la NL.

Más recientemente, se han realizado varios GWAS que han permitido conocer mejor el componente genético de esta complicación. En el año 2014, se llevó a cabo el primer GWAS centrado en la identificación de loci de susceptibilidad para la NL⁶. En este estudio se analizaron más de 1,6 millones de variantes genéticas cuyas frecuencias fueron comparadas entre 588 mujeres con NL y 1.412 mujeres con LES que no presentaban NL, todas ellas de origen europeo. Se identificaron tres SNPs, localizados fuera de la región HLA, asociados con esta complicación. Sin embargo, a pesar de su elevada significación estadística, estas señales no alcanzaron el umbral de significación establecido para estos estudios. No obstante, los autores también evaluaron los niveles de expresión génica en los pacientes con NL para los genes localizados en las regiones asociadas, con el fin de apoyar su posible papel en el desarrollo de esta complicación.

El SNP más fuertemente asociado a la NL estaba localizado en una región intergénica cercana al gen *PDGFRA*, que codifica el polipéptido α del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Además, también se identificó un aumento de los niveles de expresión del gen *PDGFRA* tanto en los glomérulos renales como en el túbulo-intersticio de pacientes con NL. El PDGF y sus vías asociadas actúan promoviendo la proliferación celular local, la síntesis de matriz extracelular, la quimiotaxis y la producción de citoquinas, y desempeñan un papel regulador en la inflamación¹¹. Además, la sobreproducción de PDGF se ha implicado en la proliferación celular y la producción de matriz extracelular que acompaña a la glomerulonefritis (GN) experimental en modelos animales de LES y a la GN espontánea en humanos. También se ha descrito que la expresión génica de *PDGF* y *PDGFR* aumenta en el tejido renal de pacientes con formas proliferativas de GN¹².

La segunda señal de asociación más fuerte se observó con un SNP intrónico localizado dentro del gen *SLC5A11*, un cotransportador responsable de la captación celular activa de glucosa y otros nutrientes. El *SLC5A11* se propuso inicialmente como gen candidato para el LES¹³; sin embargo, actualmente, no se considera un locus de susceptibilidad para esta enfermedad.

Finalmente, la tercera asociación estaba localizada en una región intergénica, cerca del gen *HAS2*. Este gen codifica la hialuronano sintasa 2, la cual conduce a la producción del componente de la matriz extracelular hialuronano. El hialuronano se acumula en la corteza renal en la fase de cicatrización de la enfermedad renal inmunomediada, produciendo fibrosis renal patológica. Así, la deposición de hialuronano parece ser prominente en un modelo murino con enfermedad renal, un efecto mediado en parte por la síntesis local de *HAS2*¹⁴. Además, se ha descrito que el aumento de la síntesis de hialuronano puede estar mediado por los efectos de las citoquinas proinflamatorias, ya que se observó que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ) aumentaban notablemente la síntesis de hialuronano y la expresión de *HAS2* en líneas celulares de los túbulos renales.

Por otro lado, los autores de este GWAS también evaluaron la posible asociación con NL de 31 loci de susceptibilidad previamente asociados con LES. Tras la comparación de las pacientes de LES con y sin NL, identificaron 3 SNPs significativamente asociados con el desarrollo de esta manifestación. Uno de ellos estaba localizado en la región HLA, y marcaba el haplotipo de riesgo para LES HLA-DR3, mientras que los otros dos estaban localizados fuera de esta región, cerca del gen *TNFSF4* y dentro del gen *ITGAM*. Ambos genes desempeñan un papel muy relevante en la respuesta inmunológica. *ITGAM* codifica CD11b, un componente del receptor del complemento 3 (CR3) que media la adhesión, migración y fagocitosis de leucocitos en diferentes células, incluyendo neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, y contribuye a la fagocitosis de partículas opsonizadas, como células apoptóticas e inmunocomplejos. *TNFSF4* codifica OX40L, que se une a su contrarreceptor OX40 proporcionando una fuerte señal coestimuladora que conduce a un aumento de la proliferación de células T efectoras y promueve las respuestas mediadas por las células T CD4+. Además, estas señales permiten que las células T sobrevivan, se dividan y produzcan citoquinas.

En el año 2018, se llevó a cabo otro estudio genético a gran escala en el que se evaluó la asociación con la NL de más de 800.000 SNPs en 1.244 pacientes de LES de diferentes etnias (europeos, hispanos, asiáticos y afroamericanos), 606 de ellos con NL¹⁵. Este análisis permitió identificar 4 loci asociados con la NL, *TRIM10*, *TRIM15*, *ZNF546* y *TTC34*; no obstante, estas asociaciones tampoco alcanzaron la significación estadística establecida para los estudios genómicos. Mientras que *ZNF546* no tiene una función conocida relacionada con autoinmunidad o enfermedad renal, *TTC34* se ha descrito como posible autoantígeno en el LES¹⁶ y las proteínas TRIM desempeñan papeles importantes en la inmunidad innata y la respuesta antiviral¹⁷. Esto es consistente con el conocido papel que juega la firma del IFN en el LES, así como con nuevas evidencias que implican la activación de elementos retrovirales como potenciales desencadenantes del LES¹⁸.

Otro estudio enfocado en conocer mejor el componente genético de la NL fue publicado en el año 2021¹⁹. En este caso se analizaron un total de 2.886 pacientes con LES de origen europeo, 947 de ellos con NL, mediante una aproximación en dos etapas. En la primera etapa se analizaron 377 pacientes con NL y 714 sin NL mediante la plataforma ImmunoChip, que permite analizar casi 200.000 SNPs localizados en regiones genéticas previamente asociadas a enfermedades de base inmunológica o que por su función puedan estar involucradas en dichas enfermedades. Los SNPs más fuertemente asociados en esta etapa fueron analizados en la siguiente, en la que se incluyeron dos cohortes, una consistente en 216 pacientes con NL y 746 sin NL y otra con 354 pacientes con NL y 479 sin esta complicación. Tras el análisis combinado de las distintas cohortes, varios SNPs localizados en el gen *BANK1*, un locus de susceptibilidad para el LES, mostraron la asociación más fuerte con la NL. *BANK1* es una proteína adaptadora de células B que se expresa principalmente en células B maduras y, en menor medida, en células mieloides y células dendríticas plasmacitoides y desempeña un papel en la señalización del receptor de células B, la señalización mediada por CD40 y la señalización de los receptores tipo Toll.

Finalmente, en 2022 se publicó un nuevo GWAS en que se incluyeron 592 pacientes de LES con NL y 453 pacientes sin NL, pertenecientes al grupo étnico Han²⁰. Las señales más asociadas en el GWAS se seleccionaron para su validación en una cohorte independiente consistente en 191 pacientes de LES con NL y 171 sin NL. El análisis combinado de ambas cohortes identificó una señal en una región intergénica del cromosoma 8, entre los genes *LINCO0470*, que codifica un ARN largo no codificante, y *ADCYAP1*, el cual codifica PACAP, un péptido con un efecto protector en riñón^{21,22}. Además, los autores examinaron los niveles de expresión génica de *LINCO047* y *ADCYAP1* en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, del inglés *peripheral blood mononuclear cells*) de seis pacientes con NL y seis individuos sanos, identificando una menor expresión de ambos genes en pacientes con esta complicación.

FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA NEFRITIS LÚPICA

La epigenética se refiere al estudio de todas aquellas modificaciones que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, representando el nexo de unión entre la genética y el ambiente. De esta manera, determinados factores de predisposición ambientales pueden dar lugar a modificaciones epigenéticas que alteren la expresión de ciertos genes, pudiendo contribuir al desarrollo de una determinada patolo-

gía. Los procesos epigenéticos mejor caracterizados y más estudiados son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microARNs.

Al igual que en el caso de los factores genéticos, para identificar marcas epigenéticas asociadas con una determinada enfermedad se pueden llevar a cabo dos tipos de estrategias caso/control: analizar una determinada marca epigenética en un gen o región concreta de interés o analizar dicha marca a lo largo de todo el genoma mediante los llamados estudios de asociación del epigenoma completo (EWAS, del inglés *epigenome-wide association study*). Esta última estrategia ha sido muy utilizada en los últimos años, permitiendo identificar perfiles epigenéticos, principalmente de metilación, específicos de una enfermedad o rasgo.

CAMBIOS EN LA METILACIÓN DEL ADN ASOCIADOS A LA NEFRITIS LÚPICA

La metilación del ADN es un proceso epigenético que implica la adición de grupos metilo (-CH₃) a las citosinas que se encuentran en las secuencias de ADN. Esta modificación química ocurre en la posición 5' del anillo de la citosina y casi exclusivamente en los llamados sitios CpG, regiones de ADN donde un nucleótido citosina es seguido por un nucleótido guanina en la secuencia lineal de bases. Este proceso está regulado por una clase de enzimas llamadas ADN metiltransferasas, que agregan grupos metilo al ADN, y por desmetilasas, que eliminan estos grupos.

La metilación del ADN juega un papel crucial en la regulación de la expresión génica y en la estabilidad del genoma. En general, la metilación del ADN en regiones promotoras de genes se asocia con una disminución en la expresión génica, mientras que la metilación del ADN en regiones distales al promotor suele estar asociada con la activación de genes.

En los últimos años se han realizado varios estudios para identificar cambios en el nivel de metilación en pacientes con NL. Así, un EWAS realizado en PBMCs de 322 mujeres europeas con LES, de las cuales 80 tenían NL, analizó más de 400.000 sitios CpG distribuidos a lo largo de todo el genoma. Este estudio permitió identificar 19 sitios CpG diferencialmente metilados en pacientes con NL con respecto a aquellos que no mostraban esta complicación. Estos sitios mapeaban en 18 regiones genómicas, principalmente localizadas en genes que regulan la respuesta a la hipoxia tisular y la señalización mediada por IFN. Además, las asociaciones identificadas en cuatro de estos sitios, localizados en los genes *HIF3A*, *IFI44* y *PRR4*, fueron validadas en células T CD4+²³. Coit et al. también observaron resultados similares en células T CD4+ naïve procedentes de una cohorte de 56

mujeres con lupus, 28 de ellas con afectación renal ²⁴. Concretamente, identificaron 191 sitios CpG, localizados en 121 genes, diferencialmente metilados en pacientes de LES con NL, pero no en pacientes sin esta manifestación, comparados con individuos sanos. Muchos de los sitios hipometilados en pacientes estaban localizados en genes inducidos por IFN, incluyendo *ISG15*, *ISG20*, *IFI44*, *PARP12*, *BST2* e *IRF7*, entre otros. Además, los autores demostraron que un sitio CpG ubicado en el gen *CHST12* estaba hipometilado en pacientes con NL y mostraba una sensibilidad y una especificidad relativamente altas para detectar pacientes con esta complicación. *CHST12* codifica una sulfotransferasa que modifica los residuos de N-acetilgalactosamina de la condroitina, un proteoglicano presente en el cartílago, las matrices extracelulares y la superficie celular.

Otro estudio publicado en el año 2016 analizó el metiloma y el transcriptoma de PBMCs procedentes de 15 pacientes de LES con NL, 15 pacientes sin esta manifestación y 25 individuos sanos ²⁵. La comparación de los niveles de expresión entre pacientes con NL e individuos sanos identificó 1.000 genes sobreexpresados y 1.028 genes cuya expresión estaba disminuida en pacientes. Con respecto a los niveles de metilación, se identificaron 8.601 sitios hipometilados y 354 hipermetilados en pacientes con NL comparados con individuos sanos. Además, la comparación entre pacientes con y sin NL permitió identificar 3 genes diferencialmente expresados entre ambos subtipos de pacientes, incluyendo *MX1*, un gen inducible por IFN cuyos niveles de expresión se encuentran elevados tanto en PBMCs como en células renales de pacientes con NL, *E2F2*, que codifica un factor de transcripción implicado en el ciclo celular y la síntesis de ADN, y *GPR84*, que codifica un receptor acoplado a proteínas G que juega un papel en la inflamación ²⁶.

Finalmente, un estudio más reciente llevado a cabo en neutrófilos de 54 mujeres con LES evaluó si los cambios en el perfil de metilación correlacionaban con el desarrollo de NL. De esta manera, identificaron un sitio CpG, localizado en el gen *GALNT18*, cuya desmetilación estaba asociada con el desarrollo de esta complicación ²⁷. *GALNT18* codifica una enzima implicada en glicosilación y que, por tanto, no tiene una relación directa con la patogénesis de la NL. Sin embargo, este gen está localizado cerca del locus de susceptibilidad para el LES *SLENS3*.

MODIFICACIÓN DE HISTONAS EN LA NEFRITIS LÚPICA

La modificación de histonas consiste en la modificación covalente postraducciona de las colas amino terminales de las histonas, las proteínas que forman los nucleosomas, lo que conduce a la compactación o descompactación de la cromatina y a la alteración

de la transcripción. Las modificaciones que pueden sufrir las histonas, conocidas también como marcas de histonas, son muy variadas, incluyendo acetilación, fosforilación, metilación, ADP-ribosilación, sumolación, y ubiquitinación. Sin embargo, algunas de estas marcas juegan un papel especialmente relevante en la regulación de la expresión génica, como la acetilación/desacetilación de determinados residuos de lisina, mediada por las enzimas histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC), y la metilación de lisinas, catalizada por metiltransferasas (HMT). En general, la acetilación de H3 y H4 (H3ac y H4ac) y la dimetilación o trimetilación de la lisina en posición 4 de H3 (H3K4me2/3) median la descompactación de la cromatina y el aumento de la transcripción, mientras que la dimetilación o trimetilación de la lisina en posición 9 de H3 (H3K9me2/3) y la trimetilación de la lisina 27 de H3 (H3K27me3) conducen a la compactación de la cromatina y a la consecuente represión transcripcional.

Hasta el momento, se han llevado a cabo pocos estudios analizando el papel de las marcas de histonas en la NL. En uno de estos estudios se describió una asociación positiva entre los niveles urinarios de la histona desacetilasa sirtuina-1 (*Sirt1*) y la actividad de la enfermedad en la NL ²⁸. Además, en otro estudio demostraron que un inhibidor de *Sirt1*, el resveratrol, mejoraba la NL en un modelo murino de LES con afectación renal, ya que resultaba en la eliminación de células B autorreactivas ²⁹. De forma similar, diferentes estudios han demostrado que la inhibición de la histona desacetilasa 6 (*HDAC6*) es capaz de mejorar notablemente la NL en modelos murinos de LES ³⁰⁻³². Por otro lado, la inhibición de la histona metiltransferasa *Ezh2* ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con LES y reducir significativamente la inflamación renal en modelos de ratón ³³.

MICROARNs EN LA NEFRITIS LÚPICA

Los microARNs (miRNAs) son ARNs no codificantes, es decir, moléculas de ARN funcional que no se pueden traducir a proteína. Los miRNAs funcionan uniéndose al ARNm, lo que conduce a la represión de la traducción y/o a la degradación del ARNm, resultando en una disminución de la producción de proteínas específicas.

En los últimos años, se han descrito un gran número de miRNAs que se encuentran desregulados en pacientes con NL, algunos de los cuales se han propuesto como biomarcadores de esta complicación. Así, Zhang y colaboradores encontraron que los niveles de miR-15b en plasma pueden predecir la actividad de la enfermedad y la baja tasa de filtración glomerular estimada en el LES ³⁴. Además, el aumento

de miR-148a se ha relacionado con las recaídas renales, al influir en la homeostasis de las células B³⁵. En pacientes con NL, miR-150 ha sido propuesto como un prometedor biomarcador de daño renal, ya que disminuye la expresión del gen *SOCS1*, promoviendo la fibrosis renal a través del aumento de moléculas profibróticas³⁶. Por otro lado, se ha descrito que la sobreexpresión de miR-23b reducía la severidad de las lesiones renales en modelos murinos de LES con afectación renal³⁷. Un estudio publicado en el año 2016 identificó 24 miRNAs desregulados en tejido renal de pacientes con NL en comparación con controles³⁸. El miRNA más sobreexpresado en pacientes fue miR-422a, el cual se correlacionó con lesiones de necrosis fibrinoide. Otro miRNA con un papel relevante en la NL es miR-130b, cuya expresión se encontró disminuida en tejido renal de pacientes de LES y en modelos murinos³⁹. Además, se demostró que esta expresión disminuida correlacionaba negativamente con la activación anormal de la respuesta del IFN en pacientes con NL. Así, la sobreexpresión in vivo de miR-130b en un modelo de ratón redujo la progresión de la NL, con una disminución de la proteinuria, niveles más bajos de depósito de inmunocomplejos y ausencia de lesiones glomerulares. También se ha descrito una disminución de los niveles de miR-26a y miR-30b en los riñones y la orina de los pacientes con NL, así como su papel en la regulación del ciclo celular de las células mesangiales⁴⁰. Los niveles de estos miRNAs están controlados por HER-2, que se encuentra sobreexpresado en los riñones y la orina de pacientes con NL. Por lo tanto, HER-2, miR-26a y miR-30b podrían considerarse biomarcadores potenciales de NL. Finalmente, otro estudio en el que se analizó el perfil de expresión de más de 2.000 miRNAs identificó una disminución de los niveles de cuatro de ellos, miR-3201, miR-1273e, miR-204-5p, and miR-30c-5p, en pacientes con NL comparados con individuos sanos. Además, dos de estos miRNAs, miR-3201 y miR-1273e, se asociaban con inflamación glomerular⁴¹.

CONCLUSIONES

En los últimos años ha quedado patente que los factores genéticos tienen un papel relevante en el desarrollo de la NL. Sin embargo, la mayor parte de las asociaciones descritas no se han confirmado en distintos estudios y/o no han alcanzado el umbral de significación necesario, por lo que no pueden considerarse asociaciones consistentes. Esto se debe principalmente al limitado tamaño muestral de los estudios realizados hasta el momento. Además, el mecanismo exacto subyacente a las asociaciones identificadas no está muy claro y no es suficiente para explicar completamente la patogénesis de la NL. Por lo tanto, para avanzar en el conocimiento del componente genético de esta com-

plicación, es necesario realizar estudios genéticos a gran escala en cohortes de mayor tamaño, así como estudios funcionales que permitan determinar el mecanismo a través del cual estas asociaciones influyen en el desarrollo de la NL.

Por otro lado, los avances en el conocimiento del papel de la epigenética en el desarrollo de la NL han brindado una nueva perspectiva sobre los mecanismos subyacentes de esta complicación. La epigenética, como un puente entre el genoma y el ambiente, ha demostrado ser crucial en la regulación de los genes involucrados en la NL, tanto en la activación como en la supresión. La comprensión de cómo los factores epigenéticos pueden influir en la expresión génica y desencadenar respuestas inflamatorias aberrantes a nivel renal está abriendo nuevas vías para el desarrollo de enfoques terapéuticos más específicos y personalizados.

Por tanto, es de esperar que los avances en el campo de la genética y la epigenética nos acerquen cada vez más a un diagnóstico temprano y a estrategias terapéuticas más eficaces para los pacientes con NL, lo que representa un paso significativo hacia el objetivo final de mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, Acevedo-Vasquez E, Kelly JA, Langefeld CD, et al. Impact of Genetic Ancestry and Sociodemographic Status on the Clinical Expression of Systemic Lupus Erythematosus in American Indian-European Populations. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3687–94.
2. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;9:A277–87.
3. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35(3):311–8.
4. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005 ;52(4):1138–47.
5. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;ard-2022-223741.
6. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2859–70.
7. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, Croker JA, Williams AH, Garner NE, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):390–6.
8. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, Jönsen A, Sjöwall C, Svenungsson E, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One.* 2013;8(12):e84450.

9. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(1):17–28.
10. 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;28(11):3383–94.
11. Ostendorf T, Eitner F, Floege J. The PDGF family in renal fibrosis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1041–50.
12. Matsuda M, Shikata K, Makino H, Sugimoto H, Ota K, Akiyama K, et al. Gene expression of PDGF and PDGF receptor in various forms of glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 1997;17(1):25–31.
13. Tsao BP, Cantor RM, Grossman JM, Kim SK, Strong N, Lau CS, et al. Linkage and interaction of loci on 1q23 and 16q12 may contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2928–36.
14. Feusi E, Sun L, Sibalic A, Beck-Schimmer B, Oertli B, Wüthrich RP. Enhanced hyaluronan synthesis in the MRL-Fas(lpr) kidney: role of cytokines. *Nephron.* 1999;83(1):66–73.
15. Lanata CM, Nititham J, Taylor KE, Chung SA, Torgerson DG, Seldin ME, et al. Genetic contributions to lupus nephritis in a multiethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One.* 2018;13(6): e0199003.
16. Ross KA. Coherent Somatic Mutation in Autoimmune Disease. *PLoS One.* 2014;9(7): e101093.
17. Hatakeyama S. TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity, and Carcinogenesis. *Trends Biochem Sci.* 2017;42(4):297–311.
18. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16039.
19. Bolin K, Imgenberg-Kreuz J, Leonard D, Sandling JK, Alexsson A, Pucholt P, et al. Variants in BANK1 are associated with lupus nephritis of European ancestry. *Genes Immun.* 2021;22(3):194–202.
20. Song K, Zheng X, Liu X, Sheng Y, Liu L, Wen L, et al. Genome-wide association study of SNP- and gene-based approaches to identify susceptibility candidates for lupus nephritis in the Han Chinese population. *Front Immunol.* 2022;13: 908851.
21. Sakuma Y, Ricordi C, Miki A, Yamamoto T, Mita A, Barker S, et al. Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in islet transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(1):343–5.
22. Szakaly P, Kiss P, Lubics A, Magyarlaki T, Tamas A, Racz B, et al. Effects of PACAP on survival and renal morphology in rats subjected to renal ischemia/reperfusion. *J Mol Neurosci.* 2008;36(1–3):89–96.
23. Mok A, Solomon O, Nayak RR, Coit P, Quach HL, Nititham J, et al. Genome-wide profiling identifies associations between lupus nephritis and differential methylation of genes regulating tissue hypoxia and type 1 interferon responses. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1): e000183.
24. Coit P, Renauer P, Jeffries MA, Merrill JT, McCune WJ, Maksimowicz-McKinnon K, et al. Renal involvement in lupus is characterized by unique DNA methylation changes in naïve CD4+ T cells. *J Autoimmun.* 2015;61:29–35.
25. Zhu H, Mi W, Luo H, Chen T, Liu S, Raman I, et al. Whole-genome transcription and DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells identified aberrant gene regulation pathways in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1): 162.
26. Suzuki M, Takaishi S, Nagasaki M, Onozawa Y, Iino I, Maeda H, et al. Medium-chain fatty acid-sensing receptor, GPR84, is a proinflammatory receptor. *J Biol Chem.* 2013;288(15):10684–91.
27. Coit P, Ortiz-Fernandez L, Lewis EE, McCune WJ, Maksimowicz-McKinnon K, Sawalha AH. A longitudinal and transancestral analysis of DNA methylation patterns and disease activity in lupus patients. *JCI insight.* 2020;5(22): e143654.
28. Olivares D, Perez-Hernandez J, Forner MJ, Perez-Soriano C, Tormos MC, Saez GT, et al. Urinary levels of sirtuin-1 associated with disease activity in lupus nephritis. *Clin Sci.* 2018;132(5):569–79.
29. Jhou JP, Chen SJ, Huang HY, Lin WW, Huang DY, Tzeng SJ. Upregulation of FcγRIIB by resveratrol via NF-κB activation reduces B-cell numbers and ameliorates lupus. *Exp Mol Med.* 2017;49(9): e381.
30. Ren J, Catalina MD, Eden K, Liao X, Read KA, Luo X, et al. Selective Histone Deacetylase 6 Inhibition Normalizes B Cell Activation and Germinal Center Formation in a Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:2512.
31. Vieson MD, Gojmerac AM, Khan D, Dai R, van Duzer JH, Mazitschek R, et al. Treatment with a selective histone deacetylase 6 inhibitor decreases lupus nephritis in NZB/W mice. *Histol Histopathol.* 2017;32(12):1317–32.
32. Choi EW, Song JW, Ha N, Choi Y II, Kim S. CKD-506, a novel HDAC6-selective inhibitor, improves renal outcomes and survival in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2018;8(1): 17297.
33. Wu L, Jiang X, Qi C, Zhang C, Qu B, Shen N. EZH2 Inhibition Interferes With the Activation of Type I Interferon Signaling Pathway and Ameliorates Lupus Nephritis in NZB/NZW F1 Mice. *Front Immunol.* 2021;12: 653989.
34. Zhang H, Huang X, Ye L, Guo G, Li X, Chen C, et al. B Cell-Related Circulating MicroRNAs With the Potential Value of Biomarkers in the Differential Diagnosis, and Distinguishment Between the Disease Activity and Lupus Nephritis for Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1473.
35. Yap DYH, Yung S, Lee P, Yam IYL, Tam C, Tang C, et al. B Cell Subsets and Cellular Signatures and Disease Relapse in Lupus Nephritis. *Front Immunol.* 2020;11:1732.
36. Zhou H, Hasni SA, Perez P, Tandon M, Jang SI, Zheng C, et al. miR-150 promotes renal fibrosis in lupus nephritis by downregulating SOCS1. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(7):1073–87.
37. Zhu S, Pan W, Song X, Liu Y, Shao X, Tang Y, et al. The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK-α. *Nat Med.* 2012;18(7):1077–86.
38. Krasoudaki E, Banos A, Stagakis E, Loupasakis K, Drakos E, Sinatkas V, et al. Micro-RNA analysis of renal biopsies in human lupus nephritis demonstrates up-regulated miR-422a driving reduction of kallikrein-related peptidase 4. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1676–86.
39. Han X, Wang Y, Zhang X, Qin Y, Qu B, Wu L, et al. MicroRNA-130b Ameliorates Murine Lupus Nephritis Through Targeting the Type I Interferon Pathway on Renal Mesangial Cells. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2232–43.
40. Costa-Reis P, Russo PA, Zhang Z, Colonna L, Maurer K, Gallucci S, et al. The Role of MicroRNAs and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2415–26.
41. Cardenas-Gonzalez M, Srivastava A, Pavkovic M, Bijol V, Rennke HG, Stillman IE, et al. Identification, Confirmation, and Replication of Novel Urinary MicroRNA Biomarkers in Lupus Nephritis and Diabetic Nephropathy. *Clin Chem.* 2017;63(9):1515–26.

REVISIÓN Nº 3



Francisco Javier Muñoz Vico

Unidad de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

INMUNOLOGÍA EN NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica (NL), enfermedad renal asociada al lupus eritematoso sistémico (LES), es el predictor más importante de morbilidad en esta enfermedad. Aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes al principio de la misma y hasta en un 50-60% en los primeros 10 años³. La NL provocará insuficiencia renal crónica tras 20 años de enfermedad a un 10-30% de los pacientes, e incrementa el riesgo relativo de muerte 4 veces respecto a la población general¹.

Se han descrito muchos mecanismos patogénicos (tabla 1) como: 1) la alteración en la regulación de las vías de muerte celular, que se aceleran, 2) un aclaramiento aberrante y sobrecarga de restos que contienen ácidos nucleicos, que son inmunogénicos y forman inmunocomplejos con los anticuerpos correspondientes, y 3) la implicación de células presentadoras de antígeno y otras células inmunes innatas en la inducción de la respuesta inmune adaptativa, lo que da lugar a una expansión clonal de linfocitos autorreactivos generándose células T y B efectoras, memoria y células plasmáticas que producen autoanticuerpos que darán lugar a daño renal.

En este capítulo vamos a estudiar, en primer lugar, el papel del sistema inmune innato en la génesis y desarrollo de la NL, con especial énfasis en los neutrófilos. A continuación hablaremos del sistema inmune adaptativo, y nos centraremos en los múltiples eventos en los que están implicados los anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Durante esta revisión iremos viendo algunos hallazgos que podrían servir como biomarcadores pronósticos de la NL. Por último nos centraremos en la importancia que recientemente han adquirido las células renales residentes en la fisiopatología de la NL.

SISTEMA INMUNE INNATO

Constituye la primera línea de defensa que genera una respuesta frente a partículas que contienen ácidos nucleicos procedentes de virus, células muertas u otros patógenos. Para evitar una activación inapropiada de este sistema existen mecanismos fisiológicos que eliminan los restos de cromatina y células muertas, como el sistema de complemento, y varias DNAasas. Estos sistemas aseguran que circulen bajos niveles de partículas con ácidos nucleicos e impide que sean reconocidos por receptores innatos⁷.

Se han identificado varias vías relacionadas con el sistema inmune innato implicadas en la génesis de la nefritis lúpica². Una homeostasis alterada de los mecanismos enunciados anteriormente debido a polimorfismos genéticos (por ejemplo, de los factores del complemento), o factores ambientales, como fumar, agentes industriales, fármacos hormonales, microbiota intestinal alterada, infecciones y luz ultravioleta pueden contribuir a una acumulación progresiva de estos restos celulares, partículas e inmunocomplejos circulantes, que son expuestos a células presentadoras de antígeno (CPA)⁸.

La desmetilación de ciertos genes y motivos RNA (cuya metilación generalmente impide que los ácidos nucleicos endógenos activen los Toll-like receptors (TLR) contribuyen a la producción incrementada de cromatina inmunogénica. En situaciones en las que se libera gran cantidad de esta cromatina, como ocurre por ejemplo, en la necrosis de células tisulares por quemaduras solares, traumas o infecciones, se desarrolla una respuesta inmune aberrante y clínica de lupus⁹. Además, en muchos pacientes se aceleran las vías de muerte celular regulada como apoptosis, necroptosis y piroptosis, que acarrearán pérdida de la integridad de la membrana plasmática, liberación de autoantígenos y modificación

Tabla 1. Factores que contribuyen al desarrollo del lupus eritematoso sistémico (tomado de ref. 1).

Pérdida de tolerancia frente a autoantígenos y respuestas policlonales con especificidad autoantigénica
<p>Producción de cromatina inmunogénica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vías de muerte celular reguladas: apoptosis, necroptosis, piroptosis. • Muerte celular inducida: quemaduras solares, traumatismos, infecciones. • Eliminación aberrante de residuos que contienen ácidos nucleicos y complejos inmunes: • Variantes genéticas (desregulación del complemento, disminución de la actividad de las nucleasas...) • Factores ambientales (humo, agentes industriales, fármacos hormonales, alteraciones de la microbiota intestinal, infecciones, luz ultravioleta...) • Factores genéticos y epigenéticos: alteraciones génicas y específicas de sitio de la metilación de ADN y el ARN
<p>Exposición de la cromatina inmunogénica a células presentadoras de antígenos → transcripción de IFN-I, IL-6, BAFF, APRIL...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la citotoxicidad de las células NK y de la destrucción intracelular por los macrófagos. • Estimulación de las células dendríticas para que maduren en CPA efectivas. • Mejora de la presentación de autoantígenos a los receptores de células T • Estimulación del desarrollo de linfocitos T CD4+ helper memoria y linfocitos T CD8+ de memoria central de vida larga • Linfocitos B para diferenciarse en células B de memoria o células productoras de anticuerpos. (plasmablastos, células plasmáticas) • Estimulación del cambio de clase de isotipo de inmunoglobulinas.
<p>Anomalías de las células B y T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección negativa defectuosa de linfocitos T autorreactivos (timo) o linfocitos B (médula ósea) • Activación anormal de los receptores de células B y T • Disminución de la función de las células B y T reguladoras • Mutaciones durante el proceso de cambio de clase de anticuerpos

de antígenos nucleares que ven incrementada su inmunogenicidad. Finalmente se activa una respuesta inmunológica que implica todas las CPA, especialmente las células dendríticas plasmocitoides y células B ⁷.

Los inmunocomplejos que contienen restos celulares como antígeno son internalizados por las CPA a través del reconocimiento mediado por el receptor de la fracción constante de Inmunoglobulina (FcR), e interactúan con TLRs principalmente 3, 7 y 9. Esta interacción inicia la transcripción de citoquinas inflamatorias como Interferón tipo 1 (IFN-I), interleucina 6, Interleucina 12, TNFα y BAFF ⁷.

El IFN-I es uno de los principales protagonistas en la patogenia del LES ¹¹. Su función fisiológica consiste en poner en marcha una respuesta inmune frente a infecciones virales tras la unión a su receptor, iniciando así la transducción de señales. Este proceso da lugar a la llamada “firma IFN” que consiste en la activación de los sistemas inmunes innato y adaptativo ¹⁰: se incrementa la citotoxicidad mediada por células NK y la muerte intracelular por macrófagos, se estimula la maduración de las células dendríticas (CD) en CPA efectivas, estimula el desarrollo de células T helper memoria, células T CD8+ memoria central de larga vida y el cambio de isotipo de linfocitos B que se diferencian a células productoras de anticuerpos.

El IFN-I es producido desde el principio de la enfermedad, aunque el interferón tipo II también puede jugar un papel, sobre todo en el desarrollo y gravedad de la enfermedad en estadios tardíos. Las células dendríticas

plasmocitoides son las productoras principales de IFN-I *in vivo*, produciendo una respuesta inmune “antiviral”, lo que explica los síntomas no específicos del LES como fatiga, fiebre, mialgia, artralgia, etcétera ¹². Además, mediante análisis transcriptómico, se ha observado una mayor expresión de genes inducidos por IFN-I en órganos diana afectados, como riñones de pacientes con NL ¹⁴. Por ello, el IFN-I se ha convertido en una diana potencial de agentes terapéuticos para reducir la inflamación crónica y daño orgánico terminal, como el Anifrolumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IFN-α, uno de los subtipos de IFN-I). Siguiendo el mismo razonamiento, se han diseñado inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las tirosin-quinasas (TYK), que participan en la cascada de señalización de IFN-α ¹³.

PAPEL DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos participan en la patología del LES como fuente de autoantígeno. Para actuar como células efectoras, un mecanismo que utilizan para eliminar microbios es la liberación de las NET (trampas extracelulares de neutrófilos)¹⁵, formadas por redes de ADN y nucleosomas liberadas al espacio extracelular, que pueden unir proteínas procedentes de los gránulos de los neutrófilos como elastasa, LL37, proteinasa 3, mieloperoxidasa, etc. ¹⁶. Las partículas de cromatina

tina de los NET liberadas al torrente sanguíneo son captadas por las CPA y contribuyen a la producción de IFN-I a través de los TLR, tal y como hemos visto anteriormente. Además, los NETs pueden proteger a estos complejos de una digestión inmediata y terminar siendo liberados en una estructura modificada, que puede inducir el desarrollo de autoanticuerpos contra los péptidos antimicrobianos o el DNA, potenciando así la autoinmunidad al dar lugar, por ejemplo, a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA)¹⁶. De hecho, los pacientes con LES muestran una mayor destrucción de neutrófilos, con un incremento en partículas apoptóticas, lo que puede considerarse como una “firma neutrofílica”, que se correlaciona con el desarrollo de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y con actividad de la enfermedad¹⁶.

SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

Tras el depósito de inmunocomplejos, se activa el sistema de complemento y una respuesta inmune adaptativa en el riñón, que induce la expresión de citoquinas como IFN-I, TNF α , IL-17 y BAFF por células renales residentes y en menor grado por células inmunes infiltrantes. Estas citoquinas facilitan la infiltración de células inflamatorias en riñón, incluyendo neutrófilos, CPA macrófagos y células T y B. Los macrófagos infiltrantes correlacionan numéricamente con una progresión de la enfermedad, gravedad de la presentación, probabilidad de fibrosis futura o atrofia tubular⁶.

También se observan infiltrados túbulo-intersticiales de linfocitos T y B, aislados o formando agregados. El desarrollo de estructuras linfoides terciarias se asocian a mal pronóstico renal²⁵ y son consecuencia de la producción de quimiocinas por células estromales, epiteliales tubulares o endoteliales. Estas estructuras pueden generar células autorreactivas T y B que producen autoanticuerpos y citoquinas que perpetúan el proceso patológico en NL. Los linfocitos T muestran una restricción en el repertorio TCR-V β , lo que sugiere que existen antígenos específicos de riñón reconocidos por ellas: las familias V β 8 y V β 20 se expresan preferentemente en el 50% de células intrarrenales y V β 9 y V β 14 en el 42%, una frecuencia mucho mayor que en sangre periférica³³. Por otra parte se observan células T dobles negativas que producen abundantemente IL-17 (muy proinflamatoria) en los riñones, y se han identificado linfocitos T CD4+ CXCR3+ en los riñones inflamados y un infiltrado de células T CD8+ en glomerulonefritis semilunar (revisado en 28).

Los linfocitos T cooperadores interactúan y activan células B⁵, que sufren hipermutación somática y se diferencian a células plasmáticas. Éstas producen autoanticuerpos localmente, los cuales terminan

formando inmunocomplejos con antígenos in situ²⁶. Además, plasmoblastos circulantes son atraídos al tejido renal inflamado, donde terminan residiendo tras diferenciarse localmente a células plasmáticas. Ahí producen anticuerpos durante meses, independientemente de la estimulación antigénica, lo que contribuye a mantener la producción de autoanticuerpos, amplificando de esta manera la autoinmunidad intrarrenal. De hecho, el grado de infiltración intrarrenal de células plasmáticas correlaciona con la actividad histológica renal y los índices de cronicidad¹⁸.

Esta respuesta específica de autoanticuerpos contribuye a la infiltración y activación de otras CPAs, como las células dendríticas plasmocitoides y mieloides, propagando las respuestas inmunes adaptativas locales a través de la presentación antigénica, y manteniendo un círculo vicioso proinflamatorio. De hecho una elevada presencia de células dendríticas se correlaciona con fibrosis renal¹⁹.

IMPLICACIÓN DE LOS AUTOANTÍGENOS Y AUTOANTICUERPOS

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) son el marcador diagnóstico y pronóstico clásico en el LES. Pero estos anticuerpos no solo se unen a DNA de doble cadena, sino que reaccionan de forma cruzada con multitud de moléculas, como la α -actinina o anexina II entre otras, y además se pueden unir a muchos tipos celulares renales induciendo proliferación, activación de genes implicados en inflamación, fibrosis y apoptosis. Además, estos anticuerpos también pueden reconocer ácidos nucleicos modificados o con estructuras no clásicas (Revisado en 28).

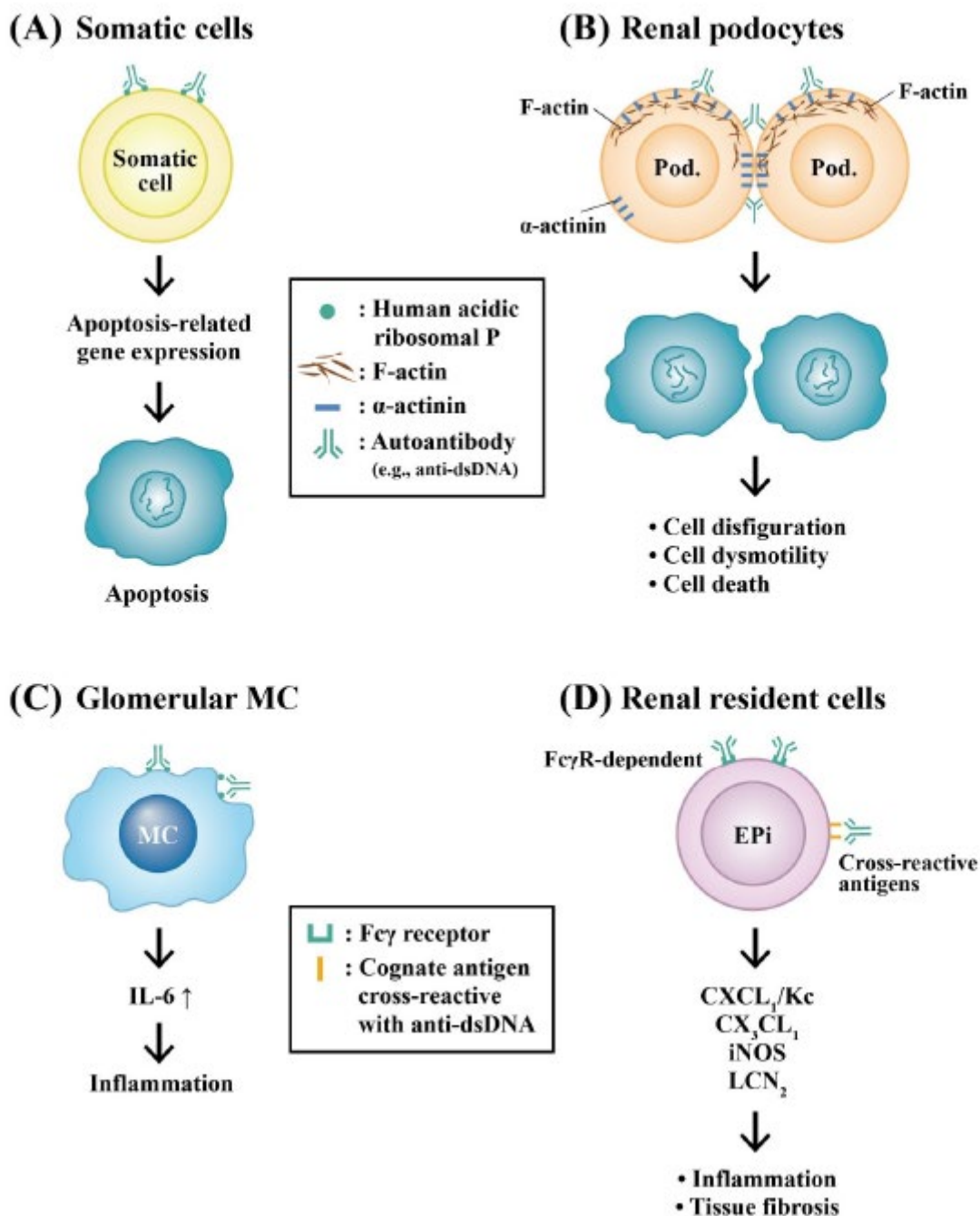
Los anticuerpos anti-dsDNA ejercen varios efectos patogénicos (figura 1). En primer lugar forman inmunocomplejos y activan el complemento. Por otra parte, al unirse con la α -actinina de la superficie de la célula podocitaria altera su motilidad y configuración e incluso induce muerte celular, lo que la convierte en una diana nefritogénica fundamental por reacción cruzada³⁴. Además, su unión con la proteína ribosomal P de la superficie de la célula mesangial puede inducir la expresión de interleucina 6 y por tanto, inflamación. Por último, estos anticuerpos pueden unirse a receptores IgG-Fcy ubicados en células epiteliales renales estimulando la producción de mediadores que dan lugar a fibrosis e inflamación crónica. También hay que tener en cuenta que la glicosilación de los autoanticuerpos puede afectar

a su actividad inflamatoria: la sialilación correlaciona de forma inversa con la puntuación SLEDAI, ya que se asocia a un aumento de producción de interleucina 10 por las células B³⁵.

Además de los anticuerpos anti-dsDNA, pueden participar otros autoanticuerpos en la patogenia de la NL. Los anticuerpos anti-cardiolipina policlonales pueden unirse a la célula mesangial, suprimiendo su proliferación e induciendo apoptosis. Anticuerpos anti-C1q y anti-dsDNA se correlacionan

positivamente con la gravedad de NL en pacientes con LES²⁹. Los anti- α -actinina que se asocian con anti-dsDNA de alta avididad, están relacionados con el sitio de unión a la actina de la α -actinina; esto sugiere que su detección es específica de los anticuerpos anti-dsDNA y puede convertirse en un nuevo biomarcador de autoinmunidad³⁰. Otros dos autoanticuerpos frente a dos proteínas catiónicas, la RRP8 (*Ribosomal RNA-processing protein 8*) y TNP 1 (*Spermatid nuclear transition pro-*

Figura 1. (tomado de ref. 28). Bases moleculares de los efectos patogénicos de los anticuerpos anti-dsDNA sobre diferentes células (Explicación en el texto)



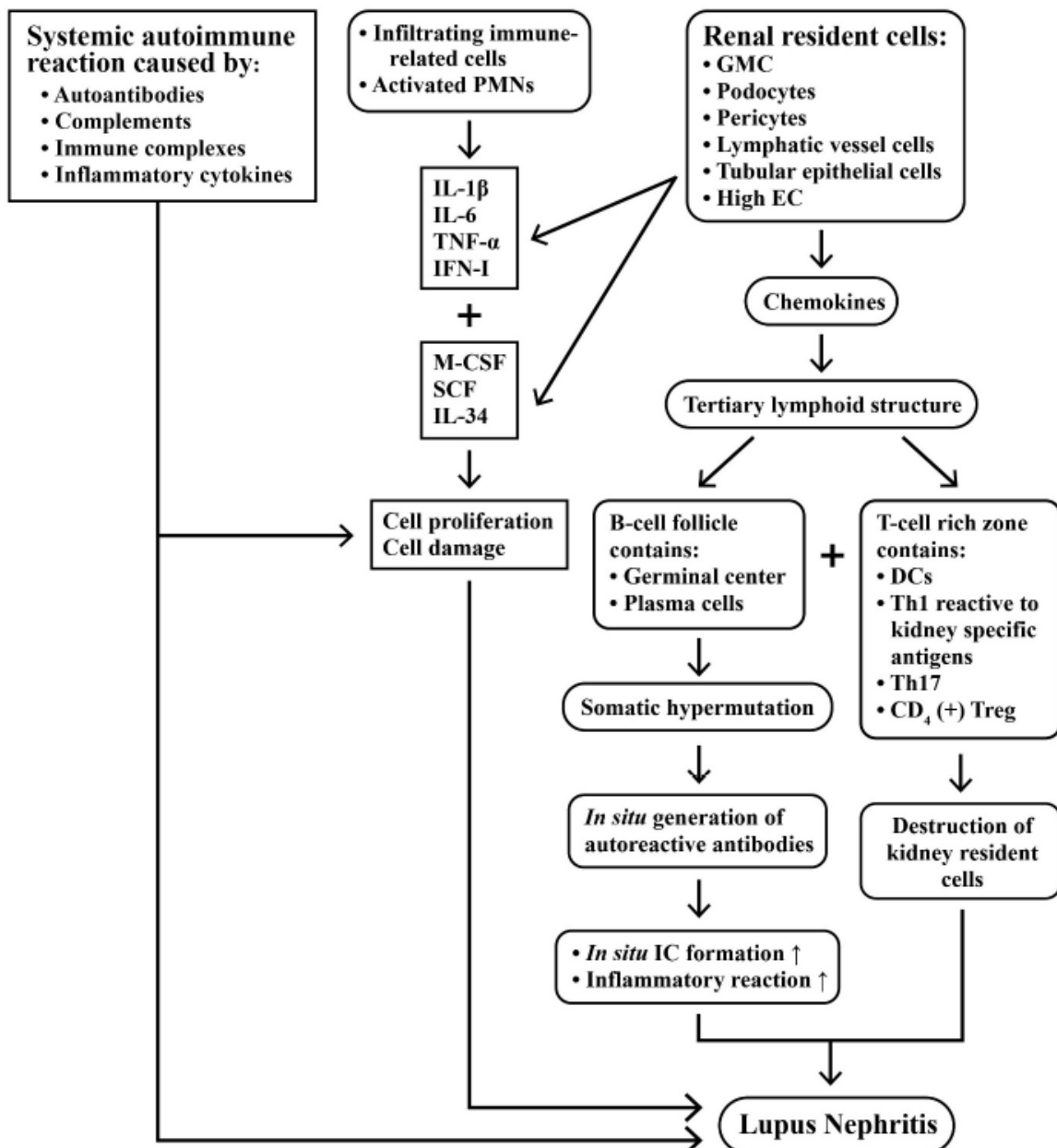
tein 1), las cuales, por tanto, no pueden tener reacción cruzada con anti-DNA de doble cadena (por estar éste cargado negativamente), se encontraron depositadas como inmunocomplejos en glomérulos de pacientes con NL, lo que puede ser útil para predicción de NL en la población de lupus eritematoso con resultado negativo para anticuerpos anti-dsDNA³¹. Por último, los niveles séricos de anti-dsDNA, anti-nucleosoma, anti C1q y anti-histona son más altos en NL activa con actividad moderada a grave³². Por tanto, existen varias especificidades autorreactivas que podrían ser utilizadas como biomarcadores en LES seronegativos, o como indicadores pronósticos.

CÉLULAS RESIDENTES RENALES

Recientemente se está reconociendo el papel primordial que las células residentes renales juegan en el desarrollo de NL, ya que interactúan entre sí y con las células del sistema inmune (ver un esquema detallado en figura 2). La lesión de una célula renal afecta a las demás: la activación y proliferación de células glomerulares dan lugar a la pérdida de integridad estructural del penacho glomerular y muerte final de la nefrona¹⁷.

La activación de las células residentes renales causa podocitopatía y proliferación mesangial. La podocitopatía lúpica es una lesión glomerular del LES carac-

Figura 2. (tomado de ref. 28). Explicación el texto



terizado por una expresión defectuosa de nefrina que conduce a un borramiento difuso de los procesos podales, un defecto en la autofagia y un incremento en la apoptosis, pero sin depósito de inmunocomplejos o con únicamente una precipitación mesangial. Este patrón constituye una forma particular de NL que mimetiza una glomerulopatía de cambios mínimos o una glomerulosclerosis segmentaria focal primaria (revisado en 26).

Por otra parte, el mesangio renal es uno de los lugares primarios de depósito de inmunocomplejos. Este depósito daña a las células mesangiales, que proliferan y producen, por una parte, un exceso de matriz extracelular, y por otra citoquinas inflamatorias como el IFN- λ , IL-1 β e IL-6 tras ser estimuladas por TLR³⁹.

La implicación de células residentes renales (podocitos, células mesangiales, epitelio y endotelio) en la patogenia de la NL²² los convierte en dianas de nuevos tratamientos biológicos, y puede justificar la ineficacia que los tratamientos existentes han mostrado hasta el momento en la NL.

RELACIÓN ENTRE CÉLULAS INMUNES Y RENALES

En la NL las células inmunes infiltrantes y las células residentes renales interactúan de forma compleja; ningún factor inmune aislado, ya sean autoanticuerpos, citoquinas o inmunocomplejos, es capaz de producir suficiente daño renal sin que exista una colaboración con las células residentes renales.

Una inflamación no resuelta en el glomérulo y el intersticio, en la que participan de una manera determinante las células mesangiales, podocitos y macrófagos infiltrantes produciendo IL6, IL1 β y TNF α , activa un circuito de citoquinas que amplifican la respuesta inflamatoria en NL promoviendo glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y atrofia, que son irreversibles y afectan a la supervivencia renal. Se ha observado que sTNFR2 sérico es un marcador de daño tisular renal y predictor de pronóstico a largo plazo en la NL⁴². Estas células, por otra parte, pueden producir otras citoquinas como M-CSF, SCF, e IL34 que median daño celular y proliferación²⁴. Otros mecanismos contribuyen a la fibrosis túbulointersticial: la glomerulonefritis, al afectar a la arteriola eferente que nutre el lecho vascular peritubular, puede dar lugar a una isquemia túbulointersticial²⁰.

Por lo tanto, los macrófagos intersticiales infiltrantes pueden ser efectores importantes para la lesión crónica. Su número y actividad correlacionan con proteinuria y mal pronóstico de la función renal, y pueden constituirse como un rasgo predictor de una evolución adversa en la NL²¹. De hecho la acumulación en el riñón de monocitos/macrófagos infiltrantes con

fenotipo proinflamatorio correlaciona con el grado de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial al producir citoquinas y quimiocinas inflamatorias³⁶ tal y como hemos visto. Como consecuencia, la inflamación crónica puede llevar a que células dendríticas queden expuestas durante largo tiempo a citoquinas proinflamatorias, activando posteriormente su maduración³⁷. De hecho, se observa una acumulación particular de células dendríticas plasmocitoides en el glomérulo de pacientes con LES³⁸.

INFLAMASOMA NLRP3

Se ha observado la implicación del Inflamasoma NLRP3 con el lupus eritematoso. Las células infiltrantes del sistema inmune innato (dendríticas y macrófagos) y ciertas células residentes renales expresan inflamasoma NLRP3 que pueden responder a PAMPs y DAMPs⁴¹. CD36, un miembro de la clase B de receptores scavenger (SR-B) y NLRP3 se encuentran regulados al alza en podocitos de pacientes con NL⁴⁰. CD36 promueve lesión podocitaria activando el Inflamasoma NLRP3 y suprimiendo la autofagia. Por otra parte, la expresión de NLRP12 está reducida en monocitos, lo que acarrea una activación espontánea de la señalización inmune innata y una respuesta incrementada frente a antígenos nucleares, por lo que se ha planteado la hipótesis de que NLRP12 es un punto de control inmune que reprime la firma IFN y evita la progresión de NL²⁷.

DAÑO RENAL

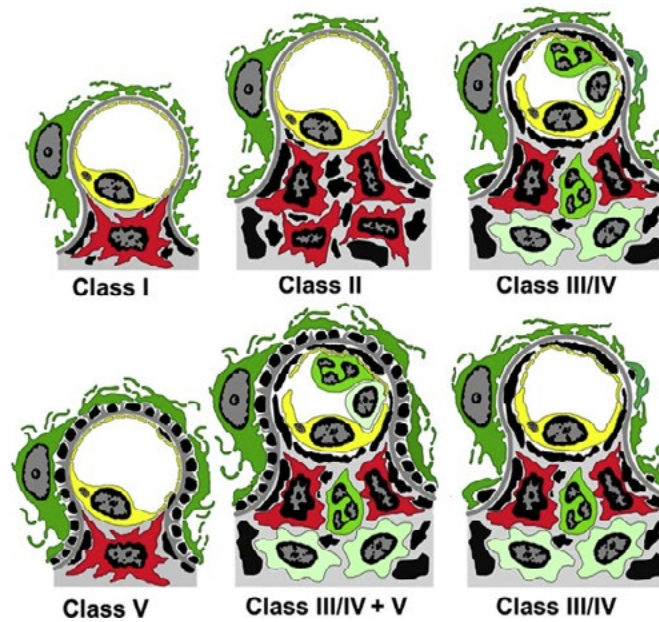
La NL se inicia a través de una serie de vías concurrentes que incluyen: a) un depósito directo en el glomérulo de material que contiene ácido nucleico que activa la inflamación por los mecanismos que hemos visto anteriormente; b) unión de autoanticuerpos policlonales a nucleosoma y otros auto antígenos; c) el depósito de inmunocomplejos formados en la circulación o unidos a antígenos renales in situ.

El daño glomerular inicial depende de dónde se localiza la unión del autoanticuerpo y el depósito de IC. En la figura 1 se representan los distintos tipos histológicos de NL⁴.

Como los anticuerpos se forman en la circulación, se depositan en primer lugar en los compartimentos mesangial y subendotelial.

— En el primer caso se produce hiper celularidad mesangial y un aumento de la matriz mesangial (clase II de NL).

Figura 3. (tomado de ref. 4). Explicación en el texto



- En el segundo, los depósitos subendoteliales activan el endotelio causando hiper celularidad endotelial y reclutamiento de células proinflamatorias de la sangre (enfermedad proliferativa, Clases III y IV).
- La ruptura de los capilares glomerulares libera fibrinógeno que provoca proliferación de células parietales de la cápsula de Bowman, dando lugar a una hiper celularidad extracapilar y lesiones en semiluna.
- Finalmente los depósitos subepiteliales causan un patrón membranoso (clase V) caracterizado por borramiento de los procesos podales de los podocitos. Puede presentarse con o sin depósitos subendoteliales y mesangiales.
 - En el primer caso la afectación de la membrana basal es una extensión del daño inicial subendotelial y mesangial, dando lugar a una lesión mixta proliferativa y no proliferativa.
 - El segundo caso parece deberse a una formación in situ de inmunocomplejos, es decir, los anticuerpos se unen directamente a los antígenos renales. Como los inmunocomplejos sólo contactan con el espacio urinario y no con el compartimento vascular, hay una menor respuesta inflamatoria y se produce una lesión no proliferativa.

El tipo de lesión histológica hallada puede cambiar durante la evolución de la enfermedad: una lesión inicialmente limitada al mesangio puede extenderse con el tiempo a otros compartimentos como el endo o el extracapilar.

Además de las lesiones en los vasos glomerulares se pueden producir otros daños vasculares inmuno mediados, como la microangiopatía trombótica (que

pueden estar desencadenados por anticuerpos anti fosfolípido), glomerulonefritis en semiluna relacionados con los ANCA, etc. Finalmente, el daño vascular conducirá a arteriosclerosis y adelgazamiento de capilares peritubulares ¹⁷.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se pueden sacar los siguientes mensajes:

- La liberación de cromatina y/o su eliminación ineficaz estimulan la inmunidad innata y adaptativa en la NL.
- Se está avanzando en la definición de subpoblaciones de células inmunitarias, en términos de patrones de expresión de marcadores de superficie y de producción de citoquinas, particularmente de células T, macrófagos y células dendríticas, que son importantes en los mecanismos de la enfermedad.
- Los autoanticuerpos pueden jugar un papel en la génesis y desarrollo de la NL no sólo como formadores de inmunocomplejos sino también interfiriendo en el funcionamiento de las células renales.
- Las células renales residentes, incluidos los podocitos, las células mesangiales y las células epiteliales tubulares, son elementos esenciales en la fisiopatología de la NL y pueden convertirse en dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. From systemic lupus erythematosus to lupus nephritis: The evolving road to targeted therapies; Xipell et al. *Autoimm Rev* 2023; 22, 103404.
2. Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 2021; 18: 871-882.
3. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:825-835.
4. Bajema IM 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: 789-796.
5. Chang A et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011; 186:1849-1860.
6. Duffield JS. Macrophages and immunologic inflammation of the kidney. *Semin Nephrol* 2010; 30:234-254.
7. Lech M, Anders H-J. The pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1357-1366.
8. Anders HJ, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:7.
9. Mistry P, Kaplan MJ. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin Immunol* 2017; 185:59-73.
10. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 2006; 25:383-392.
11. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol* 2011; 23:113-121.
12. Liu Y, Anders HJ. Lupus nephritis: from pathogenesis to targets for biologic treatment. *Nephron Clin Pract* 2014; 128:224-231.
13. Postal M et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 2020; 67: 87-94.
14. Pamfil C et al. Intrarenal activation of adaptive immune effectors is associated with tubular damage and impaired renal function in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:1782-1789.
15. Van Damm LS et al. Clinical implications of excessive neutrophil extracellular trap formation in renal autoimmune diseases. *Kidney Int Rep* 2019; 4:196-211.
16. Lande R et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011; 3:73ra19.
17. Ding X, Ren Y, He X. IFN-I mediates lupus nephritis from the beginning to renal fibrosis. *Front Immunol* 2021; 12:8-10.
18. Espeli M et al. Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 296-305.
19. Kassianos AJ et al. Increased tubulointerstitial recruitment of human CD141(hi) CLEC9A(+) and CD1c(+) myeloid dendritic cell subsets in renal fibrosis and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305:F1391-1401.
20. Clark MR Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35:455-64.
21. Gomes MF et al. The extent of tubulointerstitial inflammation is an independent predictor of renal survival in lupus nephritis. *J Nephrol* 2021; 34:1897-1905.
22. Kwok SK, Tsokos GC. New insights into the role of renal resident cells in the pathogenesis of lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2018; 33:284-289.
23. Kolios AG, Tsokos, GC. Skin-kidney crosstalk in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17:253-254.
24. Bhargava R, Li H, Tsokos GC. Pathogenesis of lupus nephritis: the contribution of immune and kidney resident cells. *Curr Opin Rheumatol* 2023; 35: 107-116.
25. Jamaly S et al. Interplay of immune and kidney resident cells in the formation of tertiary lymphoid structures in lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2021; 20, 102980.
26. Chang et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011; 186:1849-1860.
27. Tsao YP et al. NLRP12 is an innate immune checkpoint for repressing IFN signatures and attenuating lupus nephritis progression. *J Clin Invest* 2023; 133, e157272.
28. Tsai CY et al. Decipher the immunopathologic mechanisms and set up potential therapeutic strategies for patients with lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2023; 24, 10066.
29. Kianmehr N et al. High frequency of concurrent anti-C1q and anti-dsDNA but not anti-C3b antibodies in patients with lupus nephritis. *J Immunoassay Immunochem* 2021; 42:406-423.
30. Renaudineau Y et al. Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6:464-468.
31. Onishi S et al. Novel autoantigens associated with lupus nephritis. *PLoS ONE* 2015; 10, e0126564.
32. Shang X et al. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. *Immun Inflamm Dis* 2012; 9:407-418.
33. Murata et al. T cell receptor repertoire of T cells in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2141-2147.
34. Zhao Z et al. Cross-reactivity of human lupus anti-DNA antibodies with α -actinin and nephritogenic potential. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 522-530.
35. Liou LB et al. α -2,6-sialic acid/IgG anti-dsDNA ratios correlate with human lupus disease activity and possible mechanisms: A pilot study. *Lupus* 2022; 31: 927-938.
36. Hsieh C et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res* 2011; 63:864-874.
37. Blanco P et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001; 294:1540-1543.
38. Tucci M et al. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:251-262.
39. Nowling TK. Mesangial cells in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 23:83.
40. Lv F et al. CD36 aggravates podocyte injury by activating NLRP3 inflammasome and inhibiting autophagy in lupus nephritis. *Cell Death Dis* 2022, 13:729.
41. Lorenz G, Darisipudi MN, Anders HJ. Canonical and non-canonical effects of the NLRP3 inflammasome in kidney inflammation and fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29:41-48.
42. Parodi I et al. Serum soluble Tumor 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: 263-272.

REVISIÓN Nº 4



Myriam León
Fradejas



Elisa Prieto
Sánchez

Nefropatología Hospital Regional
Universitario de Málaga.

AFECTACIÓN VASCULAR RENAL EN LUPUS

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad caracterizada por la producción de autoanticuerpos y la inflamación crónica. Es de causa desconocida y evoluciona en brotes, existiendo una desregulación del sistema inmune que provoca una pérdida de la tolerancia inmunológica hacia ciertos materiales nucleares endógenos, ocasionando múltiples daños en diferentes órganos y tejidos, incluidos los riñones.

Las lesiones vasculares son una de las manifestaciones clínicas más importantes de esta afección, ya que son frecuentes en pacientes con nefritis lúpica (NL) y pueden tener un impacto significativo en la salud y la calidad de vida de los pacientes. A lo largo de las décadas, se han llevado a cabo numerosas investigaciones para comprender mejor la patogenia, el diagnóstico y el manejo de las lesiones vasculares en el contexto de la NL.

Se caracterizan por una respuesta aberrante de los linfocitos T y B con la consiguiente formación de inmunocomplejos que se depositan en los tejidos, provocando la activación de la cascada del complemento, inflamación y el daño irreversible de diferentes órganos. Dentro de los daños que origina, uno muy importante es el daño vascular, que se da en el 50% de los casos de lupus, afectando principalmente a los vasos de pequeño calibre, aunque también se pueden afectar otros de mayor tamaño, lo cual es mucho menos frecuente. En el 90% de los casos hay afectación cutánea, pero

los riñones, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso, los pulmones y el corazón también pueden verse afectados, aunque con menor frecuencia.

La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más comunes y severas del lupus eritematoso sistémico, Las lesiones vasculares en la NL representan una manifestación importante y, a menudo, subestimada de esta enfermedad autoinmune sistémica.

Las lesiones histopatológicas renales se relacionan muy estrechamente con la clínica, la respuesta terapéutica y el pronóstico de estos pacientes. Puede presentarse como lesión glomerular, tubulointersticial y microvascular. Además de las lesiones glomerulares, en las que se basa la actual clasificación de la NL de la OMS, se ha visto a lo largo de los años, que la afectación vascular renal puede afectar negativamente en el pronóstico a largo plazo y va a jugar un papel importante en los futuros tratamientos. La supervivencia renal a 5 y 10 años en pacientes con lesión vascular renal fue del 74,3% y 58% respectivamente, en comparación con aquellos sin lesiones vasculares, en los que la supervivencia renal fue del 89,6% a los 5 y 85,9% a los 10 años. Ding et al encontraron que las lesiones vasculares se correlacionaban positivamente con los scores de los índices de actividad y cronicidad ¹.

En el 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) ya especificaron la importancia del daño vascular. Posteriormente, en 2018 se publicó un artículo de

consenso derivado de una reunión de dieciocho grupos de trabajo de nefropatología, que tuvo lugar en Leiden, en la que se insistió en la importancia de la evaluación histológica de las lesiones vasculares, por lo que se tenía que elaborar un sistema de gradación que las incluyera en las clasificaciones futuras de nefropatía lúpica ⁴.

PATOGÉNESIS DE LAS LESIONES VASCULARES RENALES EN LA NEFRITIS LÚPICA

La patogenia subyacente de las lesiones vasculares no es del todo conocida pero se sabe que se produce una interacción compleja de factores genéticos y ambientales, así como una disfunción del sistema inmunológico.

Las células endoteliales desempeñan un papel crucial en la regulación del tono vascular y la homeostasis, y se ha demostrado que la disfunción endotelial es un componente central en la patogénesis de dichas lesiones. Se ha propuesto que interviene una compleja interacción entre el endotelio vascular, células inflamatorias, citoquinas e inmunocomplejos. El proceso inflamatorio en la pared del vaso es ocasionado por el depósito de inmunocomplejos, lo que ocasiona un incremento de la permeabilidad vascular, aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), que contribuyen a la activación endotelial y la inflamación vascular, junto a la activación de plaquetas a través de aminas vasoactivas y una reacción mediada por IgE. Con el depósito del inmunocomplejo se activa la cascada del complemento, que actúa como factor quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares que infiltran difusamente las paredes vasculares liberando sus enzimas lisosomales, colagenasa y elastasa, y provocando daño y, posteriormente, necrosis del vaso. Esto puede asociarse con trombosis, oclusión, hemorragia y cambios isquémicos en los tejidos de alrededor. Además de la inflamación intervienen otros factores como la presión hidrostática y las turbulencias del flujo en las bifurcaciones vasculares. Asimismo, la formación de anticuerpos antifosfolípido (aPL) es un hallazgo común en pacientes con LES y NL. Estos anticuerpos aPL pueden promover la trombosis vascular y la disfunción endotelial al interaccionar con proteínas plasmáticas y membranas celulares. También se ha observado que los complejos inmunes circulantes depositados en las paredes de los vasos sanguíneos desencadenan una respuesta inflamatoria local y daño vascular.

Entre los anticuerpos que están involucrados en este proceso se encuentran los anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) que son los que originan el principal daño endotelial y se encuentran en el 80% de los pacientes con LES.

Otros tipos de anticuerpos que pueden intervenir son los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y los anti-doble cadena de DNA (Ac anti-dsDNA).

Los ANCA están asociados a las vasculitis sistémicas primarias y son positivos en el 15-20% de los pacientes con LES. Pueden formar inmunocomplejos con el antígeno proteinasa 3 (PR3) o con mieloperoxidasa (MPO). Esto favorece la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales aumentando la permeación extravascular, el daño vascular y la apoptosis de dichas células.

Los anticuerpos antifosfolípidos se unen a los fosfolípidos de las células endoteliales, provocando por un lado su destrucción y por otro también activando el sistema del complemento, lo que tiene en la célula endotelial efecto proadhesivo, proinflamatorio y protrombótico, favoreciendo la producción de protrombina con lo que se unen las plaquetas a las membranas fosfolípicas.

Los anti-DNA de doble cadena activan las IL-6 e IL-8 con lo que inducen la activación de la célula endotelial.

Al fin y al cabo, todas estas sustancias lo que provocan es un daño en las células endoteliales a través de un efecto citotóxico directo ^{1,2}.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LAS LESIONES VASCULARES EN EL LUPUS

Apple y D'Agati ^{11,12} propusieron una clasificación anatomopatológica de las lesiones microvasculares en el lupus. Describen cinco tipos fundamentales de lesiones incluyendo el depósito de inmunocomplejos vasculares no complicados, vasculopatía necrotizante no inflamatoria, microangiopatía trombótica, vasculitis renal verdadera y arteriosclerosis. Es una herramienta utilizada para categorizar las lesiones renales en pacientes con nefropatía lúpica. Las lesiones histológicas descritas en este tipo de lesiones son las siguientes:

1. Depósito de inmunocomplejos vasculares no complicados.

En esta clase no se observan lesiones vasculares significativas. Son depósitos de inmunocomplejos en las paredes de vasos de pequeño calibre, pero

sin observarse inflamación, necrosis o trombosis. Al microscopio óptico (MO) se puede observar que son vasos de apariencia normal. Los cambios son mínimos y no afectan la circulación sanguínea en el riñón. En inmunofluorescencia, se identifica tinción a nivel de las paredes vasculares para IgG, IgA, IgM y de varios componentes del complemento, como el C3 y C1q. Por microscopía electrónica, se ve que los endotelios están intactos y bajo los mismos hay unos depósitos granulares electrodensos y también pueden verse a nivel de las membranas basales. Están frecuentemente asociados a las formas de glomerulonefritis proliferativas activas.

2. Vasculopatía necrotizante no inflamatoria.

Considerada unas de las complicaciones más severas por depósitos de inmunocomplejos. El depósito de los inmunocomplejos ocasiona estrechamiento u oclusión de las luces vasculares, lo que se acompaña de daño necrotizante. Afecta principalmente a las arteriolas preglomerulares y con menor frecuencia a las arterias interlobulares.

Al MO se identifica un material de aspecto hialino, eosinófilo que ocupa las luces vasculares y la íntima, extendiéndose a veces por la capa muscular. Los endotelios están edematosos o denudados y, a veces, se acompaña de cariorrexis y degeneración mucoide de los miocitos de la media. Con frecuencia se observa rotura de las fibras elásticas de las arterias interlobulares, pero sin infiltrado inflamatorio acompañante.

En inmunofluorescencia se objetiva depósito de IgG, IgA, IgM, C3, C1q y fibrinógeno, tanto en las luces vasculares como a nivel de la pared.

Por microscopía electrónica se observan grandes depósitos de material granular electrodenso a nivel intravascular y en las paredes vasculares. A veces se observa también depósitos de fibras de fibrina.

3. Microangiopatía trombótica.

Es más frecuente en los pacientes lúpicos que tienen púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome anticardiolipina.

Inicialmente, hay hinchazón de las células endoteliales y del espacio subendotelial. Durante la fase aguda se produce un severo estrechamiento con total oclusión de las luces arteriolas debido a la presencia de un material eosinófilo que se corresponde con fibrina. Posteriormente, se observa hinchazón de la íntima las arterias interlobulares junto a edema intimal mucoide, formando un patrón en capas de cebolla ocasionado por la proliferación de las células de la íntima vascular. A veces se pueden identificar restos de hematíes fragmentados atrapados en las paredes vasculares.

En Inmunofluorescencia hay un importante depósito de fibrinógeno o fibrina en las paredes de las arteriolas o arterias de pequeño calibre y en menor intensidad y cuantía de IgM, IgG, IgA, C3 y C1q.

Al microscopio electrónico, destaca la hinchazón y el despegamiento de las células endoteliales de las capas vasculares subyacentes y la expansión de la íntima.

4. Vasculitis renal verdadera.

Esta es la lesión vascular lúpica menos frecuente. Afecta a pequeñas arterias, sobre todo a las intra-lobulares.

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de un importante infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y mononucleares, que excéntricamente y de manera circunferencial infiltran la media y la íntima vascular. En la fase inicial o aguda se acompaña de necrosis fibrinoide y rotura de las fibras elásticas.

En la IF destaca el importante depósito de fibrinógeno a nivel vascular y casi mínima o muy débil tinción para las inmunoglobulinas o factores del complemento.

5. Arteriosclerosis.

Se caracteriza por un engrosamiento de las paredes vasculares y una reducción de las luces debido a un engrosamiento fibroelástico intimal y multiplicación de la lámina elástica interna.

Estos cinco tipos de lesiones se pueden solapar en un mismo paciente. La frecuencia de aparición oscila entre el 53,4 % y el 81,8 %, según las diferentes series publicadas. La clasificación de D'Agati es una herramienta valiosa para ayudar a los patólogos y clínicos a entender y categorizar las lesiones vasculares en la nefropatía lúpica. Esta clasificación proporciona información importante para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con esta enfermedad autoinmune y renal. Las diferentes clases reflejan la diversidad de presentaciones anatomopatológicas de las lesiones vasculares en la nefropatía lúpica y ayudan a guiar las decisiones terapéuticas⁵⁻⁹.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

Se ha objetivado a través de múltiples estudios con importante series de casos, que hay que prestar más atención a las lesiones vasculares y es necesaria su evaluación y su inclusión en las clasificaciones histopatológicas de la NL, incluyendo scores que

las evalúen y cuantifiquen expresamente, ya que se está comprobando que juegan un papel fundamental en el pronóstico y en la respuesta a tratamientos. También se ha visto que puede existir una relación entre la afectación vascular renal y extrarrenal.

La presentación clínica de los pacientes varía según el tipo de lesión vascular observada. Se han realizado diferentes estudios en los que se observa que los pacientes con daño vascular muestran unos índices de actividad total más altos, como es el caso de los pacientes con arteriosclerosis o en su extremo más acusado, con microangiopatía trombótica. También se ha podido demostrar analíticamente que los títulos de anticuerpos dsDNA son más altos en pacientes con depósitos de inmunocomplejos a nivel vascular y en los que tienen MAT, comparados con el resto^{10,11}.

Si analizamos el pronóstico de los diferentes tipos de lesiones vasculares, observamos que varían según el tipo de lesión, observando los peores resultados en los casos de pacientes con microangiopatía trombótica y en segundo lugar los que muestran inmunocomplejos a nivel vascular. Otros estudios analizan la supervivencia a cinco años, siendo la mejor en los pacientes sin lesiones vasculares (83%), seguidos de los que tienen vasculopatía no inflamatoria necrotizante (67%), en tercera posición están los pacientes con arteriosclerosis (63%) y disminuyendo considerablemente los ratios se sitúan los pacientes con vasculitis (33%) y los que sufren MAT (31%)²⁰.

En el año 2003, la ISN/ RPS remarcó la importancia de la patología vascular en los casos de NL y su relación en el pronóstico e indicó la necesidad de su inclusión en las clasificaciones patológicas del daño renal, ya que hasta ahora se focalizaban preferentemente en el daño glomerular, sin tener demasiado en cuenta el papel de la microvasculatura. Se atendió a un estudio que se hizo en la población china de 341 pacientes y se hizo una revisión para intentar mejorar la clasificación y tratar de incluir la patología vascular, ya que se ha visto que es un factor pronóstico importante.

Para intentar cuantificar este daño de la microvasculatura se han propuesto unos índices semicuantitativos de acuerdo a la existencia o ausencia de unas lesiones vasculares específicas. En el caso de los depósitos de inmunocomplejos vasculares y en la vasculopatía necrotizante no inflamatoria, a la ausencia de lesiones se le daba un score 0 y a la presencia de las lesiones un 1. En el caso de la MAT, las lesiones se dividen entre agudas y crónicas; la presencia de lesiones agudas se le adjudica un 1 y a la ausencia 0; pero en los cambios crónicos el score cambia según la extensión de la afectación: si no muestran alteraciones crónicas se le da un 0; si se afectan menos del 25% de los vasos un 1; entre

el 25 y 50% de los vasos un 2; y >50% de los vasos afectados un valor de 3. Respecto a las vasculitis reales un 0 o 1 según la ausencia o presencia de las mismas, respectivamente. Finalmente en la arteriosclerosis se le atribuye un 0 en caso de ausencia de lesiones, un 1 cuando el engrosamiento intimal es leve, un 2 si el engrosamiento fibroelástico intimal es mayor al grosor de la media^{4,13-19}.

CONCLUSIÓN

Las lesiones anatomopatológicas vasculares en la NL son una manifestación importante y a menudo subestimada de esta enfermedad autoinmune sistémica. La patogenia de estas lesiones implica una interacción compleja de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, que conlleva una disfunción endotelial, la formación de anticuerpos antifosfolípidos y la infiltración inmunológica. Las características histológicas varían desde los depósitos de inmunocomplejos vasculares no complicados hasta microangiopatía trombótica.

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, de laboratorio e histológica que desempeñan un papel importante. El tratamiento implica un enfoque multidisciplinario y un manejo individualizado, con el control de la enfermedad subyacente y enfoques específicos para las lesiones vasculares.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La investigación en este campo continúa, con el objetivo de comprender mejor los mecanismos patogénicos. La identificación temprana y el manejo adecuado de las lesiones vasculares son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes con nefritis lúpica. Se buscan mejores enfoques terapéuticos y estrategias de manejo, así como una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes. La identificación de biomarcadores específicos para las lesiones vasculares podría ayudar en el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad y contribuir a un mejor pronóstico. La colaboración entre reumatólogos, internistas, nefrólogos, dermatólogos y patólogos es esencial para abordar integralmente a los pacientes con nefritis lúpica y lesiones vasculares. Los enfoques multidisciplinarios son clave para proporcionar un tratamiento individualizado y optimizado.

Figura 1. Arteria de pequeño calibre y arteriola con depósito eosinófilo en la pared del mismo. Ejemplo de vasculopatía necrotizante no inflamatoria (HE 10x.)

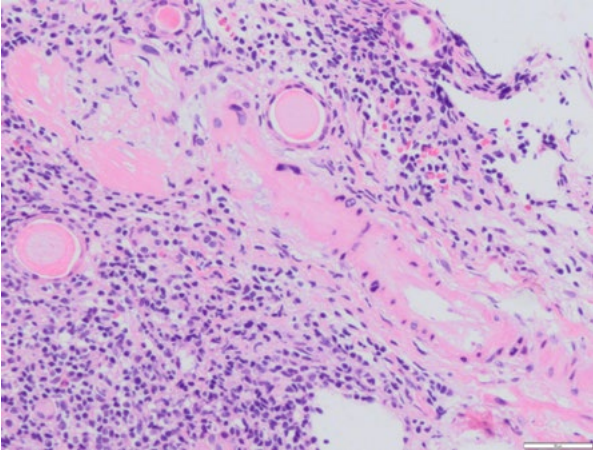


Figura 2. Lesión a nivel arteriolar, en el polo vascular glomerular de microangiopatía trombótica, con depósito de fibrina y hematíes fragmentados en la pared vascular. (HE, 10x)

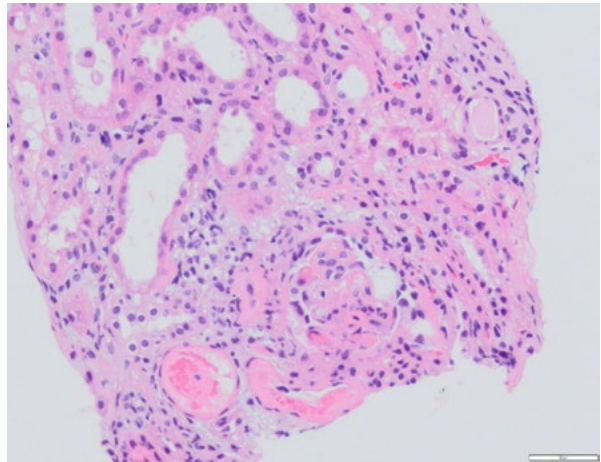


Figura 3. Vasculitis renal verdadera, mostrando depósito fibrinoide en la pared del vaso con infiltrado inflamatorio acompañante, hinchazón de los endotelios con destrucción de la pared arterial (HE, 10x)

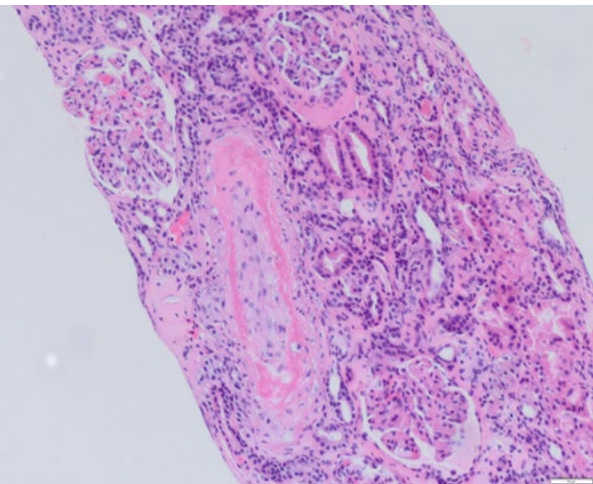


Figura 4. Imagen anterior a mayor aumento (HE 20x).

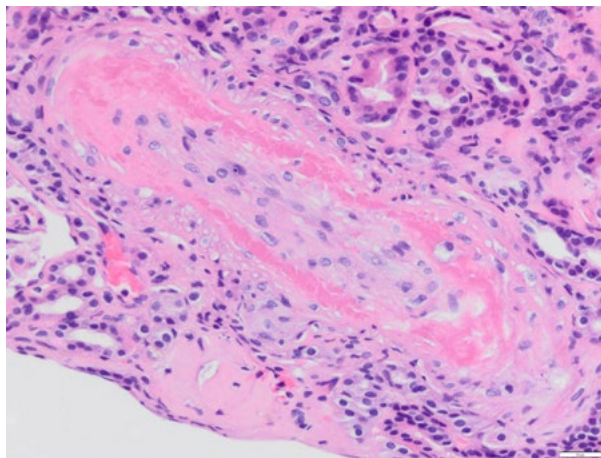
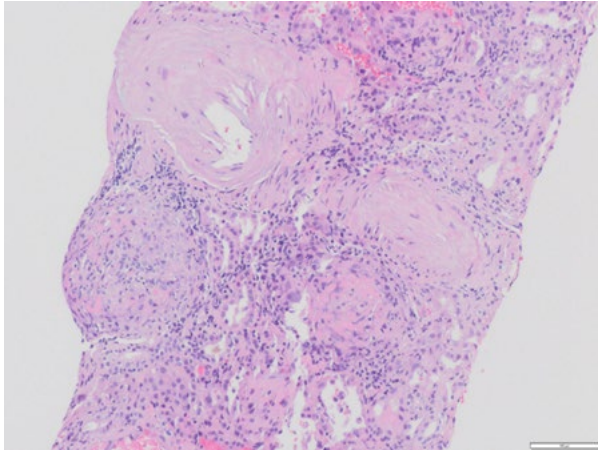


Figura 5. Arteria de mediano calibre con marcado engrosamiento fibroelástico intimal (arteriosclerosis)



BIBLIOGRAFÍA

- Ding, Y; Tan, Y; Qu, Z; et al. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Ren. Fail* 2020;42:19-29.
- Leone P; Prete M; Malerba E; et al. Lupus Vasculitis: an overview. *Biomedicines* 2021;9: 1626.
- Garg Sh; Bartels CM; Hansen K; et al. High burden of premature arteriosclerosis on renal biopsy results in incident lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73 (3):394-401.
- Li-Hua Wu, Feng Yu, Ying Tanet al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney International.* 2013; 83:715-723
- Pereira Régo Muniz M, Pereira Arcoverde Fechine Brito L, Cavalcante Vale PH et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions. *Arch Med Sci.* 2023; 19 (5): 1398-1409.
- Morales E; Galindo M; Trujillo H; Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron* 2021;145:1-13
- Descombes E; Droz D; Drouet L; et al. Renal vascular lesions in LUpus Nephritis. *Medicine* 1997; 76: 355-368.
- Borroto G; Alfonso F; Ponce P; et al. Correlación entre el daño tubulointersticial y vascular en la nefritis lúpica con algunas variables clínicas. *Rev Cubana med.* 2006;45(1).
- Anders H.J., Saxena R, Zhao M. et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6:7
- Almaani S, Meara A, and Rovin B. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 825-835, 2017
- Parikh S, Almaani S, Brodsky S, and Rovin H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(2):265-281.
- Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J AM Soc Nephrol* 1994; 4:1499-515
- Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J AM Soc Nephrol* 2012; 7:757-764.
- Moroni G, Porata G, Raffiotta F, et al. Beyond ISN/RPS Lupus Nephritis Classification: Adding Chronicity Index to Clinical Variables Predicts Kidney Survival. *Kidney360* 2022; 3: 122-132.
- Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per Lo Studio Della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240-8.
- Chu H, Wu LH, Song D, Yu F, Zhao MH. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2014; 23: 20-30.
- Chen S, Chen H, Liu Z, et al. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 709-17.
- Grishman E, Venkateshan VS. Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pathol* 1988; 1: 235-41.
- Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS System for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715-23.
- Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus* 2017; 26: 1042-50.

REVISIÓN Nº 5

Adoración
Martín Gómez ¹María del Mar
Castilla Castellano ²¹ Servicio de Nefrología.
Hospital de Poniente. El Ejido Almería.² Servicio de Nefrología.
Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN LA NEFRITIS LÚPICA

De entre las armas tradicionales usadas para el tratamiento del LES en general, se han ido reservando las más invasivas para el campo de la nefritis. El tratamiento estándar en la nefritis lúpica (NL) se refiere a los inmunosupresores clásicos, no biológicos, usados desde los años 70 hasta la actualidad, ya que son tratamientos que siguen vigentes de forma eficaz y efectiva. Los diferentes estudios con agentes biológicos se han diseñado añadiéndose a esta terapia estándar.

El objetivo terapéutico engloba conservar la vida y frenar la enfermedad sistémica y renal, además de provocar el menor secundarismo posible. En las últimas décadas, añadimos disminuir la comorbilidad asociada a esta enfermedad, fundamentalmente el riesgo vascular y la osteoporosis. Se ha demostrado la importancia de la precocidad en conseguir la remisión de la NL ¹ y, en términos de supervivencia renal, la mayor meta es evitar la fibrosis que llevará a enfermedad renal crónica y ésta a precisar tratamiento renal sustitutivo.

Los **esteroides**, que hicieron su aparición en la década de los 50 y, a dosis eficaces a comienzos de los 60, permanecen a lo largo del tiempo, sin duda alguna, por su indispensabilidad para las reagudizaciones, donde todavía no hemos encontrado molécula que pueda sustituirlos. Sus efectos secundarios son frecuentes y muy deletéreos en muchas facetas del

organismo, físicas y psíquicas: osteoporosis, necrosis avascular, alteración del metabolismo lipídico y glucídico, obesidad, hipertensión arterial, alteraciones del ánimo, estrías, acné, alopecia, etc.; son dosis-dependientes y su reversibilidad depende del efecto en sí (las estrías rojo vinosas son irreversibles por ejemplo) y del tiempo de exposición.

En la historia de las enfermedades sistémicas, se han utilizado dosis aleatorias de corticosteroides sin previa planificación, por lo que es difícil inferir sobre este tema ². Algo similar ha ocurrido en la NL ³. A pesar de ello, datos indirectos de estudios en NL en pacientes europeos que comparan diferentes dosis de corticoides, respaldan la tendencia a reducirlas, tanto en los brotes como en la terapia de mantenimiento, situando a la pulsoterapia como una posibilidad reglada para poder posteriormente descender la dosis oral y total ⁴. La base fisiológica en la que se sustentan estos trabajos es el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica de los esteroides, al haber estudiado la diferencia entre sus efectos genómicos y no genómicos en eficacia y tolerabilidad ⁵ (*figura 1*). Por tanto en 2015 incluimos esta recomendación en la GPC del Ministerio de Sanidad ⁶, abogando por no superar los 250-500mg/día en choques iv, continuar con 30mg/día en inducción, llegar lo antes posible a los 5mg/día (3m) y no superarlos en fase de mantenimiento.

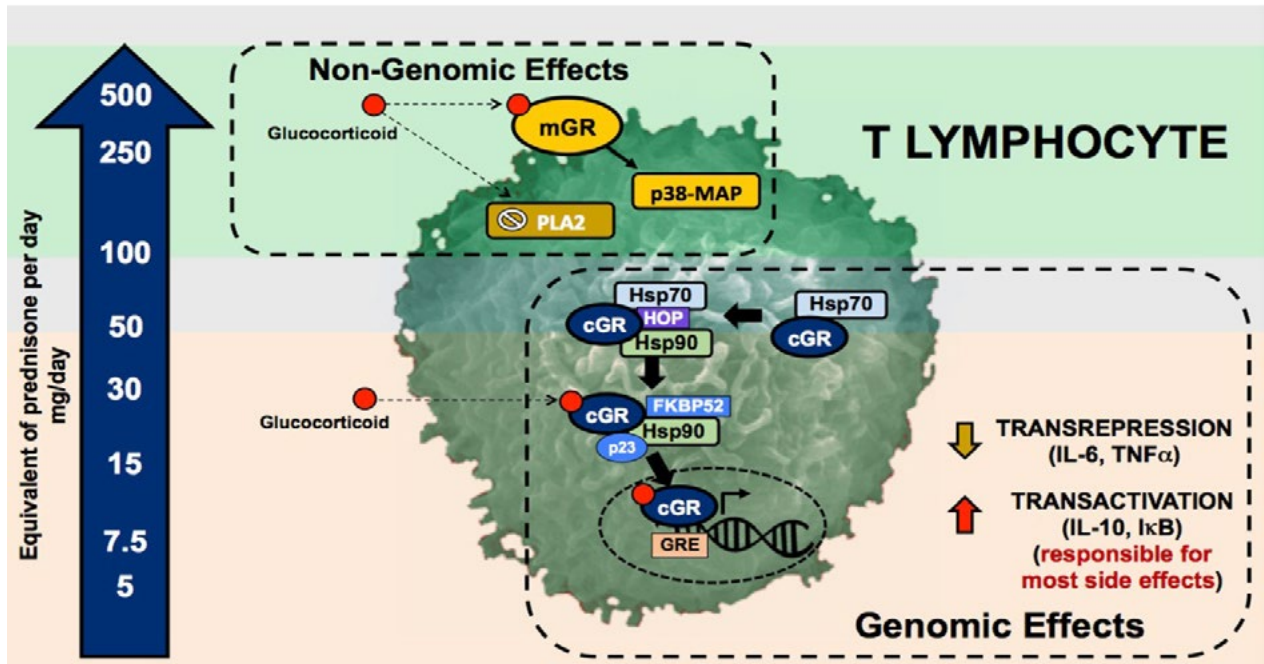


Figura 1. Adaptada de Mejia-Vilet M (ref.5). Mecanismo genómico y no genómico de acción de los glucocorticoides. El mecanismo genómico está mediado por el receptor citoplasmático (cGR) que conduce a transactivación y transrepresión de genes. La vía no genómica está mediada por el receptor transmembrana (mGR), inhibiendo la fosfolipasa A2 y provocando cambios en la membrana celular. La flecha azul refleja la dosis de prednisona requerida para activar sendas vías. La franja gris representa la dosis de corticoide a partir de la cual se ve saturada completamente la vía genómica (30-50mg/día según estudios) y la no genómica (100-250mg según estudios), a partir de las cuales añadir más dosis de corticoides no proporciona beneficio y sí mayor incidencia de secundarismos.

La **ciclofosfamida (CF)**, uno de los más potentes inmunosupresores, ha sido la más aceptada históricamente por su eficacia. Se trata de un agente alquilante con elevada biodisponibilidad (95%). Se elimina de forma muy lenta por el organismo, ya que se transforma en otros metabolitos; tanto es así que la recuperación urinaria y fecal de la molécula intacta es mínima. Su metabolito hepático (aldofosfamida), es transportado hasta los sitios diana (células susceptibles de citólisis), donde se transforma en mostaza fosforamida y acroleína (no es alquilante ya), última responsable de la cistitis hemorrágica que se presenta durante el tratamiento. Los metabolitos activos (aldofosfamida, mostaza fosforamida) se unen con afinidad a proteínas plasmáticas y se distribuyen por casi todos los tejidos, cruzando la barrera hematoplacentaria y hematoencefálica. En 48 horas, la eliminación renal es completa, tanto de la molécula intacta (<30%) como de sus metabolitos.

Actúa alquilando las bases purinas, dañando al DNA, provocando muerte celular e inactivando la división celular. De esta manera, suprime directamente la función de los linfocitos T helper, disminuye la cuantía de los ya activados en un 30-40% y desciende

dramáticamente el número de los linfocitos B durante meses. Interfiere así en la respuesta humoral y celular tanto primaria como la ya establecida ⁷.

Sus efectos secundarios parecen estar relacionados más con la cantidad total de fármaco administrado (dosis acumulada) que con la velocidad de generación de los metabolitos activados ⁷ y, aunque fue diseñada en principio para la vía oral, esta pauta (2 mg/kg/día v.o.) ha quedado en desuso en la mayoría de los centros salvo por factores sociodemográficos o económicos ⁸.

La mayoría de los estudios que describen efectos tóxicos graves de la CF están realizados en pacientes con neoplasias en los que la dosis administrada es notablemente mayor. Aun así, en las enfermedades autoinmunes se ha descrito un amplio abanico de los mismos ⁷. En el espectro de toxicidad clínica, es común la aparición de náuseas y vómitos y, cuando se administra demasiado rápido, congestión nasal inmediatamente después de la infusión. La extravasación del fármaco a los tejidos subcutáneos no produce reacciones locales y la anafilaxis es anecdótica. La alopecia suele comenzar a las 3-6 semanas del comienzo del tratamiento, pero

puede desaparecer aún sin haber suspendido la droga. A nivel gonadal, interfiere con la oogénesis y espermatogénesis, así como con el desarrollo fetal. El efecto tóxico es similar en hombres y mujeres y aumenta con la edad y con la dosis acumulada recibida (a partir, sobretudo, de los 5-8 gramos). La cistitis estéril hemorrágica, presente en un 10-15%, ha sido atribuida a la irritación química producida por la acroleína. Se ha logrado reducir su incidencia evitando la administración nocturna (la acroleína estaría más tiempo en contacto con el epitelio vesical), forzando diuresis, hidratando y administrando grupos sulfhidrilo (acetilcisteína o mesna), que se unen a la acroleína y la detoxifican. La CF es también mielotóxica, sobre todo por vía intravenosa, provocando leucopenia, y menos frecuentemente, trombocitopenia y anemia. Este efecto suele dar comienzo a los 7 días con recuperación a los 21. Las neoplasias objetivadas han sido de células epiteliales (vejiga, piel, pulmón y cérvix), hepatobiliares y hematológicas.

Los estudios iniciales con este fármaco datan de 1976 en pacientes de la clínica Mayo⁹ y ya en 1984, se publicó un primer meta-análisis en el que encontraron menor deterioro renal ($P = 0.006$), menor evolución hacia insuficiencia renal crónica avanzada ($P = 0.023$), y menos muertes de causa renal ($P = 0.024$) en los pacientes tratados con inmunosupresores mayores (CF entre ellos) a la monoterapia con esteroides¹⁰. Tras 30 años de experiencia con este fármaco, *Flanc* y *cols.* publicaron en 2004 un nuevo metaanálisis con 25 ensayos clínicos controlados que resumió los resultados relativos a eficacia y seguridad de la combinación de CF con esteroides en la nefritis lúpica¹¹: redujo el riesgo de insuficiencia renal (RR 0.59, 95% IC 0.40 a 0.88) pero no hubo diferencias con respecto a la mortalidad global y sí mayor riesgo de insuficiencia ovárica.

Dado que la toxicidad de la CF está relacionada con la dosis total acumulada, la tendencia con el paso del tiempo ha sido hacia la reducción de dosis¹². De los bolos mensuales en inducción y mantenimiento que alcanzaban dosis verdaderamente elevadas¹³, el régimen más usado posteriormente fue el intermitente de *Austin* y *cols*¹⁴ que consistía en inducción de remisión con pulsos iv mensuales de 0.5-1 g/m² durante 6 meses, seguidos de pulsos trimestrales durante dos años más aproximadamente, o, al menos, 1 año después de alcanzar la remisión como terapia de mantenimiento. En 1991 fueron publicados datos preliminares del grupo londinense del hospital St.Thomas que analizaron la terapia de inducción con minibolus de 500 mg semanales de CF, seguidos de CF oral o azatioprina¹⁵. Tras el éxito inicial, *Houssiau* y *Hughes* lideraron en 1996 el *Eurolypus Nephritis Trial*¹⁶, estudio multicéntrico europeo en el que se comparó la terapia con minibolus quincenales de CF (500 mg) como inducción vs. la larga de 6 pulsos (0.75g/m²

mensuales + dos trimestrales (pauta NIH). Los resultados fueron muy exitosos ya que los porcentajes de remisión a los 6 m no difirieron entre los dos grupos ($p=0.36$); y las infecciones graves sí lo hicieron si bien de forma no significativa. A partir de estos resultados, esta pauta se ha instaurado en pacientes europeos de forma habitual. También se sigue utilizando la del NIH y ambas son recomendadas en las guías terapéuticas.

La **azatioprina** es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (GMP). Tras su rápida absorción intestinal es metabolizado en el hígado rápidamente a GMP, ácido tioúrico (ambos metabolitos inactivos) y 6 tiogunina, responsable ésta última de su mecanismo de acción y toxicidad. Interfiere con el metabolismo de las purinas y con ello en la síntesis de DNA, RNA y división celular. Es inhibidora además, de las funciones de los linfocitos T, polimorfonucleares y monocitos. Sus principales efectos secundarios son a nivel medular, afectando principalmente a la serie blanca. Se han descrito infecciones sobretudo virales, y procesos oncológicos (dermatológicos y hematológicos) en pacientes trasplantados renales con politerapia inmunosupresora.

En 1984, *Mok* y *cols.* publican la utilidad de la AZT en inducción y mantenimiento en 38 pacientes con NL clase V pura, con cifras sostenibles de supervivencia renal¹⁷. En 2007 *Grootscholten* y *cols.*¹⁸ demuestran también la eficacia de la AZT en inducción y mantenimiento en clases III-IV en 87 pacientes, pero en detrimento significativo con respecto a la CF en supervivencia renal (doblar creatinina sérica $p=0.04$), recaídas ($p=0.006$) y criterios histopatológicos (IC, esclerosis glomerular y atrofia tubular). Posteriormente se siguieron publicando artículos que confirmaban su eficacia en mantenimiento de la remisión sin importantes efectos adversos, en condiciones de igualdad a micofenolato para evitar recaídas ($p=0.22$)¹⁹, hasta la llegada del estudio ALMS, el mayor realizado hasta el momento, en el que sí se objetivó superioridad estadística de mofetil micofenolato (MMF) frente a AZT en diferentes ítems de eficacia y también en reacciones adversas. La diferencia con los estudios anteriores, es que en el ALMS se exigía haber alcanzado la remisión para continuar en la fase de mantenimiento y contaba con 227 pacientes en comparación con los 105 del MAINTAIN. Desde entonces, el MMF tomó el relevo de la AZT en esta fase de mantener la remisión alcanzada. Un escenario donde sí gana protagonismo la AZT es en las gestantes, por no contar con teratogenicidad entre sus secundarismos.

El **mofetil micofenolato (MMF) / ácido micofenólico (MPA)** es una molécula que deriva del hongo *Penicillium stoloniferum*. Es convertido en el hígado en su forma activa, MPA. La biodisponibilidad media del MMF por vía oral es del 94%. Se une a albúmina plasmática en un 97% y, como consecuencia de la

circulación enterohepática, se observan aumentos en su concentración plasmática tras 6-12h de su administración. Se excreta en forma de glucurónico fenólico en un 93% por vía urinaria y 6% fecal ²⁰.

El MPA es un inhibidor potente, selectivo, reversible y no competitivo de la inosinmonofosfatodeshidrogenasa, enzima clave en la síntesis de novo de nucleótidos de purina. Al inhibirla, inhibe la síntesis del nucleótido guanosina, sin incorporación al DNA. Su acción es selectiva sobre los linfocitos y monocitos, ya que dependen de esa síntesis para obtener nucleótidos de guanosina mientras que otros tipos celulares pueden usar otra vía alternativa. Las principales acciones del MMF son la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T e inducción de la apoptosis de las células T activadas. Inhibe también la proliferación de células mesangiales y disminuye la migración de linfocitos y monocitos al interior del glomérulo ²¹.

Gracias a la selectividad celular arriba mencionada, se libera de ciertos efectos secundarios presentes en otros inmunosupresores (respeto a neutrófilos, células epiteliales e intestinales en comparación con ciclofosfamida). También hay que nombrar su condición exenta de nefrotoxicidad e hipertensión arterial, presente en los anticalcineurínicos. Aun así, condiciona ciertos efectos adversos, la mayoría relacionados con una mala tolerancia gastrointestinal, si bien la sal de sodio en su forma entérica gastrorresistente parece reducir esta sintomatología. Las alteraciones hematológicas y las infecciones le siguen en frecuencia. Se considera teratógeno.

Las primeras publicaciones sobre MMF en NL en humanos aparecieron a finales de los años noventa como terapia de inducción en casos refractarios generalmente a CF ²³. Posteriormente, estudios de calidad científica han ido avalando la indicación de MMF como primera

Tabla 1. Efectos adversos de mofetil micofenolato.

Órgano-Sistema	Reacción adversa (frecuencia)	
	1/10	1/10-1/100
Infecciones	Sepsis, candidiasis, gastrointestinales, urinarias, HSV, HZV	Tracto respiratorio superior e inferior, dermatitis micótica
Neoplasias		Cutáneas
Aleraciones analíticas	Anemia, leucopenia, trombopenia	Pancitopenia, leucocitosis, acidosis, aumento de potasio, glucosa, lípidos y urico, descenso de magnesio, calcio, y fósforo
Neuropsiquiátricas		Agitación, confusión, ansiedad, depresión. Temblor, insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, parestesias, disgeusia, convulsión, hipertonia
Cardiovasculares		Taquicardia, hipotensión, HTA
Respiratorias		Derrame pleural, disnea, tos
Gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas	Úlcera, peritonitis, ileo, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, flatulencia. Hepatitis, hiperbilirrubinemia.
Piel		Rash, acné, alopecia, hipertrofia cutánea
Musculoesqueléticas		Artralgia

Adaptada de Tesis Doctoral Martín-Gómez MA, “Nefritis Lúpica en la provincia de Málaga. 20 años reduciendo dosis (ref. 22)”

elección en el tratamiento de inducción de la NL en la misma línea que la CF. Uno de los primeros fue un grupo oriental que llevó a cabo un ensayo clínico en 44 pacientes, sin objetivar diferencias en remisión con respecto a CF al sexto mes. Un dato curioso de este estudio, aunque a analizar con cuidado, es la realización de 24 biopsias de protocolo a los 6 meses, donde objetivaron una reducción similar de los índices de actividad pero no así de los de cronicidad, inclinándose la balanza a favor del MMF ²⁴.

De la posible atribución al efecto antifibrótico del MMF hablaremos más abajo. En un ensayo de no inferioridad y como objetivo principal también la remisión al sexto mes, *Ginzler y cols.* publicaron en el mismo año la superioridad de MMF vs. CF en alcanzar remisión completa (p=0.005) ²⁵. En 2009 se publicaron los resultados de uno de los mejores ensayos clínicos desde el punto de vista sistemático, el estudio ALMS, multicéntrico internacional, multirracial y con 360 pacientes, que examina

como objetivo primario la inducción de remisión a los 6 meses del MMF (3g/día) vs. CF (6 pulsos mensuales de 0.75g/m²), sin encontrar diferencias significativas entre ambos en términos de eficacia ni seguridad ²⁶. A partir de este ensayo, el MMF comenzó a utilizarse ampliamente como terapia de inducción en la NL.

Como terapia de mantenimiento, *Contreras y cols* fueron los primeros que objetivaron superioridad del MMF con respecto a la CF en términos de supervivencia renal (p=0.05) y tiempo libre de recaída (p=0.02) ²⁷. El estudio MAINTAIN lo colocó posteriormente en paralelo a la AZT para la variable de brote con un tiempo de seguimiento de 48 +/- 14 meses ²⁸. Ya la fase de mantenimiento del estudio ALMS ²⁹ sí demostró superioridad de MMF a AZT a los 36 meses en el conjunto de las variables resultado principales (p=0.003 para muerte, insuficiencia renal crónica terminal e insuficiencia renal definida como doblar creatinina basal; p=0.027 para tiempo que transcurre hasta una recaída renal; y p=0.017 en precisar tratamiento de rescate con corticoides). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Con todo lo arriba referido, el MMF quedó como fármaco de primera línea al igual que la CF para la nefritis lúpica clases III, IV y V. Tan sólo prevalecería la CF, según opiniones de expertos, en pacientes con insuficiencia renal severa o proliferación extracapilar importante, casos la mayoría excluidos a la hora de analizar la eficacia tanto de uno como de otro fármaco en los distintos estudios hasta la fecha publicados ³⁰⁻³². Un dato a considerar es que, en el estudio ALMS, un 18% de los pacientes presentaban insuficiencia renal en el momento basal, un 8.6% severa (CICr <30ml/min) y un 33% semilunas en la biopsia. El grupo español de enfermedades glomerulares perteneciente a la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) publicó buenos resultados con MMF sin grupo control en pacientes con insuficiencia renal moderada (n=27 para eGFR 44 ± 12 ml/min/1.73) tanto en inducción como en mantenimiento ³³⁻³⁴.

Como sugerimos arriba, una propiedad inherente al MMF es la antifibrótica. En modelos experimentales de rechazo crónico en trasplante renal se ha demostrado que el MMF inhibe la proliferación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, que, entre otras funciones, secretan componentes de la matriz extracelular. Dando un paso más y ya en el mundo de la NL, se ha objetivado en modelos experimentales cómo MMF es un potente inhibidor de la proliferación y migración de estas células musculares, repercutiendo en menores scores en fibrosis intersticial, vascular y esclerosis glomerular ³⁵⁻³⁷. Por ello, puede ser de especial utilidad en NL con afectación intersticial, ya que este compartimento es clave para el pronóstico de la enfermedad renal ³⁸.

Anticalcineurínicos. La **ciclosporina** es un polipéptido derivado del hongo *Tolipocladium inflatum*. El **tacrolimus** es un antibiótico macrólido aislado del

hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Actúan como un profármaco que se activan al unirse a un receptor intracelular. El complejo formado se une a la calcineurina en el citoplasma e inhibe su actividad, bloqueando las señales que intervienen en la activación y proliferación del linfocito T. Además, aumentan la afinidad de unión a los esteroides con sus receptores y favorecen su translocación al núcleo ³⁹.

Derivadas del mundo del trasplante renal, el uso de los anticalcineurínicos en NL se remonta a hace más de tres décadas con resultados aceptables tanto en inducción como en mantenimiento, pero a costa de su efecto nefrotóxico y de recidiva tras la suspensión de la droga, como ocurre en glomerulopatías primarias ⁴⁰. En monoterapia en inducción, un metanálisis en comparación con ciclofosfamida y un ensayo clínico controlado en comparación con micofenolato, arrojan buenos resultados en eficacia pero con nefrotoxicidad asociada ⁴¹⁻⁴². En población china nació el concepto de "multitarget", que permitía dosis menores de anticalcineurínico y micofenolato, reduciendo por tanto la indeseada nefrotoxicidad y con buenos resultados en eficacia, al compararse en inducción a ciclofosfamida y en mantenimiento a azatioprina ⁴³⁻⁴⁵. Las limitaciones eran la exclusividad de población china y el poco tiempo de seguimiento.

Hace más de una década se creó otra molécula, la **voclosporina**, que, dentro del grupo de los anticalcineurínicos y a diferencia de los tradicionales, su mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico, no hace necesaria la monitorización de niveles, no interacciona con el micofenolato y, además, no presenta un perfil metabólico perjudicial ⁴⁶⁻⁴⁷. En el estudio AURORA 1, en combinación con MMF y prednisona, la voclosporina ha demostrado buenos resultados en inducir la remisión a las 52 semanas en 372 pacientes con NL III, IV (+/-V), con un eGFR medio de 90-99ml/min/1.73m² y una proteinuria basal de 3.5-4.6gr/d. Este estudio extiende la población a Europa, África y América, además del continente asiático ⁴⁸. Un total de 216 pacientes procedentes del AURORA 1 continuaron la fase de mantenimiento durante 2 años más con la misma dosis de voclosporina y MMF (2gr/d) en el AURORA 2, conservándose la mejoría de la proteinuria y aumentando el número de pacientes que alcanzaban remisión completa y sin diferencias significativas entre el grupo de voclosporina y placebo a la hora de analizar la caída del filtrado glomerular ⁴⁹. Sin embargo, tampoco hubo diferencias en el porcentaje de recaídas ⁵⁰. En un subgrupo de 26 pacientes (16 en el grupo de voclosporina y 10 en el placebo), se realizaron rebiopsias renales a los 18 meses, manteniéndose estable el índice de cronicidad en ambos grupos (3.8 a 4.1 y 2.9 a 2.8, respectivamente. <https://www.auriniapharma.com/investors-and-media/news-events/press-releases/detail/293/aurinia-pharmaceuticals-announces-kidney-biopsies-sub-study>)

Además de la función inmunosupresora, los anticalcineurínicos poseen un efecto estabilizador de la membrana de filtración podocitaria que les puede hacer especialmente útiles en las podocitopatías, donde han demostrado en glomerulopatías primarias su eficacia. En el campo del LES, hablaríamos fundamentalmente de la **nefropatía membranosa y podocitopatía lúpica**. Al respecto de ésta última, se ha objetivado en un estudio mayores tasas de remisión completa en 26 pacientes comparados con 102 que recibían otro tipo de inmunosupresor⁵¹.

El gran inconveniente de los anticalcineurínicos es su limitación en filtrados glomerulares por debajo de 45ml/min y la ausencia de estudios a largo plazo para poder detectar la posible nefrotoxicidad en tejido renal antes de su reflejo en el filtrado estimado en sangre. Un estudio reciente informa de la eficacia de tacrolimus añadido a MMF en 22 pacientes con NL III/IV/V en los que a los 6 m no había descendido la proteinuria por debajo de 2gr/día. La duración de tacrolimus fue de hasta 60 meses con niveles en descenso desde 5.7 a 3.9 mg/l de media, sin observar mayor descenso del FG con respecto a los meses previos sin tacrolimus. Aun así, son pocos pacientes y no se dispone de biopsias de control⁵².

Podemos preguntarnos por la capacidad de **sirolimus** (aislado del hongo *Streptomyces hygroscopicus*, inhibidor de mTOR) en el campo de la NL, ya que nació con propiedades antifibróticas en el mundo del trasplante renal y se han evidenciado dichas cualidades en estudios experimentales de NL³⁷. Pero los estudios son series de casos de sólo escasos pacientes y con resultados dispares al compararlos con tacrolimus en un estudio de *propensity score* con 52 pacientes en tratamiento con sirolimus. El resto de los estudios comprenden muestras de 16, 12 y 7 pacientes entre 2018 y 2022, divididos entre inducción y mantenimiento, sin poder extraer datos concluyentes⁵³⁻⁵⁶.

Por último, nombrar que la **leflunomida** es un derivado del isoxazole, profármaco que se transforma en varios metabolitos, inhibiendo la proliferación de los linfocitos T y B. La vida media de su metabolito principal, el A 771726, es muy prolongada (15-18 días) por lo que dificulta su uso. Se han desarrollado metabolitos de más corta vida media (malononitrilamidas). Su mecanismo de acción es complejo y no totalmente definido: inhiben la síntesis de nucleótidos, las moléculas de adhesión en leucocitos, inducen apoptosis de linfocitos T, y se han mostrado eficaces en la prevención de procesos *lupus-like*³⁹. Su uso en NL es limitado en número de pacientes y en población china. Dos estudios recientes han reflejado similitud en eficacia a ciclofosfamida en inducción (n=100) y a azatioprina en mantenimiento (n= 270)⁵⁷⁻⁵⁸. En Europa no se ha extrapolado su uso.

A pesar de toda esta batería terapéutica, los rangos de remisión y, sobre todo, de supervivencia renal son aún mejorables, tanto en nefritis de novo como recaedoras o refractarias. Para optimizar las cifras, se fueron incluyendo las terapias biológicas en el campo de la NL que se expondrán en los siguientes capítulos.

Hoy disponemos de un abanico mayor de herramientas para individualizar el tratamiento de la NL según los hallazgos histopatológicos y clínicos y el perfil de comorbilidad del paciente. Es por ello que recientemente se han publicado diferentes guías y documento de consenso que pretenden establecer recomendaciones que aúnen la evidencia científica hasta el momento. En estos trabajos se reflejan algoritmos diagnósticos y terapéuticos. En todos ellos, la terapia estándar sigue estando vigente y es la base del tratamiento de la NL, si bien la tendencia actual parece navegar hacia la multitierapia, esto es, combinando la terapia estándar con anticalcineurínico o con terapia biológica³⁰⁻³².

Una pregunta que surge en la mayoría de foros de NL, es si comenzar desde el inicio con la triple terapia o esperar a una evolución no satisfactoria para añadir el tercer fármaco. En algunas guías y documentos de consenso aconsejan esperar entre 2-3 meses para ver la evolución de la paciente antes de añadir el tercer fármaco³⁰⁻³¹. Estas recomendaciones se basan en un único estudio post hoc de Dal´Era sobre estudio ALMS, que objetivó que las pacientes que alcanzaban una reducción del 25% de la proteinuria al tercer mes de iniciar el tratamiento de inducción con CF o MMF, conseguían mejores cifras de remisión al sexto mes, definida como una variable resultado compuesta por reducción de proteinuria por debajo de 3 gr/día o reducción del 50% del basal, más estabilización de la creatinina y no necesidad de añadir choques de esteroides al sexto mes⁵⁹.

Como opinión personal y teniendo en cuenta que en las primeras biopsias renales de niños con NL ya se visualizan marcadores profibróticos⁶⁰ y que una respuesta temprana ha demostrado mejores datos de supervivencia renal⁶¹, es difícil inferir si los resultados del estudio ALMS son los adecuados para establecer cuándo usar la bi o multitierapia. Los motivos que pueden frenar al uso de la multitierapia desde el inicio de la terapia de inducción pueden ser la seguridad y la economía. Con respecto a la primera, el perfil de seguridad de los nuevos fármacos puede sopesarse según comorbilidades de la paciente, y desde el punto de vista económico, hay un trabajo que calcula el coste de los tratamientos de la enfermedad activa y cuando ya hay daño renal establecido, siendo sorprendentemente superior el de la enfermedad renal crónica avanzada, si bien este trabajo incluye pocos pacientes con los nuevos fármacos y se desarrolla en Estados Unidos⁶². A nivel nacional, hay otro estudio que refleja que el mayor gasto sanitario de las pacientes con lupus se debe a sus ingresos atribuidos a brotes y enfermedad severa⁶³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houssiau FA, Vasconcelos C, D, Cruz David and the rest of the team in the EuroLupus Nephritis Trial. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
2. Pagnoux C, Dechartres A, Giraudeau B, Seror R, Guillevin L, Ravaud P. Reporting of corticosteroid use in systemic disease trials: evidence from a systematic review of the potential impact on treatment effect. *Arthritis Care & Research* 2010;62:1002-8.
3. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmunity reviews* 2014;13:206-214.
4. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Santi Pastou TC et al. Related 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-Bourdeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Aug;16(8):826-832.
5. M.Mejía-Vilet J, Ayoub I. The Use of Glucocorticoids in Lupus Nephritis: New Pathways for an Old Drug. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 16;8:622225.
6. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf
7. Donelli MG, Bartosek I, Guaitani A et al. Importance of pharmacokinetic studies on cyclophosphamide in understanding its cytotoxic effect. *Cancer Treat Rep* 1976;60:395.
8. McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, Rovin BH. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: and underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1754-60.
9. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus glomerulonephritis: treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clinic Proc* 1976;51:484-94.
10. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984;311:1528-33.
11. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
12. Frutos-Sanz MA, Martín-Gómez MA, De Ramón-Garrido E et al. Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrología* 2007;27 (1):12-22.
13. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
14. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Steinberg AD, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.
15. Houssiau FA, D' Cruz DP, Haga HJ, Hughes GR. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31-5.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, Sebastián GD, De Ramon E, Danielli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskenelli H, Galleazi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font, Depresseux G, Cosyns JB, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The EuroLupus Nephritis Trial. A randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2121-31.
17. Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Woon LN, Woon SW, Au TC. Treatment of pure membranous nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:269-76.
18. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, Bijl M, Hagen EC, van Houwelingen HC, Derksen R, Berden J for the Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than dose treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-37.
19. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80. 101 // Houssiau FA, D' Cruz D, Sangle S, Remy Philippe, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, De Ramón Garrido E, Gilboe IM, Tektoniadou M, Blockmans D, Ravelingien I, Le guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R and the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-89.
20. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;78: 389-95
21. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Inmunopharmacology* 2000;47:85-118
22. Martín-Gómez MA (2011) Tesis Doctoral. Nefritis Lúpica en la provincia de Málaga. Veinte años reduciendo dosis. Tesis doctoral. Universidad de Málaga.
23. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998;32:318-22 105-107.
24. Ong LM, Hooi LS, Lim TO et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005;10:504-10.
25. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow CA, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkerson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219- 28.
26. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg DA, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
27. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
28. Houssiau FA, D' Cruz D, Sangle S and the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-89.
29. Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Solomons N, Lisk L, ALMS Study Group Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010;19(1 suppl):27.

30. Jorge E, Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI et al Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2023;43:1-160
31. Rovin BH, Adler SG, Barrat J et al from Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021, 100 (4S):S1-S276.
32. Fanouriakis A, Myrto Kostopoulou M, Andersen J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–15.
33. Rivera F, Fulladosa X, Poveda R et al and the Spanish Group of the Study of Glomerular disease (GLOSEN). Mycophenolate as induction therapy in lupus nephritis with renal function impairment. *Am J Nephrol* 2012;35(5):424-33
34. Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E et al. Mycophenolate as maintenance therapy in lupus nephritis with renal function impairment *Am J Nephrol* 2013;37(6):509-17.
35. Yung S, Zhang Q, Zhang CZ et al. Anti-DNA Antibody Induction of Protein Kinase C Phosphorylation and Fibronectin Synthesis in Human and Murine Lupus and the Effect of Mycophenolic Acid. *Arthritis Rheum* 2009;60:2071-82.
36. Yung S, Zhang Q, Chau MKM, Chan TM. Distinct effects of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide on renal fibrosis in NZBWF1/J mice. *Autoimmunity* 2015;458:471-487.
37. Zhang C, Chan CCY, Cheung KW et al. Effect of Mycophenolate and Rapamycin on renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Clinical Science* 2019.; 133:1721-44.
38. Alsuwaida AO. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus* 2013;22:1446-1454.
39. González-Molina Alcaide M, Alonso Ortiz A. *Biología de la inmunosupresión del trasplante de órganos*. ISBN:84-689-2086-X.
40. Frutos MA, González Molina M, Aranda P, Cabello M, Martín-Reyes G, Valera A, Ramos B, Ruiz A, López de Novales E. Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave. *Nefrología* 1987; 7: 396-400.
41. Yang M, Li M, He W et al. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2014;7:1663-1670-
42. Mok CC, Ying KW, Yim CW et al. Tacrolimus en inducción vs MME. Tacrolimus (0.06-0.1mg/kg/d) versus mycophenolate mofetil (2-3g/d) for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016;75:30-36.
43. Bao H. Successful treatment of class V+VI lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010
44. Zhihong L. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis. A randomized trial. *Ann Inter Med* 2015;162:18-26
45. Zhang H. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *Journal American Soc* 2017;28(12):3671.3678.
46. Pharmacokinetics of voclosporin in renal impairment and hepatic impairment. Ling SY, Huizinga RB, Mayo PR et al. *J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;53(12):1303-12
47. Mayo PR, Huizinga RB, Ling SY. Voclosporin food effect and single oral ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol*. 2013 Aug;53(8):819-26.
48. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al. Efficacy and safety of Voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1). A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070-2080.
49. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF et al and AURA-LV Study Group. Kidney 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. *Int*. 2019 Jan;95(1):219-231.
50. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jul 19 doi: 10.1002/art.42657.
51. Wang Y, Yu F, Song D et al. Podocyte involvement in lupus nephritis base don the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre. *Rheumatology* 2014;53:1235-1244.
52. Yap DYH, Hei LP, Tang C et al. Long-Term Results of Triple Immunosuppression With Tacrolimus Added to Mycophenolate and Corticosteroids in the Treatment of Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep* (2022) 7, 516–525.
53. Yap DYH, Tang C, Chan GCW et al. Longterm Data on Sirolimus Treatment in Patients with Lupus Nephritis. *The Journal of Rheumatology* 2018; 45(12):1663-1670.
54. Piranavan P, Perl S. Improvement of renal and non-renal SLE outcome measures on sirolimus therapy – A 21-year follow-up study of 73 patients *Clinical Immunology* 2021;229:108781.
55. Peng L, Wu C, Hong R et al. Clinical efficacy and safety of sirolimus in systemic lupus erythematosus: a real-world study and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20953336.
56. Jianhg N, Li M, Zhang H et al. Sirolimus versus Tacrolimus for SLE treatment: results from a real-world CSTAR cohort study. *Lupus Science & Medicine* 2022;9(1):e000617.
57. Oiong F, Wu C, Dai M et al. Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* . 2022 Nov;81(11):1549-1555.
58. Zhang M, Qi C, Zha Y, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. *Clin Rheumatol* 2019;38:859–67
59. Dall' Era M, Stone D, Levesque V et al. Identificatio of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil of pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Research* 2011;63:351-357.
60. Badawy A, Gamal Y, Hussein A. Glomerular Expression of Some Profibrotic Factors in Progressive Childhood Lupus Nephritis Badawy A, *J Clin Rheumatol* 2020;26:305-312).
61. Houssiau F A, Vasconcelos C, D´Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts Good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40
62. Dall' Era M, Kalunian K, Eaddy M et al. Real-world treatment utilization and economic implications of lupus nephritis disease activity in the United States. *Manag Care Spec Pharm* 2023;29:36-45
63. Doria A, Amoura Z, Cervera R et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis* 2014;73:154–160

REVISIÓN Nº 6

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS Y FUTURAS TERAPIAS EN NEFRITIS LÚPICA



Rafaela
Ortega Castro ¹



Francisco José
García Hernández ²

¹ Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Reina Sofía,
Córdoba.

² Servicio de Medicina Interna.
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

En los últimos años, los avances en el tratamiento y manejo de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) han mejorado su esperanza y calidad de vida. Sin embargo, la nefritis lúpica (NL) todavía representa una complicación importante de la enfermedad que pone en peligro la vida de estos pacientes. Los nuevos tratamientos han venido a mejorar las cifras actuales en resultados de eficacia en NL. A continuación, se expondrán nuevos, actuales y futuros estudios que se están realizando en este campo

Rituximab.

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD20, un antígeno característico de las células B (CB). Actúa mediante estabilización de CD20 en balsas lipídicas, lo que facilita una fuerte unión del complemento con potente inducción de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y significativa citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) ¹. En ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con enfermedad renal (estudio LUNAR) y no renal (estudio EXPLORER), RTX no resultó superior a placebo asociado a tratamiento estándar en relación con las variables principales de eficacia y con muchas de las secundarias. Sin embargo, la tasa de respuestas renales parciales y algunas variables secundarias del LUNAR tendieron a ser o fueron significativamente mejores con RTX vs placebo (reducción de la proteinuria, mejoría de la función renal, necesidad de tratamiento de rescate y dosis de esteroides, reducción de niveles de anticuerpos antiDNA y aumento de los de C3) ². Además, los datos de algunos estudios abiertos más pequeños y los derivados de registros de pacientes certifican su eficacia en pacientes con manifestaciones graves y refractarias, incluida la nefritis lúpica (NL) ³.

Obinutuzumab.

Obinutuzumab representa una nueva clase de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (de tipo II). No requiere balsas de lípidos, así que inducen una activación del complemento y CDC mucho menos intensos. Por contra, la estructura de obinutuzumab genera mayor afinidad por el receptor FcγRIII de las células efectoras e induce con mayor fuerza CCDA, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y muerte celular directa, tanto por apoptosis como por un proceso no apoptótico que involucra a los lisosomas. Se espera que las acciones distintas de obinutuzumab en comparación con RTX superen los diferentes mecanismos de resistencia descritos con éste, pero eso queda pendiente de aclarar ¹.

NOBILITY es un estudio fase 2 aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que evaluó si el tratamiento anti-CB con obinutuzumab, añadido al tratamiento estándar, aumentaría la tasa de respuestas renales completas (RRC) frente a placebo entre 125 pacientes con NL proliferativa (el 74% tenían NL clase IV) con o sin nefropatía membranosa asociada (presente en el 30% de pacientes) [4]. Aunque se admitía una tasa de filtrado glomerular reducida (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), su valor medio en ambos grupos de tratamiento era 102 ml/min/1,73 m². Los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides (bolos de metilprednisolona intravenosa -iv- seguidos por un esquema de tratamiento oral), una dosis diana de 2-2,5 g/día de micofenolato de mofetilo o dosis equivalente de ácido micofenólico, y 1 g de obinutuzumab iv o placebo administrados el día 1 y las semanas 2, 24 y 26. La tasa de respuestas renales completas (RRC) fue significativamente mayor con obinutuzumab a 52 (variable primaria de eficacia, 35 vs 23%) y 104 semanas (41 vs 23%). Lo mismo ocurrió con otras variables de valoración secundarias. La tasa

de respuestas renales totales (completa o parcial) fue del 56 vs 36% a 52 semanas y del 54 vs 29% tras 104 semanas, con mejoría de la TFGe y modificación significativa de los niveles de complemento y anticuerpos anti-DNA frente a placebo. La eficacia pareció mayor entre pacientes con proteinuria más elevada y con NL clase IV. Obinutuzumab propició una depleción rápida de CB periféricas que se mantenía tras 52 semanas (94% de pacientes), para igualarse con placebo a las 104 semanas. No obstante, no se registraron problemas de seguridad, incluidas infecciones.

El diseño y la población diana de los estudios NOBILITY y LUNAR fueron similares. La comparación de los datos relacionados con las CB sugiere que la depleción inducida por obinutuzumab es más rápida, profunda y duradera que con RTX, y los autores consideraron que esta mayor potencia justifica sus mejores resultados clínicos.

Además del estudio NOBILITY, se han publicado series cortas de casos que reflejan la eficacia de obinutuzumab en un perfil diferente de pacientes. Kvacskay y cols. comunicaron su experiencia en una serie de 4 pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas que incluía a 2 con NL muy grave (ambos se encontraban en diálisis al inicio del tratamiento, y uno de ellos asociaba carditis) sin respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional ni a rituximab. Tras un ciclo de tratamiento con obinutuzumab, ambos salieron de diálisis y mantuvieron una función renal estable durante al menos 6 meses⁵. Arnold y cols. comunicaron su experiencia con obinutuzumab en el tratamiento de 9 pacientes con fallo secundario de rituximab. Cuatro de ellos tenían NL, con respuesta favorable en 2 de ellos⁶.

Actualmente se encuentran en fase de reclutamiento y desarrollo los estudios REGENCY y ALLEGORY, ensayos clínicos fase III en lupus renal y no renal, respectivamente.

Belimumab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe el factor activador de células B (BAFF), también conocido como estimulador de linfocitos B (BLyS)^{7,8}. Fue el primer biológico, aprobado hace más de diez años para pacientes con LES activo, cuatro ensayos controlados demostraron su eficacia para disminuir las manifestaciones extrarrenales del LES, así como su actividad inmunológica, en comparación con el tratamiento estándar⁹⁻¹². Recientemente, también ha demostrado su eficacia en nefritis lúpica, tanto en ensayos clínicos como en práctica clínica real.¹³

Está aprobado y recomendado para NL por la FDA desde diciembre de 2020 y en caso de la EMA desde abril de 2021. Según la evidencia actual, si administramos belimumab junto con el tratamiento habitual, se aumentaría significativamente la eficacia terapéutica.

Durante más de diez años se han publicado ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de belimumab. En 2011, se publicaron dos importantes ensayos

de fase III, BLISS-52 y BLISS-76, que demostraron una reducción de los índices de actividad de la enfermedad y la tasa de brotes de forma significativa en el brazo de belimumab frente al tratamiento estándar, con una tasa de eventos adversos similar en ambos grupos.^{9,10}

Posteriormente los estudios de práctica clínica real (OBServe y BeRLiSS) han mostrado resultados similares con un buen perfil de seguridad¹⁴⁻¹⁹. A pesar de estos datos publicados en los ensayos BLISS del beneficio de tratamiento con belimumab en pacientes con LES activo, en el diseño de estos ensayos se excluyeron manifestaciones importantes de la enfermedad, como pacientes con NL activa.

Sin embargo, se han publicado varios análisis posteriores, post hoc, de los ensayos BLISS con respecto a posibles criterios de valoración renales y varias series de casos que muestran que los pacientes que recibieron belimumab como tratamiento complementario para el LES también mostraron beneficios renales significativos, mostrando una reducción significativa de la proteinuria y de los marcadores serológicos de actividad de la enfermedad.²⁰⁻²²

Estos datos sirvieron como base para el desarrollo del ensayo BLISS-LN publicado en 2020, en el cual los pacientes tratados con belimumab añadido a los corticoides u otro fármaco inmunosupresor (ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo) mostraron un mayor número de remisiones que el brazo placebo y un menor riesgo de sufrir un evento relacionado con el riñón, de enfermedad renal terminal y muerte. En este ensayo clínico se incluyeron 448 pacientes, el objetivo primario fue la respuesta renal de eficacia primaria (PERR) en la semana 104, que se definió como una uPCR $\leq 0,7$ g/g y un eGFR no por debajo del 20 % de los valores previos al estudio¹³.

Más recientemente, Ginzler et al. han estudiado la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de ascendencia africana negra y también incluyeron un criterio de valoración renal secundario (Estudio EMBRACE, 23). Desafortunadamente, el estudio EMBRACE no alcanzó su criterio de valoración principal de mejora del SRI en la semana 52; sin embargo, hubo un riesgo numéricamente menor de exacerbación renal y un período de tiempo más largo hasta la primera exacerbación renal en el grupo de belimumab.

Además, los pacientes con alta actividad de la enfermedad o afectación renal al inicio del estudio se beneficiaron de belimumab en comparación con terapia estándar. Belimumab también ha demostrado en un análisis post-hoc del estudio BLISS-LN disminuir la incidencia de recaídas en pacientes con NL.²⁴

En otro análisis post hoc del estudio BLISS-LN²⁵, se evaluó la eficacia en los resultados renales de belimumab + esteroides frente a placebo + esteroides en 4 subgrupos de pacientes, (con NL recién diagnosticados y en recaída y según recibieron pulsos de inducción de glucocorticoides o no). En este estudio se observaron beneficios consistentes en el grupo de belimumab fren-

te a placebo sobre los resultados renales, tanto en pacientes con NL recién diagnosticados, como en recaída, e independientemente de los pulsos de esteroides en la inducción. En el grupo de belimumab, una mayor proporción de pacientes alcanzó una respuesta renal de eficacia primaria y de respuesta renal completa. Además, la probabilidad de un evento relacionado con el riñón o de muerte, o de un brote de NL, fue menor en este grupo.

En otro estudio muy reciente, Malvar et al, evaluaron la evolución clínica e histológica de 20 pacientes incluidos en el ensayo BLISS- LN, procedentes de un sólo centro en Argentina, que habían completado las 104 semanas del estudio y la fase de extensión a 6 meses. Todos los pacientes continuaron el tratamiento con Micofenolato al finalizar el ensayo y hasta que se realizó una segunda biopsia para determinar la retirada de la inmunosupresión según la respuesta clínica e histológica alcanzada. Se compararon diez pacientes tratados con micofenolato+ Placebo frente a 10 pacientes que recibieron micofenolato + Belimumab, evaluando la respuesta clínica completa (CCR) e histológica completa (CHR) y los brotes en cada grupo. Todos los pacientes del grupo Belimumab presentaron CCR frente a 7 del grupo Placebo; Se encontró CHR en 9 pacientes del grupo Belimumab frente a 5 en el grupo de Placebo. Ninguno de los pacientes del grupo de Belimumab experimentó brotes, mientras que dos del grupo de Placebo sí lo hicieron. Aunque se trata de un número de pacientes pequeño, parece que añadir Belimumab al tratamiento estándar con MMF podría aumentar la posibilidad de conseguir una CCR, CHR y una menor tasa de recaídas durante el tratamiento y a largo plazo.²⁶

En este sentido las nuevas recomendaciones EULAR 2023²⁷ consideran que en pacientes no respondedores a hidroxicloroquina o incapaces de reducir glucocorticoides por debajo de dosis aceptables para uso crónico, se debe añadir agentes inmunosupresores (como metotrexato, azatioprina o micofenolato) y/o agentes biológicos (como belimumab o anifrolumab) para controlar la enfermedad y facilitar la reducción/discontinuación de corticoides. En estas recomendaciones se discute el posicionamiento de belimumab en pacientes con NL activa, y se considera que la terapia combinada debe tenerse en cuenta en todos los pacientes adultos con LN activa, enfatizando el hecho de que los médicos tratantes tienen la opción de decidir si la terapia combinada debe realizarse y cuándo, como terapia adicional al micofenolato o ciclofosfamida.

Ianalumab.

Ianalumab es un anticuerpo monoclonal directo contra el receptor BAFF celular, no soluble, a diferencia del belimumab. Se ha probado con éxito en pacientes con Sd. Sjogren. En refractarias aún no, pero en NL activas se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase III, añadido a terapia estándar (*SIRIUS-LN, NCT 05126277*)

Anifrolumab.

Los interferones (IFN) tipo I representan la mayor de las 3 familias de IFN. Sus niveles están aumentados en pacientes con LES, con firma de interferón elevada en la mayoría de pacientes, y experimentos en modelos murinos han resaltado su papel en la patogenia (sobre todo de IFN α). Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad 1 del receptor de IFN tipo I (IFNAR1) e induce su internalización. Así, se reduce la formación de heterodímeros con IFNAR2 y la formación del complejo de señalización²⁸. Tras publicarse los resultados de los ensayos clínicos fase II y III en pacientes con LES y actividad moderada-grave, la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado la comercialización de anifrolumab, que ya está disponible en España. Sin embargo, los pacientes con NL grave fueron excluidos de estos ensayos.

El estudio TULIP-LN es un ensayo clínico fase II con 147 pacientes con NL proliferativa que comparó 2 regímenes diferentes de anifrolumab: el básico (RB), consistente en la administración de 300 mg iv mensuales, y el intensificado (RI), en el que los pacientes recibían primero 3 dosis mensuales de 900 mg iv para continuar luego con 300 mg iv mensuales²⁹. Los pacientes se aleatorizaron a recibir uno de estos 2 regímenes de anifrolumab o placebo, siempre combinados con tratamiento estándar con glucocorticoides orales y micofenolato. La ratio proteína/creatinina en orina de 24 horas (UPCR 24h) tras 52 semanas mejoró de forma similar con anifrolumab (ambos regímenes combinados) y placebo (69% vs 70%), de modo que no hubo diferencias en la variable primaria de eficacia (diferencia relativa en el cambio medio de la UPCR 24h). Sin embargo, sí las hubo para la variable secundaria de eficacia (tasa de RRC a 52 semanas) entre los pacientes tratados con el RI de anifrolumab o placebo (45.5% vs 31.1%), y también se comprobó mejoría significativa con el RI en otras variables exploratorias de eficacia, como reducción sostenida de la dosis de prednisona (≤ 7.5 mg/día) desde la semana 24 (55.6% vs 33.3%) y reducción de las medidas de actividad del LES: puntuación no renal del índice de actividad SLEDAI-2K, Physician Global Assessment (PGA), Patient Global Assessment (PtGA), y niveles de complemento y anticuerpos anti-DNA. El perfil de seguridad fue similar para todos los grupos excepto por una mayor incidencia de herpes zoster con anifrolumab vs placebo (16.7% vs 8.2%).

Los autores señalan que la evolución de la UPCR 24h se vio afectada negativamente entre los pacientes tratados con anifrolumab por una exposición subóptima con el régimen RB (~50% menor que en LES no renal) en relación con mayor aclaramiento de anifrolumab asociado a la proteinuria, pues el aclaramiento de anifrolumab fue mayor entre pacientes con UPCR 24h basal >3 mg/mg vs ≤ 3 mg/mg. Se comprobó asociación entre la magnitud de la reducción

del aclaramiento de anifrolumab y la mejoría de la UPCR 24h a lo largo del tiempo. La exposición farmacocinética subóptima conseguida con el régimen RB de anifrolumab también se reflejó en el menor grado de neutralización de la firma de interferón y la menor tasa de respuestas clínicas. Por el contrario, el régimen RI propició una exposición sérica similar a la observada en LES no renal, con mayor tasa de respuestas clínicamente significativas.

Tras completar el primer año del estudio TULIP-LN, los participantes que completaron el esquema de tratamiento asignado y habían alcanzado al menos una remisión renal parcial (RRP) fueron elegibles para mantener el tratamiento en estudio durante otro año³⁰. Todos mantuvieron el tratamiento estándar asociado con glucocorticoides (con reducción de la dosis de prednisona a ≤ 7.5 mg/día desde la semana 60 y ≤ 5 mg/día desde la 80) y micofenolato de mofetilo (con dosis ≤ 2 g/día desde la semana 60). En total, 29 pacientes (57%) con el esquema RI, 23 (51%) con el RB y 23 (47%) con placebo continuaron el segundo año del estudio.

Tras 104 semanas, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta renal al menos parcial fue mayor con RI vs RB y placebo (34.1%, 23.3% y 17.8%, respectivamente), y lo mismo ocurrió con la RRC (27.3%, 18.6% y 17.8%, respectivamente). Hubo tendencia numérica a mayor mejoría de la TFGe con RI vs placebo. La dosis acumulada de glucocorticoides tras 104 semanas fue menor en ambos grupos de anifrolumab que con placebo. El valor medio de UPCR 24h mejoró de forma similar en los 3 grupos, pero la media de proteinuria acumulada fue un tercio menor con RI que con placebo. La puntuación media del SLEDAI-2K no renal, PGA y PtGA, y los niveles de antiDNA y C3 se redujeron desde el valor basal hasta la semana 104 en mayor medida en grupos de anifrolumab vs placebo, pero de forma más acentuada con el RI.

La tasa de eventos adversos fue menor durante el segundo año del estudio que en el primero, con una tasa similar de interrupciones del tratamiento por este motivo en todos los grupos. Frente a la frecuencia de herpes zoster observada durante el primer año del estudio, en el segundo año sólo se comunicaron 2 casos (uno en cada grupo de Anifrolumab). Igualmente, la incidencia de otras infecciones fue irrelevante.

Así, los resultados del segundo año del estudio TULIP-LN son consistentes con los comunicados en el análisis primario y apoyan la elección del régimen RI de anifrolumab para futuras investigaciones en NL. Actualmente está en desarrollo el estudio IRIS, un ensayo clínico fase 3 para evaluar eficacia y seguridad de anifrolumab vs placebo añadidos al tratamiento estándar (micofenolato y glucocorticoides) en pacientes con NL proliferativa con o sin NL clase V concomitante, con la tasa de RRC tras 52 semanas, como variable primaria de eficacia.

CAR-T.

La terapia CAR-T se construye a partir de linfocitos T del propio paciente; una vez extraídos, se modifican, insertándoles una molécula (receptor antigénico quimérico, CAR) para que eliminen a los linfocitos B, dirigiéndose a determinadas proteínas de su superficie. Con esa estrategia se ha logrado prolongar la supervivencia en enfermos con ciertos tipos de leucemia, linfoma y mieloma múltiple en los que están implicadas las células B.

Las células CAR-T se están volviendo de gran interés terapéutico para enfermedades autoinmunes, dada su capacidad para eliminar células inmunes patológicas o restablecer la tolerancia en un órgano afectado por una inmunidad desregulada.

Conceptualmente, un agotamiento profundo de células B CD19+ y plasmoblastos en los tejidos podría desencadenar un reinicio inmunitario en el LES que podría permitir el cese del tratamiento inmunosupresor. Dos estudios preclínicos en ratones respaldan la eficacia de las células CART CD19 en LES, ya que en estos estudios se observó que, tras la administración de estas células, se producía la eliminación de los linfocitos B, cesaba la producción de autoanticuerpos y se solventaban las manifestaciones clínicas.

Tras estos resultados, Mougiakakos D y colaboradores, probaron este tratamiento en una paciente de 20 años con LES grave, con afectación renal, pericárdica, cutánea y articular, que había sido refractaria al resto de tratamientos disponibles. Tras la administración de la terapia con células CAR-T en esta paciente, los anticuerpos anti-ds-DNA se negativizaron y los niveles de complemento se normalizaron. La paciente consiguió alcanzar la remisión clínica con un SLEDAI de 0.³¹

Después de los resultados obtenidos en esta paciente, Georg Schett y su equipo decidieron llevar a cabo un estudio en una muestra pequeña de pacientes con LES grave refractarios.³² En este estudio se incluyeron 5 pacientes con LES severo activo, clínica y serológicamente con afectación renal, refractarios a múltiples tratamientos convencionales. Los 5 pacientes tenían LES activo con afectación multiorgánica al inicio del estudio con SLEDAI-2K entre 8 y 16. Los signos y síntomas de LES mejoraron a los 3 meses tras la administración de células CAR-T en todos los pacientes, observando disminución de la proteinuria, normalización del complemento, negativización de los anti-ds-DNA y disminución de la fatiga. Todos los pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad y remisión Doris tras 3 meses de tratamiento con CAR-T, sin necesidad de tratamiento inmunosupresor, incluyendo hidroxicloroquina y corticoterapia. La terapia con CAR-T, por tanto, podría ser una alternativa para pacientes con NL refractaria a varias líneas de tratamiento. Si a la CAR-T le añadimos el antígeno específico causante de cada enfermedad autoinmune, creamos las CAAR-T, cuya eficacia se está postulando también en enfermedades autoinmunes³³.

A diferencia de otros procesos autoinmunes, en la patogenia del LES y la NL se están describiendo decenas de antígenos contra células (B, T, plasmáticas) y moléculas (interferones, interleuquinas...etc) que

están dando lugar a nuevas moléculas dirigidas específicamente contra cada uno. El futuro del tratamiento de esta patología puede que sea la terapia multitarget individualizada para lupus en particular (tabla 1) ³⁴.

Tabla 1. Actuales y futuras moléculas en estudio para nefritis lúpica ³³

Tto anti-LB			
AcMo antiCD20	Obinutuzumab (OBI)	EC fase II (NOBILITY).	OBI vs PBO + SOC; OBI superior a PBO
		EC fase III (x2) en curso	
	Ofatumumab	Casos aislados	
Tto secuencial RTX+BELI		EC fase II (SYNBloSe)	11/13 pacientes con NL mejoraron
		EC fase II (CALIBRATE)	BELI no añadió beneficio (14 pacientes)
Anti-BAFF/APRIL	Atacicept (proteína de fusión r Fc-TACI)	EC fase III en curso	
	Telitacicept (proteína de fusión r Fc-TACI)	EC fase II en curso	
Células CAR-T		Serie de casos	
Terapia anti-células plasmáticas			
AcMo antiCD38	Daratumumab	EC fase II en curso	
Inhibidor de proteosoma	Bortezomib	Series de casos	
	Zetomipzomib (ZETO)	EC fase II (MISSION)	ZETO + SOC (no controlado); RC o RP en 11/17 pacientes con NL
Terapia anti-LT			
Tto frente a coestimulación LB-T	Abatacept (ABA, proteína de fusión r Fc-CTLA4)	EC fase II/III	ABA vs PBO + SOC; mayor reducción de proteinuria, no más RC
	AcMo anti-CD40 (iscalimab)	EC fase II en curso	
Inhibición de mediadores proinflamatorios			
AcMo anti-IFN	Anifrolumab (ANI, AcMo anti-receptor de IFN α)	EC fase II	ANI vs PBO + SOC; mayor tasa de RC con régimen intensificado
		EC fase III en curso.	
Interleukina 2 r (IL2r)		EC controlado	IL-2 vs PBO + SOC (25/60 pacientes con NL. Más RC con IL2r
		EC en curso (+ antiLB)	
Anti-interleukina 17	Secukinumab	Casos aislados	
		EC fase III (x2) en curso	
Vías de señalización del complemento.			
Bloqueo formación convertasas C3 y C5	Pegcetacoplan	EC fase II en curso	
Inhibidor del factor B del complemento	LNP023	EC fase I en curso	
Inhibidores JAK			
Baricitinib		EC fase III (x2) en curso	

Tto: tratamiento; L: linfocito; AcMo: anticuerpo monoclonal; EC: ensayo clínico; PBO: placebo; SOC: tratamiento estándar; NL: nefritis lúpica; r: recombinante; RTX: rituximab; BELI: belimumab; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; IFN: interferón.

BIBLIOGRAFÍA

- Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: overview and perspective. *Ther Adv Hematol.* 2015; 6: 161–170.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G, for the LUNAR Investigator Group. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. The Lupus Nephritis Assessment With Rituximab Study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215–1226.
- Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA and The UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Reviews.* 2012; 11: 357–364.
- Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Zuta-Santillan E, Schindler T, Brunetta P, Looney CM, Hassan I, Malvar A. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 100-107.
- Kvacsakay P, Merkt W, Günther J, Blank N, Lorenz HM. Obinutuzumab in connective tissue diseases after former rituximab-non-response: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 744–746.
- Arnold J, Dass S, Twigg S, Jones CH, Rhodes B, Hewins P, Chakravorty M, Courtney P, Ehrenstein M, Md Yusof MY, Vital EM. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. *Rheumatology.* 2022; 61: 4905-4909.
- Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS–lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69–77.
- Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology.* 2020;59:v69–81.
- Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, Ginzler EM, D'-Cruz DP, Doria A, Cooper S, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833–38.
- Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, Kleoudis C, Groark J, Bass D, Fox NL, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016–27.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918–30.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EKM, Thomas M, Kim H-Y, León MG, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721–31.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok C-C, Santiago MB, et al. Two-year, randomised, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117–28.
- Collins CE, Dall'-Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, Chang DJ. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000118.
- Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, Kurtinecz M, Gairy K. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: pooled analysis of multi-country data from the OBSERVE studies. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):949–65.
- Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, Perna A, Cholmakow-Bodechtel C, Koscielny VB, Carnarius H. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: results from the OBSERVE Germany study. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):271–90.
- von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, Villiger R, Villiger PM, Vallelian F, Schaer DJ, Mueller RB. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: a retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland. *Swiss Medical Weekly [Internet].* 2019.

18. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, Chow A, Iczkowitz S. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada study. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):865–73.
19. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a Real-Life setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug;72(8):1314–24.
20. Fließner EE, Korsten P, Koziolok MJ, Niewold TB, Patschan D, Müller GA, Patschan SA. Successful treatment of a mycophenolate mofetil-refractory proliferative lupus nephritis with belimumab in a 19-year-old woman. *Lupus.* 2013;22(14):1523–25.
21. Plüß M, Tampe B, Niebusch N, Zeisberg M, Müller GA, Korsten P. Clinical efficacy of routinely administered belimumab on proteinuria and neuropsychiatric lupus. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:222.
22. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):54.
23. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D’-Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, Santiago MB, Saxena A, Sheikh S, Bass DL, et al. Phase III/IV, randomized, fifty-two-week study of the efficacy and safety of belimumab in patients of black African ancestry with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:112–23.
24. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, Ji B, Green Y, Gonzalez-Rivera T, Bass D, Gilbride J, Tang CH, Roth DA. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):403–413.
25. Anders HJ, Furie R, Malvar A, Zhao MH, Hiromura K, Weinmann-Menke J, Green Y, Jones-Leone A, Negrini D, Levy RA, Lightstone L, Tanaka Y, Rovin BH. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Nov 30;38(12):2733–2742.
26. Malvar A, Alberton V, Recalde C, Heguilen R. Repeat kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in clinical remission treated with Mycophenolate associated with Belimumab or Mycophenolate plus standard of care therapy. A “post-hoc” analysis of participants in the BLISS-LN and open label extension study belonging to a single center. *Lupus.* 2023 Oct;32(12):1394–1401.
27. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15–29.
28. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 1535–1543.
29. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, Knagenhjelm J, Schwetje E, Chia YL, Tummala R, Lindholm C. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 496–506.
30. Jayne D, Rovin B, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, Knagenhjelm J, Schwetje E, Tang W, Tummala R, Lindholm C. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus Science & Medicine.* 2023; 10: e000910. doi:10.1136/lupus-2023-000910.
31. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboulis S, Böltz S, Manger B, Mackensen A, Schett G. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):567–569.
32. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, Völkl S, Simon D, Kleyer A, Munoz L, Kretschmann S, Kharboulis S, Gary R, Reimann H, Rösler W, Uderhardt S, Bang H, Herrmann M, Ekici AB, Buettner C, Habenicht KM, Winkler TH, Krönke G, Schett G. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022 Oct;28(10):2124–2132.
33. Yoon S, Hyeon Eom G, Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Novel Modality for Immune Modulation *Chonnam Med J.* 2020 Jan; 56(1): 6–11.
34. Xiuzhi J, Yuewen L, Xunhua Z et al. Targeted therapies for lupus nephritis: Current perspectives and future directions. *Chinese Medical Journal* 2024;137(1).

REVISIÓN N° 7

Adoración
Martín Gómez ¹María del Mar
Castilla Castellano ²¹ Servicio de Nefrología.
Hospital de Poniente. El Ejido Almería.² Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA

Para hablar de nefritis lúpica refractaria, habríamos de comenzar con la definición en sí de la misma, ya que varía entre estudios y guías ¹⁻⁵. Antes sería conveniente incidir en la diferencia entre respuesta clínica y remisión histológica, ya que no siempre van unidas ⁶. En este capítulo hablaremos de la respuesta clínica, en la que intervienen únicamente los parámetros analíticos de función renal (filtrado glomerular o creatinina, proteinuria y sedimento).

Todas las definiciones de refractariedad coinciden en el concepto de no alcanzar respuesta clínica completa o parcial en el plazo de 6 o 12 meses

(tabla 1), basados en estudios pronósticos con la supervivencia renal como variable principal ⁷. Podríamos preguntarnos, ¿nos conformamos con alcanzar una respuesta parcial para no considerar refractariedad y así no plantearnos modificar o intensificar el tratamiento? Si bien algunas nefritis lúpicas toman más tiempo en reducir su proteinuria ⁸, sería importante no olvidar que la posibilidad de recaída es mayor en la respuesta parcial que en la completa ⁹ y que cuanto más temprana es la respuesta, parece existir una mejor supervivencia renal a largo plazo ¹⁰.

Tabla 1. Definiciones de respuesta en las diferentes guías de práctica clínica o documento de consenso.

FUENTE	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	NO RESPUESTA
MINISTERIO SANIDAD 2015	≤0.5 IPC; creat <1.2 (15%); Sedimento N; Alb >3	50% IPC (<3.5); FGe <25%	No RP 6 m
EULAR 2023	<0.5 IPC, <10% FGe normal	≥50% IPC(<3.5 g/d); FGe normal	No RP 12 m
GLOSEN 2023	≤0.5 IPC; FG ≤10%; Sedimento N; Alb ≥3.5	≥50% IPC; <10 H/C; Alb ≥3, FGe ≤25%	No RP No tiempo definido
KDIGO 2024	<0.5 IPC; <10% FGe	50% IPC (y <3); FGe <10%	No RP 6-12 m

Existen algunos factores de riesgo que pueden orientarnos a conocer si estamos ante una u otra situación: diagnóstico tardío, lesiones histológicas, presentación clínica, factores sociodemográficos, etc.¹¹.

Antes de considerar una NL como verdaderamente refractaria, habríamos de descartar una exposición inadecuada a fármacos por dosis/niveles insufici-

entes o un incumplimiento terapéutico para lo que la medición de niveles de fármacos (anticalcineurínicos, mofetil micofenolato, hidroxycloquina) puede servirnos de ayuda y la vía intravenosa de ciertas terapias como solución ¹².

Una vez confirmada la refractariedad, valorar condicionantes genéticos (APOL-1) o histológicos. La rebiopsia puede proporcionarnos valor diagnóstico y

ayudarnos a diferenciar actividad persistente, daño crónico o daño añadido relacionado o no con el propio LES, y también valor pronóstico, siendo más útil en este caso que la primera biopsia ¹³.

Las guías de práctica clínica no pueden lanzar recomendaciones de grado fiable por la escasez de evidencia en este campo de la NL refractaria. La mayoría de los trabajos que se han publicado sobre refractariedad, contemplan la terapia clásica con mofetil micofenolato o ciclofosfamida como la base del tratamiento en NL, y recomiendan, ante el fallo de uno, cambiar al otro ¹⁴. Con los avances de los últimos años y la posibilidad de la triple terapia desde el inicio, el concepto de refractariedad puede cambiar en un futuro a una acepción más generalizada ¹⁵. Hasta el momento, comentaremos los trabajos que incluyen también los anticalcineurínicos y belimumab pero sólo como terapia de rescate en NL, aunque a día de hoy se contemple ya usarlos desde el inicio del primer episodio y están, además, contemplados para ello en otro capítulo.

Anticalcineurínicos. Diversos trabajos en proteinurias refractarias o persistentes han demostrado la eficacia de la adición de tacrolimus o ciclosporina ¹⁶. En combinación con esteroides, uno de los mecanismos de acción ya sabidos en otras glomerulopatías, es la *down-regulation* de la glicoproteína P, de manera que potencia la acción de aquellos ¹⁷.

Rituximab. Como se ha comentado en el capítulo anterior, rituximab ha demostrado ser eficaz en vida real, sobre todo, en NL refractarias, como queda reflejado en dos recientes metanálisis ¹⁸⁻¹⁹ y en diferentes registros europeos ²⁰⁻²¹. Es el fármaco del que más experiencia en NL refractarias disponemos hasta ahora, y así se plasma en las recomendaciones de las diferentes GPC de la última década.

El que el LUNAR no pudiera demostrar su variable resultado principal con rituximab, llevó a plantearse diferentes hipótesis sobre la heterogeneidad en la internalización del rituximab y su baja eficacia en algunas subpoblaciones activadas, células plasmáticas, células B memoria, linfocitos B autorreactivos en tejidos, y la activación indirecta del sistema BAFF/Blys. La realización de estudios post-hoc comprobó posteriormente que la respuesta clínica a rituximab requería previa y lógicamente, la eficacia plena de su mecanismo de acción, que es la depleción completa de linfocitos B ²². Todo ello llevó al desarrollo de nuevas moléculas anti-CD 20 y a la combinación de rituximab-belimumab, que veremos más adelante. También se están desarrollando estudios sobre biomarcadores de respuesta a éste fármaco ²³ y otros (<https://3tr-imi.eu/R>), que pueden ayudarnos en un futuro a dirigir una terapia más individualizada.

Belimumab. Dos estudios asiáticos de este mismo año publican su experiencia con belimumab en NL refractarias. En uno de ellos alcanzaron un 56% de respuesta global (13% RC, 42% RP) en NL refractarias a ciclofosfamida, micofenolato o *multitarget* ²⁴. El otro

se compara con un grupo control sin belimumab (112 por rama) pero sólo 19 (17%) son NL refractarias. Obtienen resultados exitosos significativos en términos de respuesta clínica, serológica, ahorro de esteroides y sin efectos secundarios relevantes, en los 112 pacientes con el fármaco, pero no realizan análisis de los subgrupos, por lo que se desconoce la eficacia concreta en esas 19 refractarias ²⁵.

Más anteriores son los trabajos sobre la terapia secuencial rituximab-belimumab.

En el *CALIBRATE* (fase II), 43 pacientes con NL recaedora o refractaria a ciclofosfamida o micofenolato, se aleatorizaron para recibir rituximab + ciclofosfamida + belimumab/placebo. No se incrementó la incidencia de efectos adversos con belimumab, y lo que encontraron significativo fue el tiempo de depleción de los linfocitos B y el porcentaje de depleción de células B nativas. En las variables resultado secundarias de respuesta clínica renal no encontraron diferencias, pero sí mayor respuesta en pacientes con proteinuria nefrótica, menor frecuencia de enfermedad renal crónica avanzada y menor retirada del estudio por no respuesta renal a las 48 sem. Inciden por ello en la importancia de continuar con belimumab en la terapia de mantenimiento ²⁶.

En el estudio *SYNBioSE*, 13 NL refractarias se sometieron a tratamiento con rituximab + belimumab, retirándose precozmente el micofenolato, con buenos resultados en proteinuria a las 24 semanas. En el estudio de extensión a los 2 años, 9/12 pacientes alcanzaron respuesta renal (8 RC). Al comparar los autores con el *CALIBRATE*, comentan que en el *SYNBioSE* no se recibió ciclofosfamida, la dosis de esteroides fueron mayores, y se incluyó un 40% de pacientes de origen afroamericano ²⁷⁻²⁸.

El tercer estudio es el *BEAT-LUPUS*, que incluye a 52 pacientes con LES refractario, pero solo 10 con NL por rama. Como variable secundaria analizan los brotes, y sí obtienen diferencias significativas con respecto al grupo placebo sin belimumab ²⁹.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que actúa directamente contra el epítipo extracelular de CD 20, posee menos cinética de disociación que el rituximab y más potencia para activar la citotoxicidad mediada por complemento. Se ha usado en hematología, en AR y vasculitis ANCA. En una serie de 12 casos de NL con intolerancia o alergia a rituximab, ofatumumab consiguió respuesta en 7 (4RC, 3RP) a los 6-12 meses, manteniéndose posteriormente ³⁰.

Iguratimod interfiere con la diferenciación de los linfocitos B. En una serie de 14 pacientes con NL refractaria o recaedora, un 93% alcanzó algún tipo de respuesta (38 RC, 54% RP) con sólo un paciente que presentó anemia severa reversible ³¹.

Abatacept. En primer lugar el *ACCESS* y posteriormente el *ALLURE* no consiguieron demostrar la eficacia del abatacept en NL de novo, aunque sí una reducción de proteinuria mayor, más rápida y

sostenida en el post hoc³². Recientemente, nefrólogos de Valencia han compartido su experiencia con dos pacientes con NL refractaria que sí respondieron exitosamente a éste fármaco³³.

Leflunomida. Hace casi veinte años, se publicó en China una serie de 17 pacientes con NL que presentaban refractariedad a ciclofosfamida, azatioprina y/o ciclosporina (N=12) ó contraindicación a tratamientos previos (n=5). El descenso de proteinuria y dosis de esteroides fue significativo junto con una estabilidad del filtrado glomerular³⁴. Recientemente se ha publicado otro estudio prospectivo de 20 pacientes también en China³⁵. A los 3 meses, un 90% de los pacientes alcanzaron RP (25%) o RC (65%), aunque estas cifras disminuyeron en meses posteriores.

Bortezomib. Una de las causas de refractariedad puede ser que las células B secretoras de autoanticuerpos hayan evolucionado a células plasmáticas, en concreto las de vida media larga que han perdido su tipaje CD 20 en su superficie celular, pero sí conservan el CD 38. En este sentido, una serie del grupo de Segarra A, 12 pacientes con NL refractaria a ciclofosfamida, micofenolato y rituximab, todos los pacientes con insuficiencia renal aguda mostraron mejoría de filtrado glomerular, proteinuria y parámetros inmunológicos, 5/12 presentó hipogammaglobulinemia, aunque mantenida sólo 2³⁶.

CART-T. Explicadas en otro capítulo. Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo a nivel nacional para esta terapia en NL refractarias, CARTNEL, y en junio comenzará otro complementario (NCT06121297), ambos liderados por Mora JM (Nefrología de la Clínica Universidad de Navarra)

Aféresis. Lo publicado en aféresis en NL *naïve* no muestra beneficios añadidos a la terapia estándar. Sí se ha usado y comunicado en casos o series de casos de NL resistentes y gestantes con buenos resultados. Con inmunoadsorción, aún sin estudios comparativos, se ha comunicado una serie de casos con buenos resultados en eficacia y seguridad; se sugiere en pacientes con infección activa en la que la inmunoadsorción parece inmunodeprimir de forma más selectiva³⁷.

En el capítulo anterior se ha descrito una batería de antígenos en la patogenia del LES y NL que dan lugar al desarrollo de nuevas moléculas cuyos mecanismos de acción bloquearán de alguna manera la exposición de esos antígenos o su efecto en el sistema inmune. En NL refractarias apenas existen casos clínicos aislados de pacientes tratados estos agentes, que se han podido usar en otras patologías que tomamos de ejemplo. Es el caso, por ejemplo, del **Secukinumab**, un anticuerpo monoclonal íntegramente humano que se une selectivamente y neutraliza la IL 17A.³⁸

Trasplante MO. Los primeros trasplantes de médula ósea en personas con enfermedades reumáticas se hicieron en pacientes con cáncer, como tratamiento del cáncer³⁹. El trasplante de médula

ósea se consideró como un posible tratamiento de las enfermedades reumáticas al observar que los pacientes que sobrevivían al cáncer y al trasplante, a menudo, su enfermedad reumática entraba en remisión⁴⁰. La morbimortalidad del trasplante de médula ósea autólogo es significativamente menor que la del alogénico, además, en los últimos años se han mejorado los resultados, siendo aceptable la relación riesgo/beneficio en pacientes con enfermedades autoinmunes con riesgo vital como la esclerodermia y el lupus⁴⁰. El trasplante de médula ósea se está probando en casos de lupus refractario desde hace dos décadas. Varias publicaciones recientes de China, describen resultados positivos en pacientes sometidos a trasplante de médula por LES y seguidos durante un periodo de tiempo amplio, hasta 10 años^{41, 42, 43}. Aunque parece que la relación riesgo/beneficio podría ser positiva en casos seleccionados, todavía no hay un evidencia sólida que respalde el trasplante de médula ósea como tratamiento estándar en el LES^{3, 44}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kronbincher A, Brezinaa B, Gaucklerb P et al. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmunity Reviews* 18 (2019) 510–518
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. 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. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus:2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15–29
4. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Avila AI. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis *Nefrología* 2023;43(1):6–47.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *KDIGO 2024 Kidney Int* 2024, 105, Suppl S1–S69
6. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis *Nephrol Dial Transplant* 2017;1338–1344
7. Moroni G, Gatto M, Tamborini F et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term outcome in patients with LN. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1077–1083.
8. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving estándar treatment. *J Rheumatol* 2014;41(4): 688–697
9. Chan TM, Tse KC, Tang CSO et al. Lupus 2005. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by

- azathioprine. *Lupus* (2005) 14, 265–272
10. Houssiau F, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts Good renal outcome in lupus nephritis. Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 3934-40.
 11. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trial. Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis & Rheumatology* 2015;67(5):1305-13.
 12. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P et al. A prospective international study on adherence to treatment in 305 patients with flargin SLE: assessment by drug levels and by self-administered questionnaires. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:1074-1082
 13. Alsuwaida AO. Interstitial inflammation and log-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus* 2013;22(14):1446-54.
 14. Rivera F, Mérida E, Illescas ML et al on behalf for Glomerular Spanish Glomerular Study Group (GLOSEN). Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. *Am J Nephrol* 2014; 40 (2): 105–112.
 15. Parodis I, Depascale R, Doria A et al. When should targeted therapies be used in the treatment of lupus nephritis: Early in the disease course or in refractory patients? *Autoimmun Rev* 2023;23:103418.
 16. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W et al. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. In *J Rheum Dis* 2018;21(1):200-207
 17. Edavalath S, Rai MK, Gupta V et al. Tacrolimus induces remission in refractory and relapsing lupus nephritis by decreasing P-glycoprotein expression and function on peripheral blood lymphocytes. *Rheumatol Int* 2022; 42:1347-1354
 18. Teng S, Tian Y, Luo N et al. Efficacy and safety of an anti-CD 20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2022;25:101-109.
 19. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheum* 2018;5(2):118-126.
 20. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S et al. Efficacy of Rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. UK-BIOGEAS Registry. *Autoimmunity Reviews* 2012;11:357-364.
 21. Iaccarino L, Bartolini E., Carli L et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015; 33: 449-456
 22. Martín-Gómez MA; Frutos Sanz MA. ¿La deplección de células B periféricas tras rituximab logra la remisión completa en la nefritis lúpica? *NefroPlus* 2019;11(1):17-34
 23. Davies JC, Carlsson E, Midgley A, et al. A panel of urinary proteins predicts active lupus nephritis and response to rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3747-59
 24. Zhang S, Qiu Q, Zeng S et al. Response to belimumab among patients with refractory lupus nephritis: a real-world observational multicenter study. *Clinical Rheumatology* 2024;43(1):199-208.
 25. Lin S, Zhang JI, You X et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: a real-world retrospective observational study. *Rheumatology* 2024;00,1-9.
 26. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jan;73(1):121-131.
 27. Synergetic B-cell immunomodulation in SLE: Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus *Journal of Autoimmunity* 91 (2018) 45e54
 28. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year Nephrol Dial Transplant (2021) 36: 1474–1483
 29. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M et al Effectiveness of Belimumab after Rituximab in SLE. A randomized controlled trial. BEAT-LUPUS. *Annals of Internal Medicine* 2021).
 30. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology* 2018.
 31. Kan Y. Igaratimod as an alternative induction therapy for refractory lupus nephritis: a preliminary investigational study. *Arthritis Research & Therapy* 2020;22:65
 32. Furie R, Dooley MA, Wofsy D, Takeuchi T, Malvar A, Doria A et al. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept or placebo on standard of care in patients with active class III or IV lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl 2):176–177 (OP0253).
 33. Calatayud E, Montomoli M, Avia A et al. Experience with abatacept in refractory lupus nephritis. *Rheumatology In* 2023 ;43(12):2319-2326.
 34. Tam LS, Li EK, Wong CK et al. Safety and efficacy of Leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):417-8).
 35. Zhang S, Chen Y, Chen X et al. Treatment of refractory lupus nephritis using Leflunomide: A prospective study. *Front Immunol.* 2023 Mar 17;14:1133183.
 36. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J et al. Efficacy and safety of Bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2020;29(2):118-125.
 37. Kronbichler A, Brezina B, Quintana L, Jayne RW D. Efficacy of plasma Exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmunity reviews* 2016;15:38-49.
 38. Costa R, Antunes P, Salvador P, et al. Secukinumab on Refractory Lupus Nephritis. *Cureus* 2021;13(8): e17198
 39. Ikehara S, Good RA, Nakamura T, Sekita K, Inoue S, Oo MM, et al. Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:2483–7.
 40. Greco R, Labopin M, Badoglio M, Veys P, Silva JM, Abinun M, et al. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: a retrospective study from the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP working parties. *Front Immunol* 2019;10:1570.
 41. Leng XM, Jiang Y, Zhou DB, Tian XP, Li TS, Wang SJ, et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:494–9.
 42. Cao C, Wang M, Sun J, Peng X, Liu Q, Huang L, et al. Autologous peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation for Systemic lupus erythematosus: the observation of long-term outcomes in a Chinese centre. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:500–7.
 43. Yang L, Ren G, Chen W, et al. Long-term follow-up of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis—a series study of 20 patients. *Lupus.* 2022;31(13):1586-1594.
 44. de Silva NL, Seneviratne SL. Haematopoietic stem cell transplantation in Systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:59. Published 2019 Sep 18.

REVISIÓN Nº 8

María del Mar
Castilla Castellano ¹Adoración
Martín Gómez ²¹ Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.² Servicio de Nefrología.
Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

NEFROPROTECCIÓN Y RIESGO VASCULAR EN NEFRITIS LÚPICA

La tasa de mortalidad en los pacientes con LES es mayor que en la población general de igual edad y sexo ¹. Si bien la actividad propia de la enfermedad es determinante en su morbimortalidad, el avance terapéutico dirigido en los últimos tiempos ha mejorado su pronóstico y modificado el perfil de morbimortalidad en estos pacientes. En los primeros años desde el inicio de la enfermedad, se han descrito como principales causas de mortalidad las infecciones o la propia actividad del LES; posteriormente, esas causas se sustituyen por la enfermedad cardiovascular (ECV), las neoplasias y las relacionadas con la enfermedad renal crónica (ERC) ^{2,3,4-6}. La ECV y la ERC pueden, en muchas ocasiones, considerarse un mismo continuum del árbol vascular.

Se barajan diferentes causas que conducen a un riesgo cardiovascular (RCV) elevado en las enfermedades autoinmunes: a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales también presentes con mayor prevalencia en las personas con LES, se añaden otros derivados del daño orgánico que produce la enfermedad o su tratamiento. Todos ellos conducen a una arteriosclerosis acelerada, que constituye la base de la enfermedad cardiovascular ^{7,8}:

- El sustrato fisiopatológico de la propia enfermedad provoca inflamación inherente a nivel vascular. La inflamación vascular es en uno de los mecanismos patogénicos centrales en la inducción y progresión de la arterioesclerosis. En varios estudios se ha descrito que pacientes con mayor actividad de la enfermedad son más susceptibles de presentar patología cardiovascular.
- El daño orgánico acumulado. En este caso, hablamos de insuficiencia renal y proteinuria. De

sobra es conocida la relación entre la ERC y el RCV, desde la hipertensión asociada a lesión de órgano diana (LOD), pasando por el metabolismo osteomineral, hasta un estrés oxidativo o disfunción endotelial inherentes a la nefropatía crónica. Cuantitativamente, a medida que desciende el filtrado glomerular aumenta el riesgo cardiovascular, aún más si la pérdida de filtrado se acompaña de proteinuria. En estudios realizados en población general, con sólo 10 mg/g de albuminuria (por debajo del dintel de la normalidad) aumenta la mortalidad global y cardiovascular ^{9,10}. Aunque no se puedan extrapolar de manera estricta estos datos de población general, con una edad media mayor, a personas con LES, mujeres jóvenes mayoritariamente, la proteinuria residual puede hacer al sujeto de riesgo. De aquí deriva la importancia de tratar esta proteinuria residual con fármacos nefroprotectores o antiproteinúricos.

- Fármacos con pobre perfil metabólico y cardiovascular (antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, anticalcineurínicos ...) ¹¹.
- De manera colateral y no menos importante, los factores de riesgo vascular clásicos son cada vez más frecuentes en estas pacientes y más prevalentes que en la población general: hablamos de la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo ^{12,13}.

La obesidad, la diabetes mellitus y, en definitiva, el RCV constituyen auténticos desafíos en la investigación y el manejo clínico de las pacientes con LES ¹⁴. Las fórmulas validadas para calcular el riesgo CV pueden infraestimar su riesgo real en estas

pacientes mayoritariamente mujeres jóvenes ¹⁵. Para mejorar y estandarizar la aproximación al RCV en pacientes con LES necesitamos una evaluación holística que incluya aspectos relacionados con el estilo de vida, clínicos, biológicos y sociales ¹⁴.

En el caso de la hipertensión arterial, además de ser más frecuente, es más grave en el lupus en general y en la NL en particular ¹⁶. De ahí que se insista en la dieta pobre en sal, ya que no sólo es facilitadora de hipertensión, sino que la convierte en resistente y grave, contribuyendo a la aparición de LOD.

La hiperlipidemia es frecuente en los pacientes con ERC, especialmente en los que tienen un síndrome nefrótico. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de una paciente con LES a desarrollar dislipidemia se encuentran la menopausia temprana y el uso de corticosteroides e inmunosupresores. Los niveles elevados de lípidos, además de acelerar el desarrollo de arterioesclerosis, se ha descrito en estudios experimentales que pueden promover la progresión de la ERC. Para su tratamiento, las estatinas han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población general. Sin embargo, no hay datos contundentes que avalen su beneficio para reducir la proteinuria y frenar la progresión de la ERC. Es más, se ha descrito aumento de proteinuria con rosuvastatina ¹⁷. A pesar de que los pacientes con NL pudieran considerarse como pacientes de alto riesgo CV ¹⁸ y tratarse con estatinas y otros hipolipemiantes en función de los niveles de lípidos y la presencia de otros factores de RCV, no hay estudios que demuestren su beneficio de forma aislada en un multivariante retirando los otros factores de RCV como es la propia ERC, cuyo gran peso per sé se considera puede minimizar los beneficios de algunos tratamientos individuales.

En definitiva, el síndrome metabólico, pandemia del siglo XXI, es más frecuente en LES que en la población general, como lleva estudiando años el grupo de Granada ¹⁹ a lo que se une que, durante décadas, el sedentarismo ha acompañado a estas enfermedades reumáticas articulares por el dolor y el miedo al deterioro funcional de la articulación. En este sentido, la literatura médica ha demostrado desde hace años que la inmovilización articular perjudica más a la función motora, además de contribuir significativamente a la obesidad y aparición de patología cardiovascular ¹².

ESTILO DE VIDA

La modificación del estilo de vida (restricción de sal, normalización del peso, ejercicio físico regular, reducción del consumo de alcohol y abandono del ta-

baquismo) debe formar parte fundamental del tratamiento de las personas con LES para mejorar el RCV.

Las pacientes con LES pueden creer tener limitaciones para realizar ejercicio por la astenia y artralgiás. Sin embargo, los beneficios del ejercicio físico van más allá de la salud CV y mental, también mejoran la sintomatología y la actividad de la enfermedad ^{20,21}.

En una tesis doctoral expuesta en la Universidad de Almería por profesionales de la Facultad de Ciencias del deporte y la colaboración de las Unidades de Enfermedades Autoinmunes de Granada, se estudió de forma transversal la relación entre el nivel de los diferentes componentes de condición física con varios parámetros de la composición corporal. Se examinó la asociación entre la fuerza relativa de prensión manual con varios marcadores de riesgo cardiometabólico y se evaluó el papel de la condición física en la asociación de la masa corporal y la adiposidad con la inflamación en mujeres con LES ²²⁻²⁴.

En una reciente revisión sistemática de la literatura, se describe cómo la actividad física es menor en pacientes con LES que en la población general, cómo el ejercicio aeróbico mejora el RCV estimado y los programas de entrenamiento de resistencia mejoraron la función y sintomatología articular. Todo ello mejora las escalas de calidad de vida relacionada con la salud, astenia y salud mental en estas personas. Además, aquellas pacientes que alcanzaban las recomendaciones de la OMS, presentaban una menor actividad de la enfermedad ²⁵.

En resumen, el ejercicio físico dirigido tiene numerosos beneficios en personas con enfermedades reumáticas o autoinmunes y puede mejorar varios aspectos de la enfermedad, como el riesgo cardiovascular, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, el rango de movimiento, la calidad de vida, la fatiga y la depresión. Además, la tolerancia al ejercicio físico es buena en pacientes con enfermedades autoinmunes, con actividad baja o inexistente, tratamiento estable y sin enfermedad coronaria.

A la hora de valorar la obesidad en pacientes con NL y/o insuficiencia renal, el índice de masa corporal (IMC), aunque orientativo, no parece suficiente para un abordaje completo. Este IMC puede sobreestimar la obesidad en personas con elevada masa muscular ²⁶. El edema periférico y la malnutrición asociada frecuentemente a la insuficiencia renal, hace indispensable el uso de la bioimpedancia en este contexto.

En un trabajo canadiense, el porcentaje de tabaquismo activo en pacientes con LES fue de 17.5% ²⁷. Además del ya conocido efecto deletéreo del tabaco sobre la ECV, se ha objetivado que se asocia a mayor actividad de la enfermedad y lesiones más graves en el lupus cutáneo ^{28,27}, y también podría restar eficacia a fármacos como la hidroxiclороquina ²⁹ y el belimumab ³⁰.

DIETA

Una dieta basada en alimento de origen vegetal e integrales, baja en proteínas animales y alimentos ultraprocesados puede retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica al mejorar factores de RCV como la hipertensión, la diabetes y la obesidad ³¹. Las verduras son ricas en nutrientes antiinflamatorios, fibra y fitoquímicos que han demostrado reducir la proteinuria y la acidosis metabólica ³¹. El problema en pacientes con ERC avanzada, que además precisan inhibidores del sistema renina angiotensina, es el contenido rico en potasio que se creía directo de las frutas y verduras ³², pero los alimentos de origen vegetal tienen otros nutrientes saludables que afectan a la absorción y distribución del potasio, por tanto, el potasio biodisponible neto de alimentos de origen vegetal es menor de lo que anteriormente conocíamos ³³. Sin embargo, los alimentos ultraprocesados (ricos en aditivos de potasio), las carnes, lácteos, zumos y sustitutos de la sal elaborados con cloruro potásico, tienen más potasio absorbible que muchos alimentos frescos de origen vegetal ³⁴. Según estos estudios, la información para personas con ERC respecto a la hiperpotasemia debería centrarse más en la restricción de alimentos ultraprocesados que en los no procesados ³². Además, un mayor consumo de azúcares libres en la dieta podría aumentar la actividad del LES y sus complicaciones ³⁵.

La sal juega un papel destructor en el organismo humano, en materia de hipertensión y riesgo vascular ³⁶. La ingesta media de sodio a nivel mundial es de 4,31 g/día (10,78 g de sal al día), lo que supera con creces las necesidades fisiológicas, además de ser más del doble de lo recomendado por la OMS (<5 g de sal al día en población general y <3 g/día en hipertensa) ³⁷. Según la OMS, los españoles ingerimos entre dos y tres veces más sal de la aconsejada, siendo el segundo país de Europa en este ranking. Existen ensayos clínicos a gran escala en población general que muestran los beneficios de la restricción de sal sobre la reducción de la presión arterial (PA) y el riesgo de eventos cardiovasculares ³⁸ y la proteinuria en pacientes con ERC grado 1-4 ³⁹.

En general, la dieta mediterránea es un ejemplo a seguir y toma cada vez más relevancia en la prevención de la enfermedad cardiovascular, tanto en la población general como en aquella con enfermedades autoinmunes ^{40,41}. Además, un componente de la misma, los ácidos grasos omega-3, pueden reducir la inflamación al interferir con citoquinas proinflamatorias y la migración leucocitaria ⁴².

NEFROPROTECCIÓN Y REDUCCIÓN DE LA PROTEINURIA

Consideramos a la proteinuria como el centro de la diana cuando hablamos de nefroprotección y riesgo cardiovascular.

¿Qué cifra de proteinuria podríamos plantear de seguridad en pacientes con NL? El mejor predictor descrito de buena evolución renal es conseguir una proteinuria <0,7 g/24h (o cociente proteína/creatinina en orina <0,7 g/g) a los 12 meses del inicio del tratamiento ⁴³⁻⁴⁵ y seguir mejorando esa cifra hasta la llamada respuesta completa (RC) lo más precozmente posible. En la mayoría de las guías, la definición de RC se alcanza con 0,5 g/g de cociente proteína/creatinina en orina, pero en alguna guía se ha sido más exigente al considerar RC como <0,2 g/g ⁴⁶.

La reducción de la proteinuria, además de reflejar el control inmunológico del LES, es indicativo de la reducción de la hipertensión glomerular y del daño podocitario, factor decisivo en el proceso de cicatrización glomerular. En la valoración de la proteinuria de una paciente con NL, se ha de diferenciar si la misma se debe a actividad inmunológica, hiperpresión glomerular por HTA o residual por glomeruloesclerosis, jugando la rebiopsia un papel importante en este diagnóstico diferencial ⁴⁷. En este sentido, el objetivo del control de la PA en la NL será como en la población general, <130/80 ⁴⁸, pero si existe proteinuria, podemos ser más exigentes con el objetivo de conseguir una PA por debajo de 125/75 ⁴⁹. Aunque al tratarse de mujeres jóvenes, se tiende a reducir lo máximo posible según la tolerancia hemodinámica, ya que cualquier grado de proteinuria parece perjudicial para la progresión de la insuficiencia renal y el sistema cardiovascular.

Dentro de los fármacos antihipertensivos, es de sobra conocida la elección de los bloqueadores de sistema renina-angiotensina (SRA) y antagonistas del receptor mineral corticoide (ARM). Los antihipertensivos y antiproteinúricos de elección son los IECA o ARAII, que pueden reducir la proteinuria hasta un 40-50% de manera dosis dependiente, en especial si la paciente cumple con la restricción de sal de la dieta. Los IECA y ARA II reducen la proteinuria en porcentaje similar, no hay evidencia de que sean diferentes en ese sentido. Se utiliza la dosis más alta aprobada que se tolere ⁵⁰. Aliskiren, un inhibidor directo de la renina, es un gran antihipertensivo, pero ha caído en desuso tras las recomendaciones de no utilizarlo junto con IECA o ARA II por el riesgo de hiperpotasemia en población de riesgo (hablamos de pacientes diabéticos, añosos y frágiles o con insuficiencia renal que no suele ser el perfil de las pacientes con NL al menos inicialmente); en la actualidad, suele utilizarse como fármaco de tercera línea, en pacientes que no toleran IECA o ARAII.

Los ARM reducen la PA y la albuminuria en personas con ERC ⁵¹. La finerenona, un ARM no esteroideo, ha demostrado reducir el riesgo CV en personas con ERC y diabetes tipo 2 (HR: 0,86; IC 95%: 0,78-0,95) en dos ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes que ya estaban tratados con IECA/ARAI: FIDELIO-DKD ⁵² y FIGARO-DKD ⁵³, y en su análisis conjunto (FIDELITY) ⁵⁴.

Un problema al que nos enfrentamos con estos fármacos es la hiperpotasemia, que es poco frecuente cuando el filtrado glomerular es > 60 ml/min por 1,73m², pero su prevalencia aumenta al reducirse el filtrado glomerular. En los estudios con finerenona, el riesgo relativo de hiperpotasemia fue mayor con respecto al placebo. Sin embargo, el riesgo fue bajo y el aumento promedio del potasio sérico fue de sólo 0,2-0,3 mEq respecto a los valores iniciales. En FIDELITY, la retirada del tratamiento por hiperpotasemia fue del 1,7% con finerenona, frente al 0,6% con placebo. Por lo demás, la finerenona se toleró bien, sin aumentar el riesgo de fracaso renal agudo, pero a tener en cuenta que estos ensayos están realizados sólo en población diabética. Por otro lado, las resinas de intercambio iónico clásicas (poliestirensulfonato cálcico o de sodio) tiene problemas de tolerabilidad, las nuevas (patiromer y ciclosilicato de sodio y zirconio) se toleran mejor y parecen seguras cuando se usan a largo plazo ⁵⁵⁻⁵⁷. Patiromer y ciclosilicato de sodio y zirconio pueden ayudarnos a mantener el tratamiento con IECA/ARAI, inhibidores de la renina y antagonistas de los receptores mineral corticoides, que son cruciales en el tratamiento de la proteinuria y la nefroprotección.

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el diltiazem y verapamilo, reducen modestamente la proteinuria. El resto de antihipertensivos no parecen tener eficacia como antiproteinúricos independientemente del descenso de PA.

En los últimos años se ha desarrollado una batería de fármacos antiproteinúricos y nefroprotectores, de forma independiente al descenso de la PA, que ha revolucionado el mundo de la nefrología. A continuación, detallamos algunos de ellos:

Inhibidores del cotransportador tubular 2 de sodio-glucosa (iSGLT2). Los iSGLT2 reducen la PA ^{58,59}, el riesgo de hospitalización por cualquier causa ⁵⁸, los niveles de ácido úrico ⁶⁰, la sobrecarga de líquido y el riesgo de hiperpotasemia grave ⁶¹, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Tienen buena tolerancia en los ensayos clínicos con ERC ^{58,59}.

En población no diabética con ERC en riesgo de progresión se ha estudiado en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, uno con dapaglifozina ⁵⁹ y otro con empaglifozina ⁵⁸, mostrando enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal. En un metanálisis que incluyó estos dos ensayos y otros 11 (13 ensayos con más de 90.000 participantes aleatorizados), en los pacientes tratados con iSGLT2 en comparación

con placebo se redujo el riesgo de progresión de la ERC un 37% y el riesgo de muerte CV/ingreso por insuficiencia cardíaca un 23%; independientemente de si eran diabéticos o no ⁶². La reducción de la progresión de la ERC es mayor en los pacientes con niveles más altos de albuminuria, que son los que tienen mayor riesgo de progresión. La reducción del riesgo de progresión es independiente de la tasa de filtrado glomerular, además, no se ha descrito un filtrado por debajo del cual se reduzcan los beneficios.

Un estudio español del grupo GLOSEN analizó retrospectivamente el papel de los iSGLT2 en el tratamiento de enfermedades autoinmunes glomerulares/sistémicas con proteinuria residual persistente ⁶³. Incluimos 493 pacientes, de los cuales 32 (el 7%) tenían NL. El perfil de pacientes que más se benefició del uso de iSGLT2 como antiproteinúrico fue aquel con una albúmina sérica $\geq 3,5$ g/dl y con un IMC más elevado. Los pacientes que lograron una reducción de la proteinuria $\geq 30\%$ tuvieron una disminución menor del filtrado glomerular en su evolución. Los pacientes con una albúmina sérica <3,5 g/dl en el momento del inicio del tratamiento con iSGLT2 tuvieron menos probabilidades de lograr una respuesta antiproteinúrica $\geq 30\%$ durante el seguimiento.

Por todo ello, se ha aprobado su indicación en pacientes no diabéticos con ERC e insuficiencia cardíaca, con filtrado glomerular estimado ≥ 20 ml/min por 1,73 m², con un cociente albúmina/creatinina en orina ≥ 200 mg/g. También se recomienda, aunque con menor nivel de evidencia, en los pacientes con ERC sin proteinuria importante (filtrado glomerular estimado entre 20–45 ml/min por 1,73 m², con un cociente albúmina creatinina en orina <200 mg/g). Con respecto a la duración del tratamiento, aunque se trata de opiniones de expertos, se considera razonable mantenerlo hasta que inicie tratamiento sustitutivo renal ⁵⁰.

Se ha estudiado la combinación de finerenona y dapaglifozina en ERC no diabética, encontrando un efecto aditivo en la reducción de la albuminuria ⁶⁴.

Sparsentán es un antagonista dual oral del receptor de la angiotensina II y la endotelina. Se ha estudiado en nefropatía Ig A (N IgA) y en glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), ambas nefropatías proteinúricas con una base inmunológica aunque algunos casos de GESF se cree que son lesiones secundarias de cicatrización en las que la proteinuria es residual. En estudios de comparación con irbesartán, sparsentán redujo la proteinuria tanto en IgA (-49,8% frente a -15,1% en 36 semanas) ⁶⁵ como en GESF (-44% frente a -18,5% a las 8 semanas) ⁶⁶. Además, sparsentán mejoró la pérdida de función renal en comparación con irbesartán en la nefropatía Ig A ⁶⁷. Sin embargo, en la GESF no logró mostrar un beneficio en este sentido ⁶⁸. Su mecanismo antiproteinúrico sobre el podocito, más allá del hemodinámico, no se ha confirmado aún.

Otros antagonistas del receptor de la endotelina están en desarrollo. Un ensayo clínico en fase 2b (ZENITH-CKD) encontró que el zibotentán en combinación con dapaglifozina reduce la albuminuria y la progresión de la ERC en pacientes con el tratamiento habitual optimizado, con un buen perfil de eficacia y seguridad ⁶⁹. Otro ensayo clínico en fase 2 (AFFINITY) actualmente en curso, evalúa la eficacia y seguridad de atrasentan en pacientes con enfermedad glomerular proteinúrica con riesgo de progresión de la ERC en nefropatía IgA, GESF, Alport y DM. NCT04573920.

Hidroxicloroquina (HCQ). La HCQ es la base del tratamiento de LES. Su eficacia y seguridad se ha comprobado ampliamente en diferentes estudios, reduce la actividad, el número de brotes y su gravedad, así como el daño acumulado ^{70,71} y, además, tiene un efecto protector sobre la supervivencia ⁷². Su mecanismo de acción es complejo y no está claramente definido. Las principales vías que se proponen son: la alcalinización de los lisosomas y endosomas (esto altera la presentación de autoantígenos y en menor medida de los antígenos exógenos, por inhibición de los receptores TLR), la regulación negativa de la expresión del receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR4), la inhibición de la proteína del grupo 1 de alta movilidad (HMGB1), la alteración del calcio intracelular y su efecto antitrombótico ⁷³.

A nivel cardiovascular, la HCQ protege frente a la aterosclerosis acelerada y la incidencia de eventos CV en pacientes con LES ⁷⁴, reduce el colesterol total y el LDL, además de mejorar la función del ventrículo izquierdo ⁷⁵⁻⁷⁷. El efecto antitrombótico de los antimaláricos se ha demostrado en los pacientes con LES ⁷⁸⁻⁸⁰, también en el síndrome anfósfolipídico primario y en el secundario ⁸¹⁻⁸³. En un trabajo realizado en pacientes con NL, los que habían tenido tratamiento con HCQ, mostraron una frecuencia menor de hipertensión, infecciones, eventos tromboticos y creatinina >4 mg/dL, en comparación con los que nunca habían tomado HCQ ⁸⁴.

En el ensayo OXI se incluyeron pacientes hospitalizados por infarto de miocardio que se habían sometido a una angiografía diagnóstica con o sin angioplastia coronaria percutánea en las 96 h previas. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir seis meses de HCQ o placebo y se les siguió durante 3 años ⁸⁵. En 2021, se publicó una actualización que se centró en la IL-6, una citocina a la que se atribuye un papel negativo en el infarto de miocardio ⁸⁶. Todos los pacientes del ensayo OXI tenían una IL-6 elevada al inicio del estudio. Aquellos aleatorizados en el grupo de tratamiento con HCQ mostraron niveles significativamente más bajos de esta citocina a los 6 meses en comparación con el grupo de placebo ⁸⁷.

Otro aspecto a tener en cuenta es la HCQ se asocia con un riesgo menor de desarrollar diabetes mellitus en pacientes con LES. El mecanismo se desconoce pero a resaltar que la HCQ puede comportarse como

un ahorrador de corticoides ⁸⁸. A nivel experimental en ratones con lupus grave, el tratamiento crónico con HCQ redujo la hipertensión, la disfunción endotelial y el daño orgánico ⁸⁹.

Los **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)** son seguros y eficaces en la ERC; sin embargo, queda por ver si verdaderamente poseen un efecto nefroprotector. Hay ensayos que han demostrado que reducen la albuminuria, sin embargo, no está claro si esto se traducirá un enlentecimiento de la progresión de la ERC. Las reducciones sutiles del descenso de la tasa de filtrado glomerular frente a placebo o insulina, no indican necesariamente renoprotección ^{90,91}. La mayoría de los ensayos con agonistas de GLP-1 se diseñaron para evaluar la seguridad cardiovascular, y los aspectos relacionados con la nefroprotección se incluyeron como objetivos secundarios, por lo que les falta potencia estadística en este sentido. El ensayo clínico (FLOW) compara semaglutida con placebo en población diabética tipo 2 con ERC ⁹², tiene como objetivo principal la valoración renal, está en curso y se espera que se publique en 2024.

La **pentoxifilina** es un inhibidor de la fosfodiesterasa con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, que ha demostrado reducir la proteinuria, pero no la progresión de la ERC ^{93,94}.

Vitamina D. La información disponible es insuficiente para aconsejar el empleo de la vitamina D nativa, de agonistas del receptor intracelular de la vitamina D (calcitriol) o de agonistas selectivos del receptor intracelular de la vitamina D (paricalcitol) como fármacos antiproteinúricos renoprotectores más allá del ámbito experimental ⁹⁵.

Otras medidas de nefroprotección que pueden recomendarse es evitar nefrotóxicos en pacientes con daño renal, tipo antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, inhibidores de la bomba de protones y contrastes yodados, fundamentalmente. Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a nefritis túbulo intersticial ^{96,97}. La nefrotoxicidad por contraste yodado se asocia a la carga iónica del contraste, cantidad del mismo, vía de administración y grado de insuficiencia renal, por lo que antes de administrar contrastes yodados i.v. en personas con ERC, es recomendable evaluar el riesgo de fracaso renal agudo con herramientas validadas e indicar el procedimiento en función del riesgo/beneficio ^{98,99}. La mejor medida peri-intervención, de ser necesario el contraste, es la hidratación.

Así mismo, se recomienda revisar el consumo de productos de herboristería, suplementos proteicos y otros fármacos no prescritos que puedan ser perjudiciales.

Es importante ajustar la dosis de los fármacos al filtrado glomerular cuando sea necesario y recordar considerar la interrupción planificada de medicamentos como metformina, diuréticos, IECA/ARA II e

iSGLT2 durante enfermedades agudas intercurrentes o situaciones que predispongan a la deshidratación (vómitos, diarrea, calor, ejercicio con sudoración profusa), para prevenir complicaciones, y valorar reiniciar el tratamiento después del evento o resolución de la situación.

El tratamiento de la hiperuricemia asintomática genera controversia. Estudios recientes bien diseñados, respaldan el concepto de que el ácido úrico no tiene un papel causal en la ERC, ni a nivel cardiovascular, sino que es un marcador de riesgo, por tanto el tratamiento de la hiperuricemia asintomática no sería una estrategia claramente eficaz para prevenir la ERC o retrasar su progresión¹⁰⁰⁻¹⁰². Las guías KDIGO de 2023 no recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para retrasar la progresión de la ERC, sino sólo cuando se asocia a gota⁵⁰.

La uremia es un factor de riesgo de sangrado, pero también lo es de trombosis. Al igual que en la población general, en ERC se recomienda tratar con dosis bajas de aspirina oral en la prevención secundaria de eventos CV, no en la prevención primaria¹⁰³, sin tener en cuenta las indicaciones de antiagregación-anticoagulación relacionadas con los anticuerpos antifosfolípidicos.

No podemos terminar el tema de nefroprotección sin recordar que son tan importantes las medidas farmacológicas como las no farmacológicas. Teniendo en cuenta que la falta de adherencia al tratamiento se considera la principal causa de fallo terapéutico, es importante evitar la polimedicación para mejorar el cumplimiento, por lo que habremos de situar en la balanza estos dos aspectos y considerar las polipíldoras, si disponemos de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. septiembre de 2003;82(5):299-308.
- Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. agosto de 2012;27(8):3248-54.
- Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. abril de 2014;66(4):608-16.
- Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res*. junio de 2017;69(6):849-56.
- Scalzi LV, Hollenbeak CS, Wang L. Racial disparities in age at time of cardiovascular events and cardiovascular-related death in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2010;62(9):2767-75.
- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. noviembre de 2008;35(11):2152-8.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 18 de diciembre de 2003;349(25):2399-406.
- Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. septiembre de 2005;25(9):1776-85.
- Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN*. mayo de 2009;20(5):1069-77.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 de junio de 2010;375(9731):2073-81.
- Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. agosto de 2013;12(10):1004-15.
- Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Martín Amada M, Cruz Caparrós M, et al. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Panminerva Med*. junio de 2020;62(2):75-82.
- Castro LL, Lanna CCD, Ribeiro ALP, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. octubre de 2018;37(10):2693-8.
- Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Risk Burden in Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Knowledge Gaps-A Rapid Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 10 de noviembre de 2022;19(22):14768.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
- Gandelman JS, Khan OA, Shuey MM, Neal JE, McNeer E, Dickson A, et al. Increased Incidence of Resistant Hypertension in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Cohort Study. *Arthritis Care Res*. abril de 2020;72(4):534-43.
- Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC, Inker LA, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol JASN*. septiembre de 2022;33(9):1767-77.
- Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrología*. 2023;43(1):6-47.
- Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. octubre de 2009;36(10):2204-11.

20. Carvalho MRP de, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 15 de diciembre de 2005;53(6):838-44.
21. Strömbeck B, Jacobsson LTH. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. marzo de 2007;19(2):197-203.
22. Sola-Rodríguez S, Vargas-Hitos JA, Gavilán-Carrera B, Rosales-Castillo A, Sabio JM, Hernández-Martínez A, et al. Relative Handgrip Strength as Marker of Cardiometabolic Risk in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Environ Res Public Health*. 27 de abril de 2021;18(9):4630.
23. Sola-Rodríguez S, Gavilán-Carrera B, Vargas-Hitos JA, Sabio JM, Morillas-de-Laguna P, Soriano-Maldonado A. Physical Fitness and Body Composition in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Med Kaunas Lith*. 21 de febrero de 2019;55(2):57.
24. Sola-Rodríguez S, Vargas-Hitos JA, Gavilán-Carrera B, Rosales-Castillo A, Ríos-Fernández R, Sabio JM, et al. Physical Fitness Attenuates the Impact of Higher Body Mass and Adiposity on Inflammation in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:729672.
25. Blaess J, Goepfert T, Geneton S, Irene E, Gerard H, Taesch F, et al. Benefits & risks of physical activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2023;58:152128.
26. Naderi N, Kleine CE, Park C, Hsiung JT, Soohoo M, Tantisattamo E, et al. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):168-81.
27. Turchin I, Bernatsky S, Clarke AE, St-Pierre Y, Pineau CA. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. diciembre de 2009;36(12):2691-3.
28. Ghaussy NO, Sibbitt WL, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. noviembre de 2001;28(11):2449-53.
29. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. junio de 2000;42(6):983-7.
30. Parodis I, Gomez A, Frodlund M, Jönsen A, Zickert A, Sjöwall C, et al. Smoking reduces the efficacy of belimumab in mucocutaneous lupus. *Expert Opin Biol Ther*. agosto de 2018;18(8):911-20.
31. Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E, Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med*. 2021;8:654250.
32. Picard K, Griffiths M, Mager DR, Richard C. Handouts for Low-Potassium Diets Disproportionately Restrict Fruits and Vegetables. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. marzo de 2021;31(2):210-4.
33. Ceccanti C, Guidi L, D'Alessandro C, Cupisti A. Potassium Bioaccessibility in Uncooked and Cooked Plant Foods: Results from a Static In Vitro Digestion Methodology. *Toxins*. 26 de septiembre de 2022;14(10):668.
34. Parpia AS, L'Abbé M, Goldstein M, Arcand J, Magnuson B, Darling PB. The Impact of Additives on the Phosphorus, Potassium, and Sodium Content of Commonly Consumed Meat, Poultry, and Fish Products Among Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. marzo de 2018;28(2):83-90.
35. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Dietary Intake of Free Sugars is Associated with Disease Activity and Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients*. 15 de abril de 2020;12(4):1094.
36. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, Borghi L, Meschi T. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. enero de 2016;31(1):39-45.
37. Guideline: sodium intake for adults and children [Internet]. [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241504836>
38. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 16 de septiembre de 2021;385(12):1067-77.
39. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, De Stefano T, Vita C, Chiodini P, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 6 de junio de 2018;10(6):732.
40. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study. *Rheumatol Oxf Engl*. 5 de enero de 2021;60(1):160-9.
41. Correa-Rodríguez M, DelOlmo-Romero S, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N, et al. Dietary Sodium, Potassium, and Sodium to Potassium Ratio in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Biol Res Nurs*. abril de 2022;24(2):235-44.
42. Wright SA, O'Prey FM, McHenry MT, Leahey WJ, Devine AB, Duffy EM, et al. A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. junio de 2008;67(6):841-8.
43. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000213.
44. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mayo de 2015;67(5):1305-13.
45. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, et al. Establishing Surrogate Kidney End Points for Lupus Nephritis Clinical Trials: Development and Validation of a Novel Approach to Predict Future Kidney Outcomes. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. marzo de 2019;71(3):411-9.
46. Fernandes das Neves M, Irlapati RVP, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatol Oxf Engl*. agosto de 2015;54(8):1403-7.
47. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Lourenco M, Martinez J, Burna L, et al. Remission of lupus nephritis: the trajectory of histological response in successfully treated patients. *Lupus Sci Med*. mayo de 2023;10(1):e000932.
48. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? a critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2014;43(4):521-5.
49. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet Lond Engl*. 28 de junio de 1997;349(9069):1857-63.

50. KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2023]. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf
51. Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 8 de septiembre de 2016;17(1):127.
52. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2219-29.
53. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 de diciembre de 2021;385(24):2252-63.
54. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 10 de febrero de 2022;43(6):474-84.
55. Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 de enero de 2021;36(1):137-50.
56. St-Jules DE, Clegg DJ, Palmer BE, Carrero JJ. Can Novel Potassium Binders Liberate People with Chronic Kidney Disease from the Low-Potassium Diet? A Cautionary Tale. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. marzo de 2022;17(3):467-72.
57. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 14 de julio de 2015;314(2):151-61.
58. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 12 de enero de 2023;388(2):117-27.
59. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1436-46.
60. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2022;24(1):135-41.
61. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation*. 10 de mayo de 2022;145(19):1460-70.
62. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 2022;400(10365):1788-801.
63. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, Huerta A, Montomoli M, Villa J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 7 de agosto de 2023;gfd175.
64. Mårup FH, Thomsen MB, Birn H. Additive effects of dapagliflozin and finerenone on albuminuria in non-diabetic CKD: an open-label randomized clinical trial. *Clin Kidney J*. 26 de septiembre de 2023;sfad249.
65. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 13 de mayo de 2023;401(10388):1584-94.
66. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, De-rebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol JASN*. noviembre de 2018;29(11):2745-54.
67. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2 de noviembre de 2023;S0140-6736(23)02302-4.
68. Syed YY. Sparsentan: First Approval. *Drugs*. 2023;83(6):563-8.
69. Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, Lin M, Wijkmark E, Carlson G, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 2 de noviembre de 2023;S0140-6736(23)02230-4.
70. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. mayo de 2005;52(5):1473-80.
71. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 17 de enero de 1991;324(3):150-4.
72. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2007;66(9):1168-72.
73. Niemann B, Puleo A, Stout C, Markel J, Boone BA. Biologic Functions of Hydroxychloroquine in Disease: From COVID-19 to Cancer. *Pharmaceutics*. 22 de noviembre de 2022;14(12):2551.
74. Floris A, Piga M, Mangoni AA, Bortoluzzi A, Erre GL, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3424136.
75. Meng J, Lu Y, Dong X, Liu H. [Long-term effects of hydroxychloroquine on metabolism of serum lipids and left ventricular structure and function in patients of systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 8 de abril de 2014;94(13):965-8.
76. Woźniacka A, Lesiak A, Smigielski J, Sysa-Jedrzejowska A. [Chloroquine influence on lipid metabolism and selected laboratory parameters]. *Przegl Lek*. 2005;62(9):855-9.
77. Sachet JC, Borba EF, Bonfá E, Vinagre CGC, Silva VM, Maranhão RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. 2007;16(4):273-8.

78. Fasano S, Pierro L, Pantano I, Iudici M, Valentini G. Longterm Hydroxychloroquine Therapy and Low-dose Aspirin May Have an Additive Effectiveness in the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. julio de 2017;44(7):1032-8.
79. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
80. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2009;68(2):238-41.
81. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 15 de enero de 2009;61(1):29-36.
82. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev*. abril de 2020;19(4):102491.
83. Schmidt-Tanguay A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost JTH*. octubre de 2013;11(10):1927-9.
84. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. abril de 2008;17(4):281-8.
85. Hartman O, Kovanen PT, Lehtonen J, Eklund KK, Sinisalo J. Hydroxychloroquine for the prevention of recurrent cardiovascular events in myocardial infarction patients: rationale and design of the OXI trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 1 de abril de 2017;3(2):92-7.
86. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*. septiembre de 2018;23(5):733-58.
87. Ulander L, Tolppanen H, Hartman O, Rissanen TT, Paakkanen R, Kuusisto J, et al. Hydroxychloroquine reduces interleukin-6 levels after myocardial infarction: The randomized, double-blind, placebo-controlled OXI pilot trial. *Int J Cardiol*. 15 de agosto de 2021;337:21-7.
88. Chen YM, Lin CH, Lan TH, Chen HH, Chang SN, Chen YH, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. julio de 2015;54(7):1244-9.
89. Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Romero M, Sánchez M, Zarzuelo MJ, Gómez-Morales M, et al. Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2014;64(2):330-7.
90. Yin WL, Bain SC, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. abril de 2020;11(4):835-44.
91. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol*. octubre de 2020;33(5):965-75.
92. Novo Nordisk A/S. Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 dic [citado 1 de enero de 2023]. Report No.: NCT03819153. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03819153>
93. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. septiembre de 2008;52(3):464-74.
94. Chen YM, Lin SL, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney Int*. abril de 2006;69(8):1410-5.
95. Pérez-Gómez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamina D y proteinuria: revisión crítica de las bases moleculares y de la experiencia clínica. *Nefrología*. 1 de septiembre de 2013;33(5):716-26.
96. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. octubre de 2014;64(4):558-66.
97. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med*. octubre de 1992;93(4):472-3.
98. Cashion W, Weisbord SD. Radiographic Contrast Media and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. agosto de 2022;17(8):1234-42.
99. Mehdi A, Taliercio JJ, Nakhoul G. Contrast media in patients with kidney disease: An update. *Cleve Clin J Med*. 2 de noviembre de 2020;87(11):683-94.
100. Chen Q, Wang Z, Zhou J, Chen Z, Li Y, Li S, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 de noviembre de 2020;15(11):1576-86.
101. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2020;382(26):2493-503.
102. Badve SV, Pascoe EM, Tikou A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2020;382(26):2504-13.
103. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 30 de mayo de 2009;373(9678):1849-60.

REVISIÓN Nº 9



Luis F. Quintana Porras

CSUR Enfermedad Glomerular Compleja,
Miembro de ERkNET, Sección de Nefrología Clínica,
Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona.
Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, IDIBAPS.



Gerard Espinosa Garriga

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Centro de Referencia
(UEC/CSUR) en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
Vasculitis y Enfermedades Autoinflamatorias, Miembro de
ERN-ReCONNET / RITA, Hospital Clínic, Barcelona,
Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, IDIBAPS.

BIOPSIA DE CONTROL Y NUEVOS BIOMARCADORES EN NEFRITIS LÚPICA

INTRODUCCIÓN

A pesar de la mejoría progresiva de la supervivencia y de la calidad de vida de las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), la incidencia de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) no ha cambiado significativamente durante las últimas décadas, y las recaídas afectan a más del 50% de las pacientes con nefritis lúpica (NL) proliferativa.¹⁻⁴

Esta situación probablemente es el reflejo de la heterogeneidad que caracteriza al LES y al pobre valor predictivo y la escasa capacidad para detectar lesiones renales precoces que aportan el panel de biomarcadores no invasivos: inmunológicos (anticuerpos anti-dsDNA y fracciones del complemento C3-C4) y de daño renal (proteinuria y filtrado glomerular (FG) estimado a partir de creatinina) disponibles y validados actualmente para la práctica clínica.¹⁻⁸

La fibrosis renal, que afecta el compartimento tubulointersticial, es un factor determinante en el pronóstico de cualquier paciente con nefropatía. Tanto la inflamación tubulointersticial como la fibrosis se relacionan directamente con malos desenlaces renales en la NL, con independencia de la extensión del daño glomerular.^{2,4,14}

Resulta por lo tanto esencial, desarrollar sistemas confiables y no invasivos para predecir qué pacientes tendrán mayor probabilidad de desarrollar ERC, a fin de realizar las intervenciones apropiadas antes de que se establezca la enfermedad renal terminal (ERT).¹⁻⁶ Este capítulo se centra en describir el papel

actual de la biopsia de control en la práctica clínica, las perspectivas de futuro y su papel en el desarrollo de nuevos biomarcadores que realmente consigan ser validados para la práctica clínica real.

BIOPSIA RENAL DE CONTROL: DÓNDE ESTAMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS

El LES es una enfermedad autoinmune crónica con un curso remitente-recidivante. Su patogénesis implica factores genéticos, inmunorreguladores, hormonales y ambientales¹. La NL es el predictor más importante de morbilidad y mortalidad y puede estar presente en casi el 30% de las pacientes al inicio de la enfermedad y hasta en el 50-60% durante los primeros 10 años de la misma². De hecho, la cohorte del Euro-Lupus Nephritis Trial demostró que la NL es un factor pronóstico de supervivencia relevante a los 10 años³. La biopsia renal no sólo permite la confirmación de la NL, sino que también puede proporcionar valor pronóstico y actualmente todavía se considera el estándar de oro para el diagnóstico⁴.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con NL recién diagnosticada incluyen lograr la remisión mediante terapia de inducción seguida de tratamien-

to de mantenimiento durante al menos 3 años para evitar exacerbaciones renales y prevenir la acumulación de daño crónico⁵. En general, la tasa de respuesta renal se acerca al 50% a los 6 meses y puede alcanzar el 65-80% a los 12-24 meses de tratamiento⁶. Aunque el papel de la biopsia renal en el debut de la afectación renal en el lupus está bien establecido, el beneficio añadido al repetir la biopsia es menos evidente. Hoy en día, se considera la repetición de la biopsia en casos seleccionados, como empeoramiento de los parámetros renales, la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor o en caso de recaída para demostrar una posible transición de clase histológica o un cambio en la cronicidad y el índice de actividad (IA). Asimismo, algunas sociedades científicas recomiendan repetir la biopsia cuando existe incertidumbre terapéutica en el seguimiento para la evaluación de signos de actividad y cronicidad de la enfermedad¹. Sin embargo, el papel de las biopsias repetidas de protocolo en pacientes con una respuesta clínica completa o parcial es controvertido. Por un lado, la última actualización de las recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) para el manejo de la NL sólo sugiere la retirada gradual del tratamiento en pacientes en respuesta renal completa (RRC) tras 3-5 años de tratamiento, pero no incluye una nueva biopsia para guiar esta decisión. Por otro lado, las biopsias repetidas por protocolo han mostrado discrepancias considerables entre los hallazgos clínicos e histológicos⁷. Los datos de estudios observacionales⁸⁻¹² sugieren que repetir la biopsia puede ayudar a guiar la decisión de intensificar, retirar o mantener la terapia inmunosupresora. De hecho, Alsuwaida et al.¹³ encontraron que incluso un AI de 1 o 2 en la segunda biopsia de riñón podría asociarse con un mayor riesgo de un resultado renal deficiente, mientras que el índice de cronicidad era similar independientemente del estado de la respuesta renal. En otro estudio, las puntuaciones de IA >2 en biopsias repetidas se asociaron con recaídas renales con un odds ratio [OR] 6,2 y un tiempo más corto hasta la recaída¹¹. Parodis et al.¹¹ encontraron que las puntuaciones altas de IA en biopsias repetidas se asociaron con una mayor probabilidad y/o un tiempo más corto hasta la recaída renal después de una biopsia repetida, independientemente de los niveles de proteinuria. Malvar et al.¹⁰ fueron un paso más allá y diseñaron un estudio observacional prospectivo en el que el tratamiento de la NL se basó en la histología renal determinada mediante biopsias repetidas a intervalos predeterminados. En ese estudio, la cohorte (n = 76) fue seguida una mediana de 96 meses (rango 53-155). La terapia de mantenimiento en esos pacientes se retiró si la biopsia mostró un IA de 0 en las biopsias repetidas a intervalos pre-especificados, pero se continuó si la biopsia mostró un IA ≥1. Sólo siete pacientes (9,2%)

desarrollaron un brote de NL durante el seguimiento, significativamente menos que las tasas de brotes informadas. Ningún paciente murió ni desarrolló ERT y la función renal empeoró en siete pacientes (cuatro de ellos desarrollaron ERC de novo). Los autores concluyeron que combinar la histología renal y los hallazgos clínicos puede ayudar a limitar la exposición a los inmunosupresores, reducir la tasa de exacerbaciones y mejorar la supervivencia del riñón y del paciente en comparación con los pacientes con NL tratados utilizando únicamente datos clínicos. Nuestro grupo también ha analizado el papel de las biopsias repetidas en pacientes de NL con RRC o RR parcial (RRP)¹⁴. No hubo diferencias en el número de pacientes que presentaron un brote renal según el IA en la biopsia renal repetida (36,4% en aquellos con IA ≥2 versus 30,2% en aquellos con IA <2; P = 0,12). Además, no se encontraron diferencias al comparar parámetros inmunológicos entre ambos grupos. Dado que este estudio fue retrospectivo y se basó en el manejo en práctica real, los hallazgos en la nueva biopsia no fueron el único criterio seguido para decidir la retirada o el mantenimiento/cambio de inmunosupresores. Otros factores fueron relevantes, como el deseo gestacional y los parámetros inmunológicos y de laboratorio. Con todos estos datos, y no sólo los hallazgos histológicos, se retiró el tratamiento en 35 pacientes y se mantuvo/cambió en los 21 restantes. Aunque no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes de cada grupo que posteriormente presentaron un brote renal (nueve pacientes por grupo, que representa el 25,7% y 42,9% en cada grupo, respectivamente; P = 0,06), el tiempo hasta la exacerbación renal en el grupo de retirada tendió a ser más largo que en el grupo de mantenimiento/cambio [39 meses (RIQ 6,5-55) versus 7 (6-30); P = 0,07]. Estos datos sugieren que aquellos pacientes en los que, según los hallazgos de la biopsia, se retira la inmunosupresión, tienen un alto valor predictivo negativo de brote renal a corto plazo. Dado que no se observaron diferencias significativas en ninguno de los otros parámetros, excepto un título anti-dsDNA más alto en el grupo en el que se mantuvo la inmunosupresión, tener la información histológica de estos pacientes fue especialmente importante para guiar las decisiones de tratamiento. Con estos datos, la hipótesis que gana valor es que mantener la inmunosupresión según los hallazgos de la biopsia repetida reduciría el riesgo de brote renal a corto plazo.¹⁴

Sin embargo, la predicción de un brote renal, a nuestro entender, no es el objetivo principal a la hora de realizar una nueva biopsia, sino evaluar la persistencia de la inflamación que no se manifiesta clínicamente y también caracterizar el grado de cronicidad y fibrosis, principales factores que determinan la progresión a ERC. En el estudio de Zickert et al.,¹⁵⁻²¹ hasta el 29% de los pacientes con NL en remisión clí-

nica tenían lesiones activas en biopsias repetidas, es decir, falta de respuesta histológica. Malvar et al.²² informaron resultados similares (un tercio de los pacientes con remisión clínica). En nuestra serie, el 91,1% de los pacientes alcanzaron RRC en el momento de repetir la biopsia, y sólo el 8,9% de los pacientes presentaron RRP, lo que conllevaba mayor riesgo de recaída. Por un lado, los datos actuales confirman la importancia de no conformarse con obtener una respuesta parcial sino buscar una RRC. Sin embargo, aún más sorprendente y con mayor impacto potencial en la práctica clínica fue el hecho de que el 21,4% de los pacientes bajo criterios de remisión clínica tuvieron un IA ≥ 2 en la biopsia repetida. Los marcadores urinarios y serológicos se correlacionan mal con la histología y, por lo tanto, siempre existe cierta incertidumbre sobre cuándo o si se ha logrado la remisión de la NL. Por el contrario, es muy común observar pacientes con remisión histológica completa en una rebiopsia que es inmunológicamente "activa"²², con una proteinuria de bajo grado indistinguible de la secundaria a lesiones activas. De hecho, característicamente, la lesión tubulointersticial se manifiesta por proteinuria de bajo grado, lo que puede llevar a la conclusión falsa de control de la enfermedad.

En este sentido, la definición de brote renal es motivo de controversia o discusión. Actualmente los criterios más utilizados están determinados por la variación de la proteinuria, el FG y los cambios en el sedimento urinario. De hecho, los criterios de remisión más utilizados en los ensayos clínicos, denominados respuesta renal ordinal (completa, parcial o refractaria/sin respuesta), se basan en este concepto. Sin embargo, las diferentes series muestran que un porcentaje no despreciable de pacientes mantiene un cierto grado de actividad en la nueva biopsia, en lo que podríamos denominar inflamación persistente de bajo grado. Esta inflamación activa persistente del parénquima renal conduce silenciosamente a la fibrosis intersticial y la atrofia tubular (IFTA del acrónimo en inglés) y, por tanto, a la progresión de la ERC. Por lo tanto, en lugar de considerar si un IA ≥ 2 conduce a un mayor riesgo de brote renal, deberíamos considerar la actividad inflamatoria renal persistente con un IA > 0 , similar al diseño propuesto en el estudio de Malvar et al.¹⁰ Respecto a la creatinina sérica, es bien conocido que no es un buen marcador para predecir la gravedad histológica (activa y/o crónica) de la NL. De hecho, en nuestra serie no hubo diferencias significativas en el FG en el momento de la biopsia basal y repetida. Sin embargo, el índice de cronicidad empeoró de 1 (RIC 0-2) a 2 (RIC 1-3) ($P = 0,01$), y particularmente en pacientes con formas proliferativas/mixtas, en quienes la mediana del valor del índice de cronicidad aumentó a 3 (IQR 1,5-4). Esto puede explicarse

en parte por la reserva renal, que permite mantener valores normales de creatinina pero que no refleja el daño renal subyacente y, por tanto, subestima la gravedad y el riesgo de progresión a ERC. Este punto es especialmente importante, ya que estos pacientes son generalmente jóvenes y necesitarán mantener la mejor función renal posible durante muchos años. En nuestra serie hasta un 25% de los pacientes desarrollaron ERC. Por tanto, en estos pacientes los tratamientos no sólo se centrarán en los procesos que desencadenan el daño inicial en los riñones, sino también en gestionar los mecanismos que activan el proceso de inflamación y fibrosis para evitar daños mayores. Hasta ahora, las alternativas terapéuticas a este respecto han sido limitadas y durante muchos años los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de angiotensina II han sido la única opción para mejorar la fibrosis renal. En los últimos años han aparecido nuevas alternativas que reducen la progresión de la ERC, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 y, más recientemente, la finerenona, un bloqueador del receptor de mineralocorticoides²³. Todos ellos merecen ser explorados para optimizar los resultados renales en pacientes con NL.

En nuestra experiencia, con un diagnóstico precoz de NL, a pesar de que el 25% de los pacientes presentaban ERC, ninguno requirió terapia de reemplazo renal ni desarrolló ERT. Además, sólo cuatro pacientes tenían ERC estadio 4. Este mejor pronóstico renal, en comparación con los reportados en la primera serie de pacientes con NL²⁴, no debe atribuirse sólo a la incorporación de la biopsia repetida en el algoritmo de manejo de estos pacientes, sino también al mayor conocimiento de la enfermedad, el uso de nuevos tratamientos y, finalmente, las nuevas herramientas de los últimos años para frenar la progresión de la ERC, mencionadas anteriormente. Además, hay que tener en cuenta que estos pacientes habían alcanzado la remisión renal. Estos hallazgos se correlacionan con una lenta progresión de las lesiones renales crónicas y con la estabilidad de la proporción de pacientes con IFTA leve durante el período entre biopsias. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento precoz también puede suponer un reto en el seguimiento de la enfermedad, ya que, en pacientes con niveles bajos de proteinuria en el momento del diagnóstico, la disminución de la proteinuria será menor en comparación con aquellos en rango nefrótico, por lo que necesitamos otras herramientas de seguimiento. Por lo tanto, la terapia de mantenimiento en estos pacientes no solo debe incluir tratamiento inmunosupresor, sino también tratamiento nefroprotector, guiado por los hallazgos de la biopsia renal y un enfoque multidisciplinario²⁵.

En conclusión, la repetición de la biopsia después de lograr la remisión parcial o completa proporciona información valiosa para mejorar la calidad de vida y la seguridad de las pacientes con LES a largo plazo, ya que permite una terapia de mantenimiento más personalizada, minimiza el riesgo de complicaciones durante el embarazo, establece el grado de cronicidad del tejido renal y los posibles beneficios y riesgos de futuros tratamientos en caso de una nueva recurrencia. En esencia, probablemente deberíamos pasar de criterios "proteínúricos" a criterios "histológicos" para definir la RRC. Justificaremos mejor la biopsia de control cuando comprendamos que la presencia de actividad inflamatoria persistente de bajo grado, ya sea clínicamente visible o no, es un factor de progresión a ERC y cuando entendamos que la proteinuria de bajo grado puede ser un signo de cronicidad más que de actividad.

Creemos firmemente que la información aportada por la biopsia de control es importante y debe tenerse en cuenta durante la decisión del tratamiento. Para proporcionar evidencia de esto y establecer el momento más adecuada para realizarla, un grupo de investigadores ha diseñado un proyecto colaborativo llamado Biopsia Renal Repetida por protocolo en casos incidentes de nefritis lúpica (REBIOLUP) (ClinicalTrials.gov ID NCT04449991).

Con este proyecto de investigación, los investigadores quieren contribuir a que una mayor proporción de pacientes con NL logren la remisión, y una proporción más reducida de pacientes presente progresión a ERT a largo plazo. A los pacientes con LES que desarrollen un primer episodio de NL se les pedirá que participen en este proyecto y recibirán tratamiento de acuerdo con las pautas actuales. La mitad de los pacientes se someterá a una nueva biopsia 12 meses después y la otra mitad no. La selección de pacientes que se someterán o no a una nueva biopsia será aleatoria. Los pacientes con alta actividad de la enfermedad a nivel del tejido renal recibirán un tratamiento inmunosupresor más intenso. Los pacientes a los que no se les haya repetido la biopsia seguirán siendo tratados según la práctica clínica estándar.

Los investigadores compararán los resultados del tratamiento entre el grupo de pacientes que se sometieron y el grupo de pacientes que no se sometieron a una nueva biopsia, con respecto a (i) inactividad completa de la enfermedad en el mes 24 y (ii) función renal en el mes 60 del inicio del tratamiento.

Se espera que proporciones significativamente mayores de pacientes en el grupo de biopsia repetida tendrán enfermedad inactiva en el mes 24 y niveles adecuados de función renal en el mes 60. Esto brindará apoyo para realizar biopsias repetidas como parte de la evaluación del tratamiento, con el fin de optimizar el manejo terapéutico y mejorar el pronóstico a largo plazo de las pacientes con NL.

NUEVOS BIOMARCADORES

Con el paso de los años, la patogénesis del LES se ha vuelto más clara y más comprensible y podría resumirse como una pérdida de autotolerancia que genera la activación de las células B y una respuesta inmune adaptativa posterior. Sin embargo, muchas vías moleculares están involucradas y no siempre son fáciles de identificar con las herramientas de práctica clínica disponibles actualmente. Identificar subgrupos fenotípicos asociados con vías patológicas específicas es imperativo para desarrollar un enfoque personalizado de la terapia. Sin embargo, la estratificación molecular de la lesión renal es aún materia de estudio y probablemente el camino a seguir en los años venideros.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y CITOCINAS

La evaluación de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , en suero y orina, ofrece una perspectiva más dinámica de la inflamación renal en la NL²⁶. También, las proteínas de la familia del interferón (IFN) han ganado reconocimiento como biomarcadores relevantes, ya que desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad. El interferón tipo I, especialmente el IFN- α , ha sido implicado en la activación del sistema inmunológico y la perpetuación de la inflamación en el LES y, por ende, en la NL²⁷. La sobreexpresión de IFN- α está asociada con la NL activa y ha sido propuesta como un marcador de actividad de la enfermedad.²⁷ Algunos estudios han demostrado que los niveles elevados de IFN- α se correlacionan con la gravedad de la NL, lo que proporciona una herramienta potencial para la estratificación de pacientes²⁸.

Algunas proteínas inducidas por interferón, como la MX1 y la OAS1, se han evaluado como marcadores potenciales para la actividad de la NL²⁹. Se ha demostrado la asociación entre la expresión elevada de estas proteínas y la presencia de NL, lo que respalda su utilidad como biomarcadores³⁰. La inclusión de biomarcadores relacionados con la familia del interferón, como IFN- α y proteínas inducibles por interferón, en la evaluación de la NL proporciona una perspectiva más completa sobre la actividad de la enfermedad y puede contribuir a una gestión clínica más precisa y personalizada.

La molécula MCP-1, también conocida como quimiocina (C-C motif) ligando 2 (CCL2), desempeña un papel relevante en la NL, ya que está implicada en la quimiotaxis de monocitos y macrófagos, lo que contribuye a la inflamación renal. La MCP-1 ha sido

objeto de estudio en el contexto de la NL como un biomarcador potencial para la actividad de la enfermedad ya que se han asociado los niveles elevados de MCP-1 con la presencia y la gravedad de la NL, lo que sugiere su utilidad como un indicador de actividad renal en pacientes con lupus³¹.

Algunas investigaciones han demostrado que los niveles de MCP-1 en orina se correlacionan con la presencia de inflamación renal y pueden ser indicativos de la progresión de la NL³². La medición de los niveles de MCP-1, especialmente en la orina, puede proporcionar información valiosa sobre la actividad de la NL y la respuesta al tratamiento³³. Todo ello abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a modular la actividad de MCP-1 en el manejo de la NL y la convierte en un potencial objetivo terapéutico³⁴. La inclusión de la MCP-1 en la evaluación de la NL podría mejorar la capacidad de los clínicos para identificar la actividad renal y personalizar el enfoque terapéutico.

El BAFF es una citocina que desempeña un papel en la activación y supervivencia de las células B. Se ha observado un aumento de los niveles séricos de BAFF en pacientes con lupus, y algunos estudios sugieren su asociación con la NL³⁵.

El sCD163 (receptor soluble de hemoglobina-haptoglobina) es un biomarcador de activación macrófagica y ha sido estudiado en lupus, incluida la NL. Los niveles elevados de sCD163 se han asociado con la presencia de NL activa³⁶.

TECNOLOGÍAS EMERGENTES

La proteómica y la genómica están desempeñando un papel cada vez más importante en la identificación de biomarcadores. Los perfiles moleculares específicos pueden ser clave para la estratificación de los pacientes³⁷. Sin embargo, aún queda mucho camino para validar un panel de biomarcadores identificado por medio de estas técnicas OMICs. El uso de métodos moleculares, utilizando células sanguíneas o tejidos para la estratificación de la enfermedad en grupos moleculares significativos que representen los mecanismos de la enfermedad en el paciente, apenas está en sus comienzos. Dependemos de los parámetros clínicos disponibles que se basan en manifestaciones orgánicas específicas de la enfermedad; es decir, cuando los pacientes ya presentan diversos grados de daño orgánico. Los criterios de clasificación, los índices de la actividad de la enfermedad y los índices de daño que suelen ser parámetros no medibles, subjetivos y semi-cuantitativos, limitan nuestra capacidad para utilizar herramientas moleculares con mayor precisión.

El análisis del transcriptoma unicelular en sangre periférica, riñón y piel en LES, comienza a ofrecer información que podría generar una nueva taxonomía basada en parámetros moleculares en la NL. Será interesante comprender como los estudios unicelulares ayudan a discernir la heterogeneidad del LES en el seguimiento de pacientes durante períodos de recidiva y remisión, así como la respuesta a los diferentes tratamientos. La combinación de tejido y células mononucleares en sangre periférica en un estudio longitudinal, será esencial para ampliar el conocimiento sobre cómo utilizar estos métodos para clasificar a los pacientes con LES y cómo la sangre podría o no reflejar patrones de tejidos de expresión génica luego de tratamiento y posiblemente durante estudios clínicos. Todavía se están desarrollando los métodos para distinguir los tipos celulares, pero se está avanzando rápidamente y sin contratiempos. Proyectos como el AMP RA/SLE del NIH (<https://www.nih.gov/research-training/accelerating-medicines-partnership-amp>), o el European 3TR (3tr-imi.eu), serán fundamentales para lograr un conocimiento integral. El AMP Consortium ha venido publicando trabajos fundamentales que representan avances importantes para que podamos comprender una enfermedad tan compleja como el LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema Ket al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 713–723
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 825–835
3. Cervera R, Khamashta MA, Font Jet al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308
4. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 904–913
5. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias Get al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958–967
6. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z 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: 1771–1782

7. Sanchez-Cubias S, Guaracha-Basa GA, Sandoval-Flores MGet al.. The value of repeat kidney biopsy in lupus nephritis. A systematic review. *Rev Colomb Reumatol* 2021; 28: 44–52
8. Piñeiro GJ, Arrizabalaga P, Solé Met al.. Repeated renal biopsy—a predictive tool to assess the probability of renal flare in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2016; 44: 439–446
9. Marinaki S, Kapsia E, Liapis Get al.. Clinical impact of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis: renal biopsy is essential especially later in the course of the disease. *Eur J Rheumatol* 2020; 7: 2–8
10. Malvar A, Alberton V, Lococo Bet al.. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int* 2020; 97: 156–162
11. Parodis I, Adamichou C, Aydin Set al.. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 3424–3434
12. De Rosa M, Azzato F, Toblli JEet 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: 788–794.
13. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim Met al.. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1472–1478
14. Lledó-Ibáñez GM, Xipell M, Ferreira M, Solé M, Garcia-Herrera A, Cervera R, Quintana LF, Espinosa G. Kidney biopsy in lupus nephritis after achieving clinical renal remission: paving the way for renal outcome assessment. *Clin Kidney J.* 2022 Jun 22;15(11):2081-2088.
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MMet al.. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–250
16. Levey AS, Coresh J, Greene Tet al.. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–254
17. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index. *J Rheumatol* 2002; 29: 288–291
18. Austin HA, Muenz LR, Joyce KMet al.. Prognostic factors in lupus nephritis. *Am J Med* 1983; 75: 382–391
19. Yu F, Wu L, Tan Yet al.. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society System. *Kidney Int* 2010; 77: 820–829
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group . KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274
21. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson Eet al.. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2014; 1: e000018.
22. Malvar A, Pirruccio P, Alberton Vet al.. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1338–1344
23. de Cos M, Xipell M, García-Herrera Aet al.. Assessing and counteracting fibrosis is a cornerstone of the treatment of CKD secondary to systemic and renal limited autoimmune disorders. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 103014.
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz Det al.. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61–64
25. Lledó GM, Xipell M, García-Herrera Aet al.. Saving the kidneys in the lupus patient: beyond immunosuppression, the need to collaborate across multiple disciplines. *Eur J Intern Med* 2022; 99: 19–21
26. Parodis I. et al. Cytokines as Therapeutic Targets in Lupus Nephritis. *J Clin Med.* (2020). 9(10), 3296.
27. Lee PY. et al. Type I Interferon as a Cytokine Target for Therapy in Autoimmune Diseases. *Immunol Rev.* 2019; 292(1), 137-150;
28. Weckerle CE. et al. Type I Interferon-Dependent Gene MxA in Combination with Serum Interleukin-6 and C-Reactive Protein (CRP) Distinguishes High Activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2011; 11(1), e000430.
29. Bauer JW. et al. Elevated Serum Levels of Interferon-Regulated Chemokines Are Biomarkers for Active Human Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS Med.*2006; 3(12), e491;
30. Petri M. et al. Association of Plasma CXCL10 Levels and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(12), 3046-3053.
31. Rovin BH. et al. Elevated Urine Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Patients with Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 1999;55(3), 1002-1009;
32. Wada T. et al. Detection of Urinary Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Patients with Lupus Nephritis. *Kidney Int.*2004; 66(4), 1461-1469.
33. Bethunaickan R. et al.. Urinary Monocyte Chemoattractant Protein-1 as a Biomarker of Lupus Nephritis Disease Activity. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6), 1931-1937;
34. Zickert A. et al. Renal Expression and Serum Levels of High Mobility Group Box 1 Protein in Lupus Nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1), 5.
35. Bossen C. et al. TACI, Unlike BAFF-R, Is Solely Activated by Oligomeric BAFF and APRIL to Support Survival of Activated B Cells and Plasmablasts. *Blood.*2008; 111(3), 1004-1012.
36. Mihai S. et al. Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinicopathologic Study. *Medicine (Baltimore).*2016; 95(29), e3877.
37. Suzuki M. et al. Emerging Biomarkers of Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. *J Autoimmun.*2021; 119, 102618.

CASOS CLÍNICOS

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

RESPUESTA COMPLETA A BELIMUMAB EN PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA TIPO IV PARCIALMENTE RESISTENTE

Autores:

Callejas Rubio JL¹, de la Hera J¹, Peña Ortega M², Ríos Fernández R¹,
García Morales M¹, Caba-Molina M³, Ortego Centeno N⁴.

¹ Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. IBS de Granada

² Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

⁴ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Caso clínico

Mujer de 43 años de edad, en seguimiento en Unidad de Enfermedades Autoinmunes desde el año 2018 con diagnóstico de LES, presentando como criterios clasificatorios artritis, lesiones cutáneas fotosensibles, ANA, anti-DNA e hipocomplementemia C3 y C4. Seguía tratamiento con prednisona a dosis de 2,5mg/día, hidroxicloroquina 200 mg/día y metotrexate 15 mg/semana subcutáneos, sin datos de actividad clínica, manteniendo títulos bajos de anti-DNA y leve descenso tanto de C3 como de C4 de complemento.

En una revisión programada en consulta en el año 2019, 1 año después del diagnóstico, se objetivó actividad del sedimento con proteinuria de 1,2 g/día que se confirmó en una segunda determinación, manteniendo cifras normales de creatinina, todo ello coincidiendo con una mayor actividad inmunológica del LES con marcado descenso de complemento y

elevación de los títulos de anti-DNA. Se realizó una ecografía renal que descartó alteraciones.

Se procedió a la realización de una biopsia renal en la que se obtuvieron 14 glomérulos, 1 de ellos esclerosado, presentando lesiones en más del 50% (fig.1-2). En el intersticio se observó fibrosis focal y algún túbulo atrófico aislado. En las estructuras vasculares no hubo alteraciones relevantes. La inmunofluorescencia mostró (9 glomérulos/0 esclerosados): C1q (++) predominantemente mesangial y en menor medida capilar, IgG (++) predominantemente mesangial con tendencia a la segmentariedad, IgA (+), cadena kappa (+/++) heterogéneo, cadena lambda (±) segmentario, IgM (+/-), C4 (+/-). C3 (++) glomerular, focal en cápsula de Bowman y en vesículas de reabsorción, C4d (++) heterogéneo glomerular, en algunos capilares y en túbulos (figuras 1, 2). El índice de actividad fue de 8/24 y el de cronicidad 1/12, todo ello compatible con una nefritis lúpica tipo IV-S (A).

Figura 1: Proliferación extracapilar en forma de semiluna mixta. Tinción de PAS x40

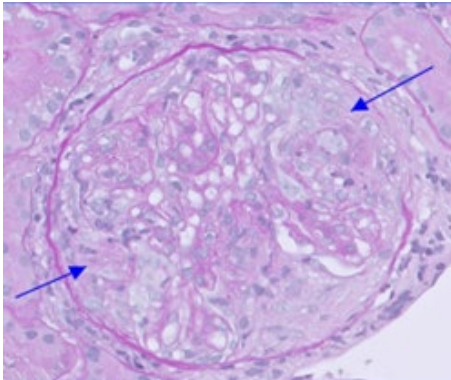
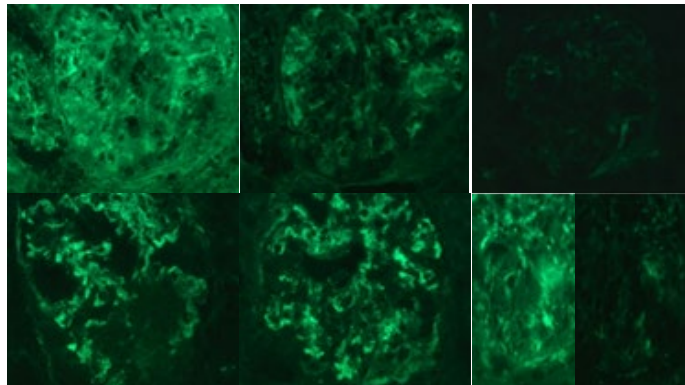


Figura 2: Estudio mediante inmunofluorescencia directa. Patrón "full house"



Se indicó tratamiento de inducción con 3 pulsos de 125 mg/día durante 3 días consecutivos de 6-metilprednisolona seguidos de prednisona (0,6 mg/kg/día) en dosis decrecientes hasta alcanzar una dosis objetivo de 7,5 mg a los 6 meses, junto con micofenolato de mofetilo a dosis máxima de 2,5 g/día, limitada por la aparición de diarreas.

A las 12 semanas persistía el sedimento activo con proteinuria en torno a 1g/día, por lo que se añadió rituximab al tratamiento en pauta de dos dosis de 1g separados 14 días, sin objetivarse respuesta clínica 3 meses más tarde, persistiendo sedimento activo, proteinuria de 1g/día y actividad inmunológica con anti-DNA a títulos altos y complemento bajo.

En esta situación se decidió añadir belimumab, a una dosis de 200 mg/semanal subcutáneo al tratamiento. La evolución posterior fue muy favorable, de tal forma que a las 12 semanas el sedimento estaba inactivo, la proteinuria inferior a 0,5 g/día, con descenso de los anti-DNA y mejora del complemento.

Actualmente, tres años después del diagnóstico, la paciente está sin corticoides, se ha bajado la dosis progresivamente de micofenolato de mofetilo a 750 mg/día y mantiene belimumab semanal, siendo el sedimento inactivo, la proteinuria de 0,1g/día, el complemento normal y los anti-DNA negativos.

Tabla 1. Evolución analítica y terapéutica. PRU: proteínas en orina;

	BASAL	3 m	6 m	12 m	18 m	2 años	3 años
Creatinina mg/dl	0,8	0,7	0,8	0,9	0,7	0,6	0,8
PRU mg/g	1,4	1,2	1,1	0,4	0,4	0,5	0,1
Sedimento	ACT	ACT	ACT	INACT	INACT	INACT	INACT
VSG mm/h	25	30	20	9	5	10	8
Albúmina g/dl	2,9	3	3	3,4	3,9	3,8	4
Leucocitos/mcl	3240	4230	3180	3100	3300	3500	3600
Anti-CD 20	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Belimumab	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI
Plaquetas/mcl	172	185	165	180	160	180	170
Anti-DNA (VN <30) U/l	290	230	169	89	61	35	30
C3/C4 mg/dl	69/8	75/9	69/9	70/9	90/9	90/10	90/10
SLEDAI	24	20	20	20	4	0	0

NEFRITIS LÚPICA EN TRATAMIENTO CON ANTICALCINEURÍNICOS. PAPEL DE LA RE-BIOPSIA PARA DECISIONES TERAPÉUTICAS

Autores:

M^a Adoración Martín-Gómez¹, Mercedes Caba Molina²,
Cesar Ramírez Tortosa², Julio García Feito³

¹ Unidad de Nefrología Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

² Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Cecilio, Granada

³ Servicio de Reumatología Hospital Torrecárdenas, Almería.

Mujer sin antecedentes de interés que debuta a los 20 años de edad (2011) con LES cutáneo, articular y hematológico (trombocitopenia), acompañado de déficit completo de IgA. Tratada con esteroides e hidroxiclороquina, durante su seguimiento presenta varios brotes articulares tratados con aumento de dosis de esteroides y AINEs. En 2017 se diagnostica de migraña sin aura y cefalea crónica diaria que se atribuye a abuso de analgésicos (RMN cerebral normal) y que trata con topiramato. Además, toma anticonceptivos orales como medida profiláctica de concepción.

En febrero 2018, a los 27 años de edad, acude a urgencias por edema creciente de 4 meses de evolución en miembros inferiores y párpados de predominio matutino. No fiebre, lesiones cutáneas, artritis ni otra sintomatología extra-renal. PA 158/100. 58 kg (sobrepeso). En la analítica destaca anemia leve (Hb 11.6 g/dl, leucos y plaquetas normales) y proteinuria 4.9/día con sedimento patológico (20L/C, 30H/C y) (tabla). Creatinina normal (0.8 mg/dl, ClCr 97 ml/min), albúmina 1.9 g/dl, LDL 189 mg/dl y triglicéridos 128 mg/dl. Autoinmunidad: antiDNA + e hipocomplementemia C3, AAF Triple Positividad (aCL IgM+aB2GP IgM/IgG, AL), CD neg, IgG 754 mg/dl, IgM normal, IgA <10 mg/dl. ANCA + perinuclear 1/160 (MPO/PR3 neg). Hipovitaminosis B12 y D. Serología: vacunada HBV, VCH y VIH negativa. Mantoux negativo. Con el diagnóstico sindrómico de síndrome nefrótico en paciente con LES se realiza biopsia renal que informa de (figura 1).

Nefropatía Lúpica tipo IV, IA 14/24, IC 3/12.

Recibe tratamiento con 3 bolus de 250 mg de metilprednisolona y posteriormente 30 mg/día prednisona oral más mofetil micofenolato en dosis creciente hasta 2500 mg/día, hidroxiclороquina, candesartán, simvastatina, calcifediol y omeprazol. A los 5 meses normaliza serología lúpica (tabla) pero sólo consigue respuesta parcial en proteinuria (2570 mg/g de IPC), el sedimento continúa activo, por lo que se modifica a ciclofosfamida (pauta Euro lupus) con

la que presenta alopecia. A los 8 meses la proteinuria permanece (3218 mg/g IPC) con sedimento activo, por lo que se modifica a tacrolimus de liberación retardada (niveles 8 ng/ml) en monoterapia con prednisona 5 mg/día. A los 2 meses del inicio del anticalcineurínico (10 meses total) consigue respuesta completa -RC- (333 mg/g IPC, sedimento normal, FG normal en todo momento).

Durante 2 años se pierde de la consulta específica, pero mantiene respuesta completa (125 mg/g IPC sedimento, anti-DNA, C3-4, VSG normales) en tratamiento con prednisona 5 mg, tacrolimus, hidroxiclороquina, ácido acetil salicílico por migraña, omeprazol y calcifediol. Presenta temblor atribuido a tacrolimus e hipomagnesemia atribuida a IBP y ACN.

En enero 2020 se desciende tacrolimus a niveles 3 ng/ml y en noviembre de 2021 se suspende definitivamente la prednisona oral, manteniéndose en RC clínica y analítica renal (IPC 103 mg/día) y serológica. Los niveles de tacrolimus se mantenían entre 1-3 ng/ml (en descenso lento). En el año 2021 aumenta 8 kg de peso y presenta, en septiembre 2021, hipertensión arterial y proteinuria leves (IPC 202 mg/g con sedimento y serología LES normal), por lo que se añade candesartán 8 mg, reduciéndose la proteinuria; pero meses después vuelve a aumentar (252 mg/día), añadiéndose iSGLT2, a pesar de lo cual sigue aumentando la proteinuria (415 mg/g de IPC). La paciente manifestó deseo de gestación. Por todo ello se realiza una segunda biopsia renal que informa de **lesiones de glomerulo-esclerosis focal y segmentaria en ausencia de datos de actividad glomerular**, interpretado como proceso de cicatrización de glomerulonefritis previa y adaptación por pérdida de nefronas y aumento de peso (figura 2). Tras los resultados, se suspende definitivamente tacrolimus (julio 2023) y sigue con ARA 2 e iSGLT2. En la actualidad, está intentando pérdida de peso para gestación y sigue en RC clínica y analítica y con presión arterial controlada 120/70 (septiembre 2023: IPC 83 mg/g, sedimento normal, creat 0.71, serología LES negativa).

Tabla. Seguimiento analítico inducción y mantenimiento, PRU: proteínas orina

	BASAL	3 m	6 m	12 m	18 m	2 años	3 años	5 años
Creatinina mg/dl	0.78	0.61	0.6	0.76	0.74	0.86	0.69	0.62
FG ml/min/m ²	75	96	101	95	94	90	118	121
PRU (mg/g)	4.9	2.5	3.2	0.27	0.068	0.050	0.129	251
Sedimento	activo	activo	activo	normal	normal	normal	normal	normal
VSG mm/h	110	87	39	15	6	4	1	11
Albúmina g/dl	1.8	2.4	2.9	3.6	3.6	3.7	4.5	3.9
Hemoglobina g/dl	11.2	11.8	12	13.2	12.9	14.4	14.6	13.1
Leucocitos/mcl	7300	3300	7400	5700	6900	7200	6900	8200
Plaquetas/mcl	167000	191000	180000	161000	136000	156000	149000	218
Anti-DNA U/l	177	17	19	27	7	8.9	0	5.5
C3/C4 mg/dl	79/22	108/30	128/36	110/33	104/32	108/35	114/34	109/32
SLEDAI	24	4	4	0	0	0	0	0
Niveles de tacrolimus (ng/ml)				8.13	5.75	9.38	2.19	3.11

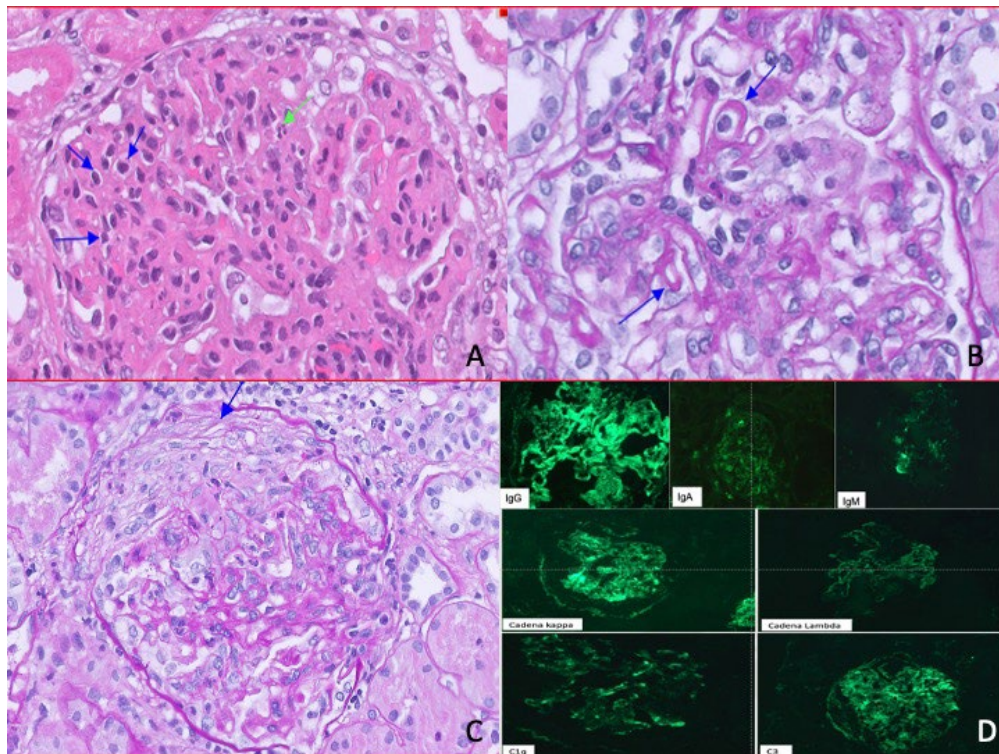
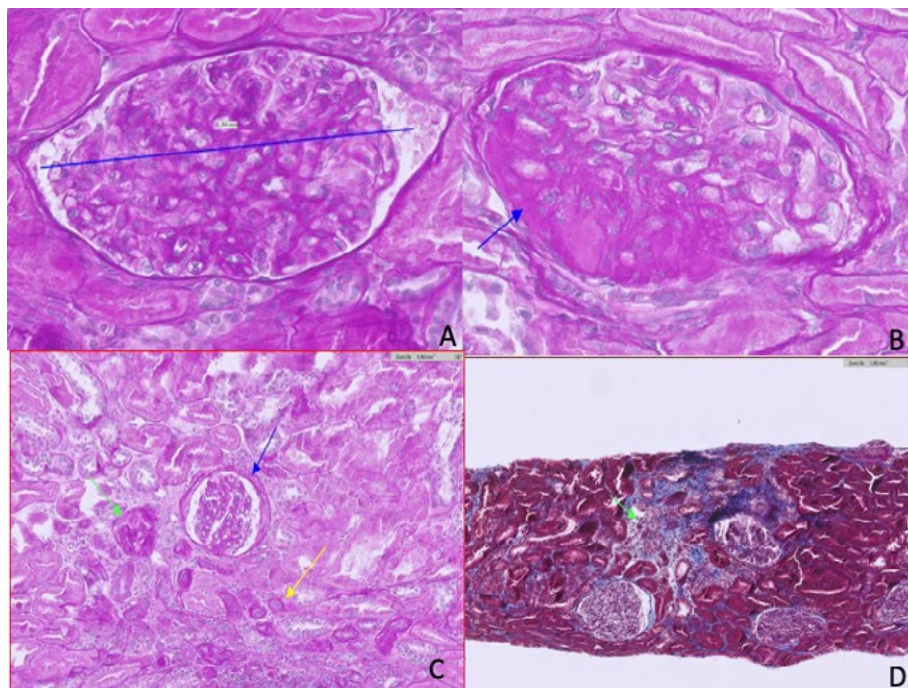


Figura 1. Biopsia renal. 30 glomérulos con proliferación difusa y global mesangial y endocapilar de polimorfonucleares y monocitos (A, HE), asociada a engrosamiento de las membranas basales con rigidez de las mismas (asas de alambre) (B, PAS) junto a muy ocasionales pseudotrombos y cuerpos hematoxilínicos. Un foco de cariorexis, ruptura focal de la cápsula de Bowman con fibrosis periglomerular asociada a infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Semilunas en 11 glomérulos (7 epiteliales -C, HE-, 3 fibrosas y 2 fibroepiteliales), esclerosis segmentaria en dos glomérulos, no esclerosis global. Arterias, arteriolas, normales. IF (10 glomérulos, D): positividad granular mesangial y capilar difusa para IgG (+++), IgM (+), IgA (+/-), Kappa/Lambda (++), C3 (+++), C4 (+++), C1q (++)

Figura 2. 2ª Biopsia renal. 33 glomerulos, 7 esclerosados globalmente. El resto muestran cambios de hipertrofia glomerular focal (A, PAS), leve incremento de la sustancia y celularidad mesangial de carácter focal y segmentario. En 4 glomerulos se objetiva lesiones segmentarias de esclerosos, una de ellas con mínima hialina (B, PAS), signos de isquemia con colapso isquémico de un ovillo junto a fibrosis de capsula de Bowman (C, PAS). Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (D, Tricómico Masson). Depósitos de hialina leve en una arteriola. No hiperplasia endo ni extracapilar, necrosis ni depósitos subendoteliales. IF (no imágenes): 16 glomerulos, 3 esclerosados. IgM +/+ mesangial, kappa/lambda +/+ mesangial, IgG (-), IgA (-) C4 (-). ME (no imágenes): 2 glomerulos con esclerosos parcial, fusión focal de pedicelos, engrosamiento de MB glomerular y ocasionales densidades amorfas electrondensas en zonas de esclerosos/espesamiento mesangial.



TRATAMIENTO CON BELIMUMAB POR NEFRITIS LÚPICA IV REFRACTARIA

Autores:

M^a del Mar Castilla Castellano ¹, Teresa Pereda Salguero ², Josefa Aguilar García ³

¹ Nefrología Hospital Costa del Sol.

² Anatomía Patológica Hospital Costa del Sol

³ Medicina Interna Hospital Costa del Sol.

- Hombre de 30 años, LES diagnosticado en enero de 2019 con leucopenia, trombocitopenia, adenopatías y derrame pericárdico, iniciando prednisona y dolquine. En marzo 2019 se realiza biopsia renal, objetivándose nefritis lúpica difusa segmentaria con lesiones activas clase IV-S (A), IA 10, IC 0, por lo que recibe 2 bolos de 250 mg de 6-metilprednisolona continuando con 30 mg/día de prednisona oral (5 mg a los 3 m) y MMF 3 gr/día. Alcanza remisión completa a los 4 meses. Se continúa el tratamiento de mantenimiento con MMF 2 g y descenso a 1 g/día a los dos años junto con prednisona 2,5 mg/día.
- Mientras estaba con este tratamiento, a los 3,5 años del primer episodio de nefritis, reaparece la proteinuria hasta 4550 mg/g de índice proteinuria/creatinina (tabla). Se le propuso bolos de MTP, pero el paciente

prefirió realizar el tratamiento vía oral y no se obtuvo respuesta al incremento del tratamiento (MMF 3 g + prednisona 60 mg/día). Ante la mala evolución se repite la biopsia renal que muestra una afectación similar, pero más difusa que en 2019 (figuras 1 y 2). En abril 2022 sí acepta el tratamiento con bolos de 500 mg de 6-metilprednisolona y ciclofosfamida en pauta Euro lupus. En julio 2022 se decide continuar con belimumab y MMF 2 gr/día. Como complicación, en agosto 2022 tuvo una gastroenteritis aguda por Salmonella entérica, con bacteriemia, fracaso renal agudo prerrenal recuperado al alta, leucopenia y trombocitopenia resueltas, que precisó ingreso en UCI durante 3 días. La función renal continúa normal con reducción paulatina de la proteinuria y mejoría a nivel inmunológico.

Tabla 1. Evolución analítica.

	BASAL	3 m	6 m	12 m	18 m	2 años	3 años	Belimumab	3,5 años	5 años
Creatinina mg/dl	0,79	0,68	0,75	0,69	0,76	0,69	0,79		0,82	
FG ml/min/m ²	120	127	122	126	120	125	118		113	
PRU (mg/g)	1600	198	137	59	77	136	4550		438	
Sedimento *	Activo	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Inactivo	Activo		Inactivo	
VSG mm/h	76	42	32	19	10	17	22		22	
Albúmina g/dl	2,9	3,5	3,9	3,8	3,8	3,6	2,4		3,2	
Hemoglobina g/dl	11,1	10,7	12	12,9	14	14,1	13,4		11,8	
Leucocitos/mcl	5930	5960	3860	3820	3430	3640	11334		3740	
Plaquetas/mcl	225000	242000	23700	225	207000	178000	242000		21500	
Anti-DNA U/l	> 1/80	> 1/80	> 1/80	1/40	1/80	1/40	1/40		1/20	
C3/C4 mg/dl	29/4	44/12	44/15	44/9	56/12	58/14	51/10		74/18	

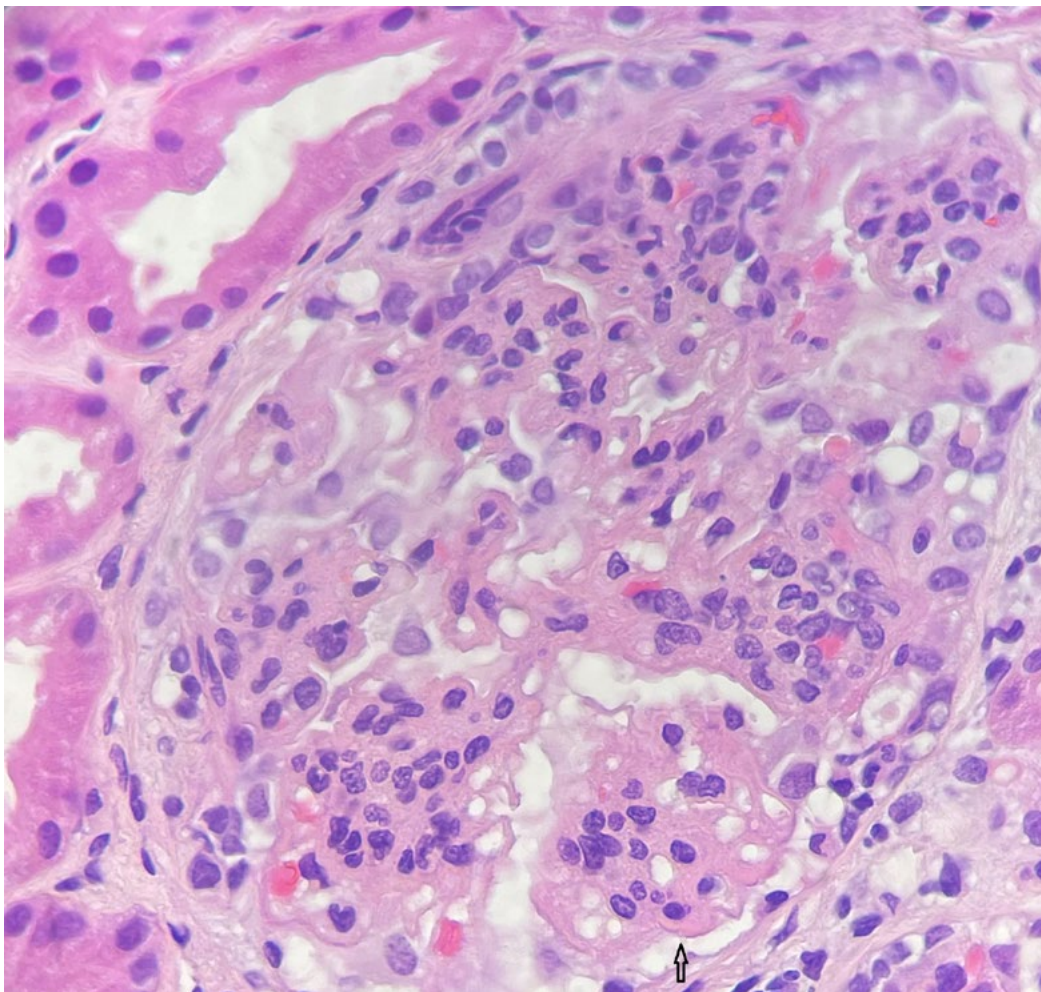
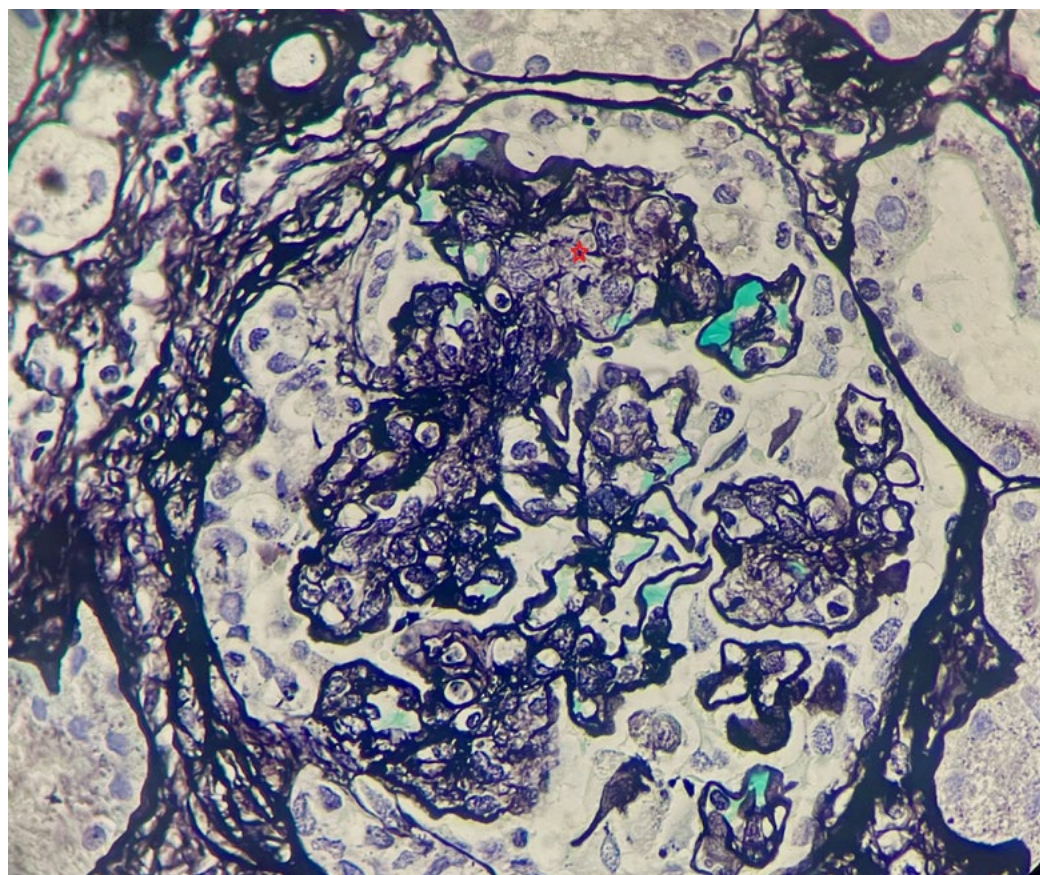
Figura 1. Hematoxilina-Eosina. Glomérulo con proliferación mesangial y endocapilar, con presencia de depósitos subendoteliales (flecha).

Figura 2. Plata Metenamina. Semiluna celular y lesión necrótica segmentaria (asterisco).

Biopsia renal: 32 glomerulos, ninguno de ellos globalmente esclerosado. Los restantes muestran proliferación mesangial y proliferación endocapilar difusa en la mayoría de los glomerulos, con presencia focal de infiltración leucocitaria, depósitos hialinos subendoteliales y 3 pequeñas semilunas celulares circunscritas. Cariorrexis focal. Imágenes focales en dobles contornos, sin evidencia de "spikes" con técnica de plata. Leve infiltrado mononuclear intersticial focal. Mínimos focos de atrofia tubular. Ausencia de fibrosis intersticial significativa. No se identifican signos de vasculitis. IF (9 glomerulos): positividad mesangial difusa y en paredes capilares en "full-house", IgG (3+), IgA (3+), IgM (1+), C3 (3+), C1q (3+) y cadenas ligeras kappa (3+) y lambda (3+). Nefritis lúpica difusa global con lesiones activa, clase IV-G (A), IA 12, IC 1

MUJER JOVEN NEFRITIS LÚPICA CLASE IV Y OBESIDAD MÓRBIDA

Autores:

Ma del Mar Castilla Castellano ¹, Teresa Pereda Salguero ², Josefa Aguilar García ³

¹ Nefrología Hospital Costa del Sol.

² Anatomía Patológica Hospital Costa del Sol

³ Medicina Interna Hospital Costa del Sol.

Mujer de 17 años con obesidad, diagnosticada de LES desde noviembre de 2020 con afectación articular y cutánea, y tratada con hidroxiquina. En abril 2021 presenta insuficiencia renal aguda y proteinuria nefrótica con sedimento activo y

actividad serológica incompleta (anti-DNA normal, descenso leve de C3/C4). Se realiza biopsia renal que diagnostica una nefritis lúpica clase IV-G (A), IA15 e IC 2. Se decide tratar con pulsoterapia corticoidea 500 mg x 3 días seguido de prednisona

oral 60 mg/día (0.5mg/kg peso) con reducción a 5 mg al 3º mes + ciclofosfamida (CYC, pauta Eurolupus), pautándose análogos de GnRh /leuprolida) antes del inicio de CYC y posteriormente MMF 3 gramos/día + prednisona 5 mg/día.

Al mes normalizó la función renal y el complemento; sin embargo la mejoría de la proteinuria fue escasa. Mantenía buen control de TA (AMPA 120-110/70) con enalapril y espironolactona como antiproteinúricos. Inició belimumab por persistencia de la proteinuria a los 7 meses del

debut de la nefritis lúpica (03/12/21), objetivando una reducción progresiva de la proteinuria en los meses posteriores.

A día de hoy aún mantiene cierta proteinuria. En un año aumentó 15 kg de peso. Fue valorada por la unidad de nutrición planteándose cirugía bariátrica, pero de momento está pendiente ya que ha perdido 10 kg. Si persistiera la proteinuria, se planteará rebiopsia para descartar lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria asociadas y tratamiento con combinación de antiproteinúricos.

Tabla 1. Evolución analítica.

	BASAL	3 m	6 m	7 m Belimumab	12 m	18 m	2 años
Creatinina mg/dl	2.45	0.87	0.83		0.85	0.91	0.88
FG ml/min/m ²	28	98	104		100	93	95
PRU (mg/g)	5700	2775	3611		2070	852	731
Sedimento*	Activo	Activo	Activo		Inactivo	Activo	Activo
VSG mm/h		84	60		76	33	32
Albúmina g/dl	2.6	3.2	3.2		3.1	3.8	3.5
Hemoglobina g/dl	10.7	11.5	13.4		12.2	13.1	13.8
Leucocitos/mcl	5450	8920	7490		10290		8338
Plaquetas/mcl	228000	340000	283000		290000		257000
Anti-DNA U/l	Neg	Neg	Neg		Neg	60	41
C3/C4 mg/dl	77/9	145/23	185/26		154/28	159/28	154/28

* Activo (>5H/C, >5L/C) o inactivo.

Figura 1.
Hematoxilina-Eosina.
Glomérulo con proliferación endocapilar global con abundantes polimorfonucleares y semiluna celular

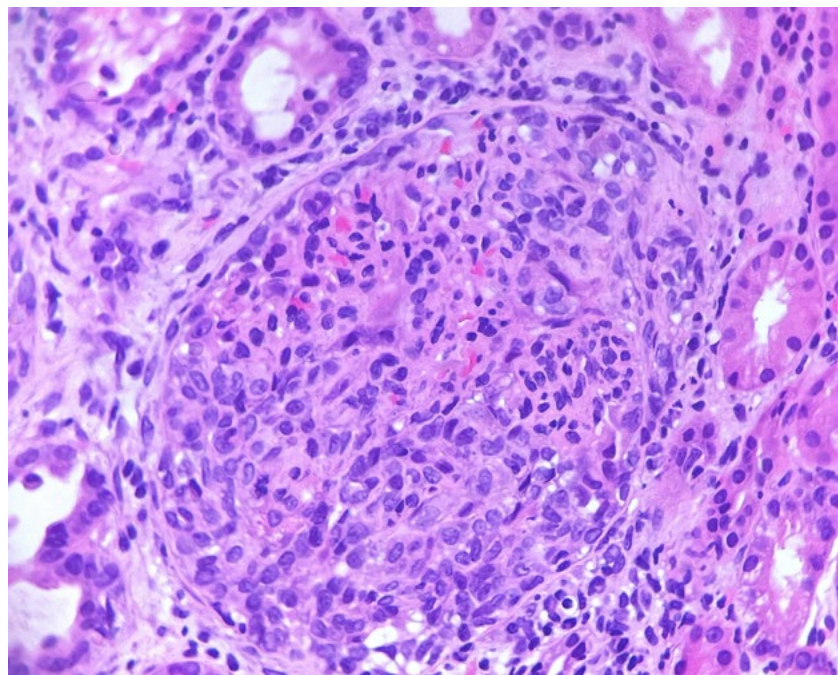
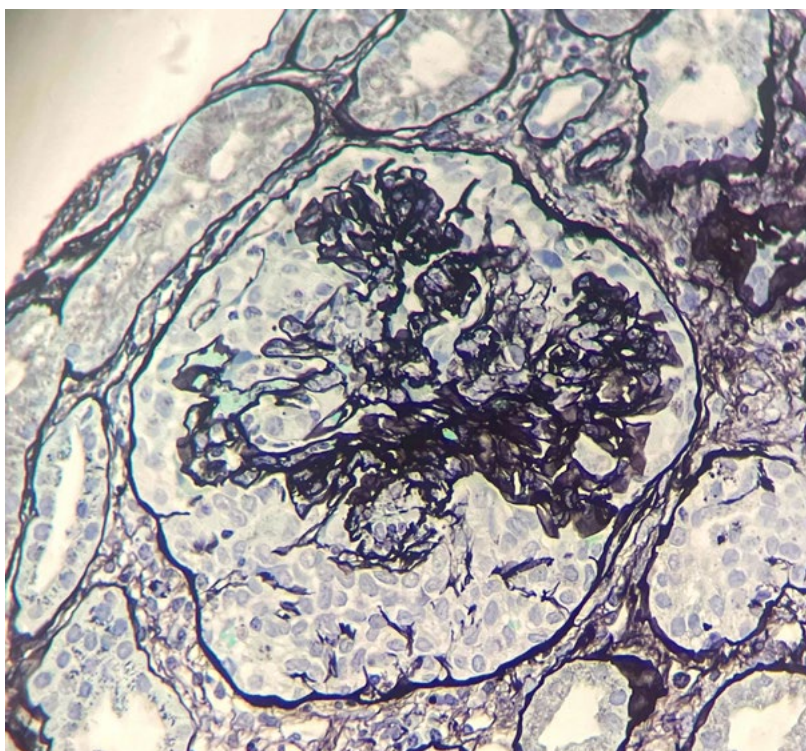


Figura 1. Plata Metenamina. Semiluna celular circunferencial

Biopsia renal: 11 glomerúlos, ninguno de ellos esclerosado globalmente. Los restantes muestran proliferación endocapilar difusa en todos ellos con semilunas celulares algunas circunferenciales en 9 glomerúlos y una fibrocelular. Cariorrexis con necrosis del penacho en 2 glomerúlos. No se identifican "spikes" con técnica de plata. Mínimos focos de atrofia tubular. Leve infiltrado mononuclear intersticial. Ausencia de fibrosis intersticial significativa. No se identifican signos de vasculitis. IF (10 glomerúlos) con positividad mesangial difusa con extensión parietal focal en "full-house", para IgG (2+), IgA (2+), IgM (1+), C3 (3+), C1q (3+) y cadenas ligeras kappa (2+) y lambda (3+), fibrinógeno en semilunas y focos de necrosis.

NEFRITIS LÚPICA CON BELIMUMAB Y ANTICALCINEURÍNICOS

Autores:

M^a Adoración Martín Gómez ¹, César Ramírez Tortosa ²,
Esmeralda Manzano López ³, Francisco Rivera Cívico ³.

¹ Unidad de Nefrología Hospital Universitario de Poniente, El Ejido, Almería.

² Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

³ Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario de Poniente, El Ejido, Almería.

Mujer de 33 años. TBC pulmonar en la infancia tratada. LES en seguimiento por medicina interna (MI), diagnosticada en 2010 de predominio cutáneo-articular en tratamiento con esteroides e hidroxiquina. Brotes articulares de repetición que se tratan con prednisona, siempre por encima de 7,5 mg/día, y AINEs por lo que se añade metotrexate hasta 2012 que se retira por gestación en la que presenta preeclampsia y parto prematuro. Posteriormente

vuelve a introducirse metotrexate hasta 2015 que retira por iniciativa propia por intolerancia gastrointestinal. Desde el punto de vista renal, proteinuria oscilante desde 2009 (indicios-70 mg/dl) acompañada de leucocituria. Desde 2014 asciende a 150 mg/día en básico, cuantificada en 2015 como 1,2 g/24h. La paciente acude de forma errática a consulta de MI y en febrero 2017 presenta brote articular y renal con proteinuria 4,8 g/24h y sedimento

activo, creatinina y FG, albúmina y lípidos normales, normotensa y sin edema periférico (no síndrome nefrótico), anti-DNA siempre positivos, C3 siempre bajo, Ro/La +/+, FR, PC y AAF negativos (tabla). MI añade mofetil micofenolato 2 g/día (MMF) y en julio 2017 es valorada por nefrología que intenta biopsia renal insatisfactoria pero con hematoma subcutáneo por lo que la paciente rechaza nuevo intento de biopsia. Se añaden bolos de 6-metilprednisolona + 30 mg/día prednisona oral y tacrolimus para niveles 5-8 ng/dl, pero lo suspende a los 2 meses por temblor y cefalea que atribuye al fármaco por reaparición tras su reinicio. Se sustituye entonces por ciclosporina, llegando al 3º mes con MMF 2 g/día, prednisona 5 mg/día y ciclosporina 150 mg/día para niveles 150-200 con mejoría de la proteinuria a respuesta parcial (tabla). Recibe profilaxis para TBC.

Al año de tratamiento, con niveles de ciclosporina en rango, aumenta de nuevo la proteinuria junto a parámetros serológicos de actividad lúpica por lo que se indica de nuevo biopsia que vuelve a rechazar. Se modifica entonces el tratamiento a ciclofosfamida en pauta Eurolupus (suspendiéndose ciclosporina), tras lo que presenta respuesta parcial, aceptando finalmente biopsia renal en septiembre 2018 (figura), que informa de NL III A/C y S, IA 4/24, IC 1/12. Se indica rituximab pauta linfoma + prednisona 30 mg/día (5 mg/día al 3º mes) pero al 4º mes continúa con misma proteinuria y marcadores lúpicos, por lo que se añade belimumab y mofetil micofenolato 2 g/día, mejorando la proteinuria al 75% de la basal

a los 6 meses, cuando se administra nuevo ciclo de rituximab en pauta de linfoma para terapia secuencial con belimumab. Continúa mejoría progresiva de la proteinuria, alcanzando al fin respuesta completa (R <500mg/g) a los 3.5 años del inicio del primer brote (2017) y <200 mg/g de IPC tras añadir condensarán a dosis antiproteinúrica (4-8 mg/día) e iSGLT2.

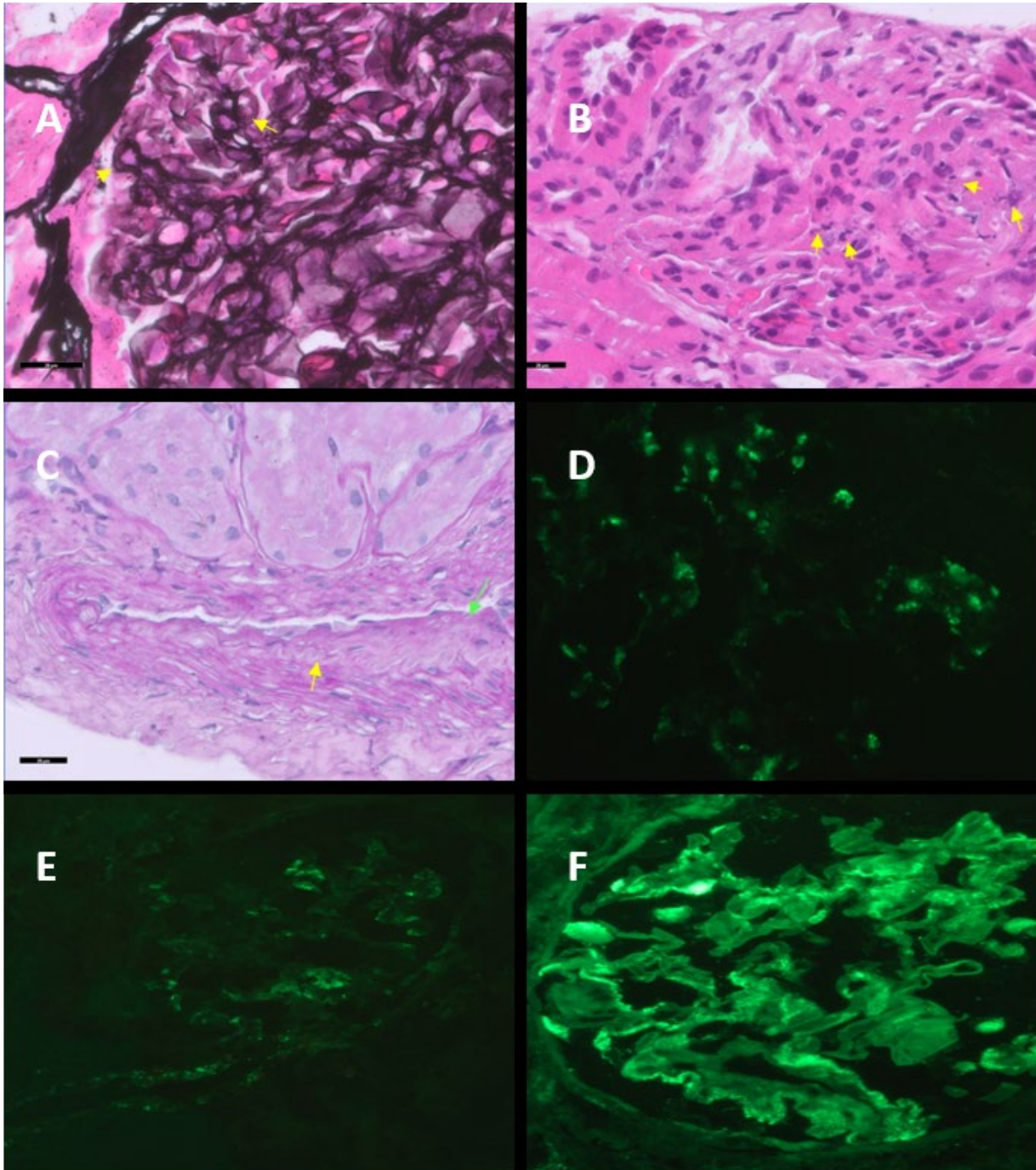
En la actualidad se encuentra en tratamiento con belimumab, ciclosporina (intolerancia gastrointestinal a MMF y ácido micofenólico), prednisona más nefroprotectores, y se mantiene en RC serológica y clínica. La proteinuria oscila entre normalidad (144 mg/g) y levemente positiva (214 mg/g IPC) con leucocituria estéril (Lowenstein negativo) atribuida a proceso ginecológico (VPH), sin infecciones genitourinarias.

Se trata de una paciente con marcadores de actividad lúpica siempre positivos y NL refractaria, que en parte puede ser debida a diagnóstico y tratamiento tardíos, aunque en la biopsia eficaz realizada también tardía apenas se objetivó cronicidad. El cumplimiento de la paciente era dudoso por su comportamiento en consulta de MI, por lo que se optó por fármacos con niveles estrechos (anticalcineurínicos) e intravenosos. La respuesta a CF fue parcial, por lo que se optó, en uso compasivo, por terapia secuencial con rituximab y belimumab en inducción, a la que sí respondió aunque lentamente y se mantiene con anticalcineurínicos y belimumab. Probablemente sea una paciente para biopsia renal antes de plantear la retirada del tratamiento

	BASAL Feb-17	3 m	6 m	12 m Marzo-18	18 m	2 años	3 años	5 años
Creatinina mg/dl	0.54	0.61	0.47	0.47	0.62	0.58	0.69	0.83
FG ml/min/m ²	122	>60	>60	>60	>60	>60	113	90
PRU (mg/g)	4800	1350	2932	4129	2864	1753	920	211
Sedimento	activo	Leucos*	normal	normal	normal	normal	normal	normal
VSG mm/h	70	42	45		47	24	24	23
Albúmina g/dl	3.4	3.2	3	3	3	3.4	3.6	3.9
Hemoglobina g/dl	11.2	11.8	10.6	11.2	12.3	12.4	11.8	12.2
Leucocitos/mcl	5880		9100	4300	7000	5400	4700	5900
Plaquetas/mcl	388000		338000	289000	340000	2667000	254000	238000
Anti-DNA U/l	1055	559	600	>600	>600	496	383	67
C3/C4 mg/dl	72/9	78/12	78/13	73/13	91/17	85/17	77/14	90/17
SLEDAI								
Niveles FK		6.9	76 (CsA)			62	172	132
	MMF	MMF+FK	MMF+CsA	CF	MMF/B/RTX	B/CsA	B/CsA	B/CsA

*bacteriuria. MMF= mofetil micofenolato. FK= tacrolimus. CsA= Ciclosporina. CF= ciclofosfamida. RTX=rituximab. B=Belimumab. Nota: aunque en la tabla no se especifique el tratamiento con prednisona, siempre ha mantenido 5mg/día más aumento a 30mg en dos reagudizaciones y descenso a 5mg en 3meses.

Figura 1.



Biopsia renal: parénquima renal con 27 glomérulos (16 microscopía óptica, 11 inmunofluorescencia [IF]) que muestran proliferación mesangial de predominio endocapilar y engrosamiento irregular de membranas capilares en asa de alambre {A, Plata Metenamina de Jones, 80x, depósitos de IC flechas amarillas}, dos áreas de cariorexis {B: H&E, 60x, flechas amarillas}, engrosamiento focal de cápsula de Bowman con adherencias flóculo-capsulares y esclerosis segmentaria: 22%. Fibrosis intersticial escasa: <5% y miointimal arterial leve: 25% {C, PAS, 60x; elástica interna (flecha amarilla; miointimal engrosada (flecha verde))} junto a escaso infiltrado inflamatorio linfocitario y mínimo daño tubular con vacuolización citoplasmática. IF: positividad granular, difusa y segmentaria en membranas capilares y mesangio para C4 (1+) y cadenas ligeras lambda (1+); sólo mesangial para C1q (2+){D}, C3 (1+){E} e IgM (±); sólo capilar para IgG (2+){F}.

CUANDO LA BITERAPIA NO ES SUFICIENTE

Autores:

Laura Rico Fernández de Santaella ¹, Jamil Sawas Abu-Amin ².

¹ Nefrología Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

² Anatomía Patológica Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Mujer de 33 años natural de Marruecos diagnosticada de lupus eritematoso sistémico en 2015. Recibió tratamiento con corticoides en su país de 2015 a 2017.

Ingresa en 2018 por artritis y serositis, objetivándose anti-DNA positivos 1/640 con descenso del complemento (C3: 69.9 mg/dl y C4: 7.5 mg/dl), proteinuria 3 g/24 horas, microhematuria, VSG 126 mm/h y hemograma y función renal normales, por lo que se realiza biopsia renal con diagnóstico de nefropatía lúpica tipo III (A/C) de novo con 1/13 glomérulo esclerosado y sin alteraciones intersticiales (figura)

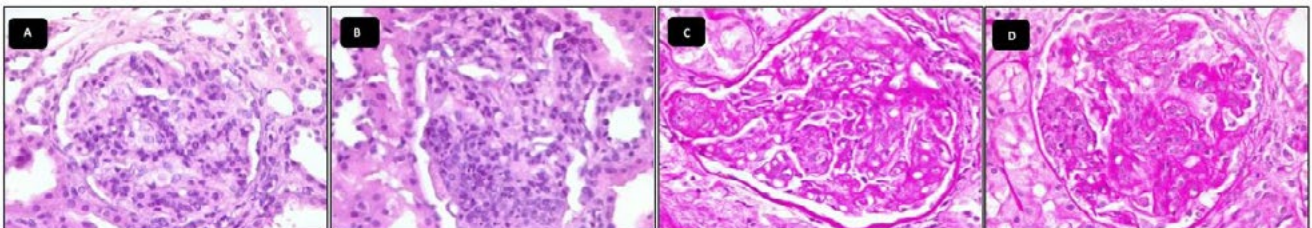
Se inicia tratamiento de inducción con esteroides orales y bolos de ciclofosfamida (500 mg/15 días x 6 bolos, dosis acumulada de 3 g), logrando la remisión completa. Posteriormente, en mayo 2018, se inicia tratamiento de mantenimiento con azatioprina.

Durante una gestación en 2018 presenta repunte de la proteinuria a rango nefrótico y reaparece actividad en el sedimento, por lo que se aumenta la dosis de corticoides orales y se añade gammaglobulinas mensuales. Tras el parto, disminuye la actividad, pero en diciembre de 2019, ante persistencia de proteinuria (1g/24h) con microhematuria (leve) se decide cambiar azatioprina por micofenolato mofetil, que por reacciones cutáneas la paciente

suspende y reinicia azatioprina. Logra remisión completa en febrero de 2020. En agosto 2020 sufre recaída articular y renal con proteinuria 3 g/l e hipoalbuminemia, iniciándose en septiembre 2020 ciclofosfamida 500 mg mensual con intención de tratar hasta febrero 2021 (completando 6 dosis=3g).

En septiembre de 2021 presenta adenopatías, dolor torácico y cefalea. Analíticamente presenta ANA >1/640, anti-DNA 1/160, anticuerpos anticardiolipina negativos. La proteinuria es de 5.9 g/24h, con función renal normal. Se inicia asociación de prednisona oral (se mantiene la dosis previa que tenía de 10 mg/día) + tacrolimus (**no se han medido los niveles en consulta**) + azatioprina en septiembre de 2021, asociando, en diciembre 2021, belimumab 600 mg iv cada 15 días x3 dosis y, posteriormente cada 4 semanas, con buena evolución clínica y analítica: disminución de la proteinuria a 156 mg/24h en noviembre de 2022, complemento normal, sedimento normal, anti-DNA positivos 1/20. El julio de 2022 se reduce a prednisona 7,5 mg/24h.

Tras la revisión en noviembre de 2022 se pierde seguimiento, ya que la paciente deja de acudir a consulta. Se extrae último control analítico en junio de 2023, pero no acude a consulta, por lo que no conocemos sintomatología asociada al lupus en ese momento. No ha vuelto a acudir posteriormente.



Biopsia renal (glomérulo) hallazgos histológicos. (A) glomérulo con aumento de número de células mesangiales (>3 células mesangiales por área mesangial) con aumento de la matriz mesangial. (H&E, x 400). (B) glomérulo con aumento de matriz mesangial dando un aspecto lobulado, se observan en este glomérulos luces capilares periféricas patentes (PAS, x 400). (C) glomérulo con aumento de matriz mesangial que presenta aspecto que acentúa los lóbulos del penacho también, pero las luces capilares se aprecian comprimidas (PAS, x 400).

	BASAL (sept-21)	3 m (dic-21)	6m (marzo-22)	10 m (jul-22)	14 m (nov-22)	21 m (jun-23)
Creatinina mg/dl	1,05	0,9	1,21	1,16	1,11	1,03
FG ml/min/m ²	68	82	57	60	40	69
PRU (mg/g)	2,9 g/24h	4,4 g/24h	1,6 g/24h	0,66 g/24h	0,156 g/24h	1,14 g/24h
Sedimento *	Inactivo	Inactivo	Activo	Inactivo	Inactivo	Inactivo
VSG mm/h	138	100	114	36	48	122
Albúmina g/dl	2,95	3,19	3,64	4,2	4,4	3,99
Hemoglobina g/dl	8,7	8,5	5,8	10,6	7,2	10,1
Leucocitos/mcl	7660	10780	4210	9420	6240	6860
Plaquetas/mcl	345000	473000	498000	302000	321000	288000
Anti-DNA U/l	1/160 → 124	1/80 → 48	1/20 → 6,3	1/20	1/10	1/40
C3/C4 mg/dl	90,8/23,1 (normales)	104/28,2 (normales)	122,8/45,3 (normales)	116,9/35,4 (normal)	116/43 (normal)	116/34 (normal)
SLEDAI	18	18	18	14	0	No acude

* Activo (>5H/C, >5L/C) o inactivo. ** En casos de terapia antiCD-20/anti-BLISS.

NEFROPATÍA LÚPICA EN TRATAMIENTO CON BELIMUMAB

Autores:

Lara Perea Ortega ¹, Remedios Toledo Rojas ¹, Carlos Romero Gómez ², Myriam León Fradejas ³.

¹ Servicio de Nefrología.

² Servicio de Medicina Interna.

³ Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto

Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA),

RICORS2040 (RD21/0005/0012), Málaga, España.

Varón de 24 años, de raza blanca, en seguimiento en medicina interna por LES diagnosticado en junio de 2021 tras cuadro de fiebre, poliartralgias, aftas bucales y eritema facial. No antecedentes personales previos salvo fumador. Inició tratamiento de inducción con micofenolato (MMF) 1000 mg/12h junto con belimumab sc, prednisona oral (40 mg/día) e hidroxicloroquina. Un mes más tarde fue derivado a consulta de nefrología por sospecha de nefritis lúpica con proteinuria con cociente proteína/Cr (CPC) de 3.5 g/g, sedimento activo y función renal normal. En la exploración física presentaba obesidad grado II con IMC de 38 y normotensión. Revisando analíticas previas en mayo de 2021 el paciente ya presentaba CPC de 0.55 g/g y sedimento activo. En analítica solicitada

destacaba anemia leve, creatinina normal, hipoalbuminemia pero perfil lipídico normal (tabla 1). La serología para el virus de la inmunodeficiencia humana y virus hepáticos resultaron negativos así como el perfil hepático. En el estudio inmunológico destacó ANA y anti-DNA positivos con hipocomplementemia. La ecografía mostró unos riñones de tamaño y ecoestructura normal.

Se realizó biopsia renal con diagnóstico histológico de nefritis lúpica proliferativa tipo IV, IA 14 (figura 1). Tras dichos resultados se administró 3 pulsos de 6 metil-prednisolona de 500 mg/día seguido de prednisona oral, 30 mg/día con descenso progresivo, alcanzando los 5 mg/día a las 13 semanas. Además, se decidió sustituir MMF por ciclofosfamida en régimen Eurolupus y continuar con belimumab sc

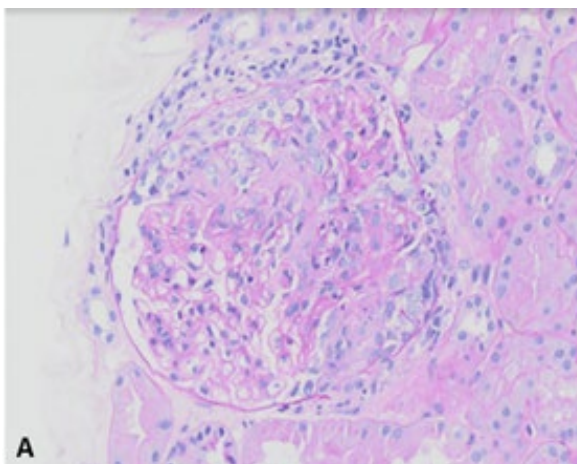
e hidroxycloquina. En las semanas siguientes se observó buena evolución y tolerancia al tratamiento, sin eventos adversos. A los 3 meses se continuó tratamiento de mantenimiento con MMF 1000 mg/12 horas más belimumab e hidroxycloquina. El paciente alcanzó remisión completa a los 6 meses

de iniciar el tratamiento de inducción. Actualmente la proteinuria es <0.5 g/24h. No presencia de clínica extrarrenal. Los anticuerpos anti-DNA siguen estando positivos aunque en menor cuantía (en el diagnóstico de LES llegaron a 1512 UI/ml). Complemento en el límite. Función renal normal.

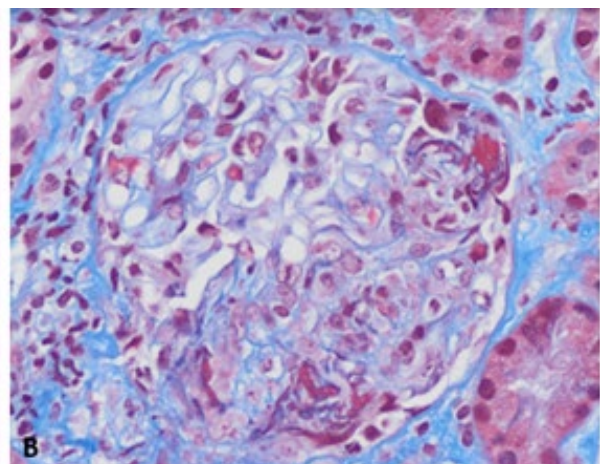
Tabla 1. Evolución analítica. SU: sedimento urinario; H/C: hematíes/campo; L/C: leucocitos/campo

	BASAL	3 m	6 m	12 m	18 m	2 años
Creatinina mg/dl	0.9	0.9	1	1	1,1	0,9
FG CKD-EPI ml/minm ²	>90	>90	>90	>90	>90	>90
CPC mg/g	3570	649	357	331	264	256
SU	13 H/C	5 H/C; 40 L/C	Inactivo	7.2 H/C	inactivo	inactivo
VSG mm/h	50					
Albúmina (g/dl)	2.3	3.2	4	3.5	4,1	3,6
Hemoglobina g/dl	11.3	15.1	15.6	16.2	16,7	15,4
Leucocitos/mcl	10840	8500	7730	7500	7900	7500
Plaquetas/mcl	342000	278000	257000	219000	274000	214000
Anti-DNA (EIA, UI/ml)	379	82	86	112	160	98
C3/C4 mg/dl	10/12	106/11	109/10	90/10	93/8,2	90/9,5
SLEDAI	16	12	4	8	4	3

A. Microscopía óptica. HE x20.
Glomérulo que muestra semiluna celular.



B. Tinción de Masson.
Glomérulo que muestra necrosis del ovillo.



Biopsia renal. 29 glomérulos donde se hallaba proliferación celular difusa con oclusión de luces capilares y presencia de polimorfonucleares. Frecuentes focos de necrosis, con imágenes de cariorrexis. 11 glomérulos presentaban semilunas celulares. Mínimos focos de infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear. IF: intensa positividad IgG (3+), IgA (+), IgM (+), C3 (3+), Kappa (+), Lambda (+), C1q (2+). Positividad Fibrinógeno en semilunas. En el estudio de microscopía electrónica se estudió un glomérulo en el que destacó la existencia de frecuentes depósitos electrodensos de pequeño tamaño localizados a nivel subendotelial preferentemente así como en mesangio además de oclusión de algunas luces capilares por la presencia de células inflamatorias.

LUPUS Y NEFRITIS LÚPICA JUVENIL. ACTIVIDAD RECURRENTE

Autores:

M^a Victoria Romero Rodríguez ¹, G. Olalla-La Torre Peregrin ¹, M^a Dolores Manjón ¹,
Fco J. Borrego Utiel ², Adela Sabio González ³, A. Colodro Ruiz ¹.

¹ Unidad EAIS-Servicio de M. Interna

Hospital Universitario de Jaén.

² Servicio de Nefrología

³ Servicio de Anatomía Patológica

Mujer de 12 años diagnosticada de LES en marzo-2011. Con 17 años, enero-2016, presentó brote lúpico: artritis, alopecia, rash y pleuropericarditis, además de afectación renal (proteinuria subnefrótica, microhematuria y función renal conservada), hipo-complementemia y anti-DNAn+. Se realizó biopsia renal resultando nefritis lúpica IV-G (A), IA 12, IC 1 (figura). Se inició tratamiento con bolos de 500 mg/día de metilprednisolona x 3 días y de ciclofosfamida (CF), 750 mg/m² mensual x 6 meses (pauta NIH).

A los 6m la proteinuria persistía en cuantía similar, por lo que se inició tacrolimus 1,5mg/d y continuó con hidroxycloquina 200mg/d y prednisona 10mg/d, reduciéndose significativamente la proteinuria. Sin embargo, se suspendió tacrolimus tras 5 meses por temblor, cambiándolo por micofenolato de mofetilo (MMF) 1000mg/12h. Tres meses después (abril-17) se constató elevación de la proteinuria y ligero descenso del complemento, añadiéndose tratamiento con rituximab (RTX) 850mg/15 días (julio-17). En agosto-17 había mejorado la proteinuria, pero, se cambió MMF por ácido micofenólico (AMF) 360mg/12h por síntomas gastrointestinales.

Entre octubre y noviembre-17 se redujo la dosis de AMF a 180 mg/d por molestias digestivas y se programaron 4 bolos de 250 mg de metilprednisolona, cada 2 semanas, por haber reducido la dosis de AMF y por observar un nuevo incremento de la proteinuria (1514 mg/d) así como anti-DNAn positivo aún con complemento normal (estos datos no están reflejados en la tabla). A final de noviembre-17 ingresó en un hospital de otra ciudad por leucopenia y estomatitis herpética que se atribuyó al AMF por lo que se sustituyó por azatioprina (AZA) 50 mg/d. En diciembre-17 quedó asintomática, persistía moderada proteinuria y continuó con el mismo tratamiento (prednisona, AZA, Hidroxycloquina).

La paciente se mantuvo asintomática entre 2018-2020 con descenso progresivo de la proteinuria que se normalizó en dic-2019 (no reflejado en la tabla; proteinuria 24h 141 mg/d y normalización del complemento, aunque con persistencia de anti-DNAn

a títulos variables). El tratamiento en este tiempo fue prednisona 2,5-5mg/d, hidroxycloquina 200mg/d y AZA 50 mg/d.

En el verano de 2021 comenzó con astenia leve y artralgias, actividad inmunológica (anti-DNAn 195, C3 59, Cr 4,2) pero función renal y proteinuria normales (FG > 90 ml/min y PRU 141 mg/d). Se aumentó ligeramente la dosis de esteroides (7,5-10 mg/d), sin mejoría, y en dic-21 comenzó con poliartritis, rash malar y erupción puntiforme plantar, mayor actividad inmunológica (anti-DNAn 382, C3 56, C4 4,6), función renal normal, pero, con sedimento activo y PRU 552 mg/día. Se administraron entonces 3 bolos de 250 mg de metilprednisolona y se inició belimumab IV continuando con corticoides en pauta descendente, AZA (100 mg/d) e hidroxycloquina 200 mg/d. La evolución fue hacia la mejoría clínica y normalización del anti-DNAn y complemento.

En abril-22 la proteinuria ascendió a 900 mg/d con sedimento normal, y en junio-22 presentó reactivación inmunológica (anti-DNAn 295, C3 60, C4 8,4) y ascendió la proteinuria a 1092 mg/d. Se administró un nuevo ciclo de RTX en julio-22 (850 mg repetidos a los 14 días) y se cambió belimumab IV a SC. En enero-23 estaba clínicamente asintomática y con mejoría de los parámetros inmunológicos, aunque por persistir la proteinuria (ver tabla) se administró en febrero-23 otra dosis de RTX 1g, logrando reducirla hasta casi la normalidad.

Durante la mayor parte del tiempo la dosis de AZA ha sido 50 mg/d, debido a la tendencia recurrente a sufrir leucopenia y repetidos episodios de herpes labial.

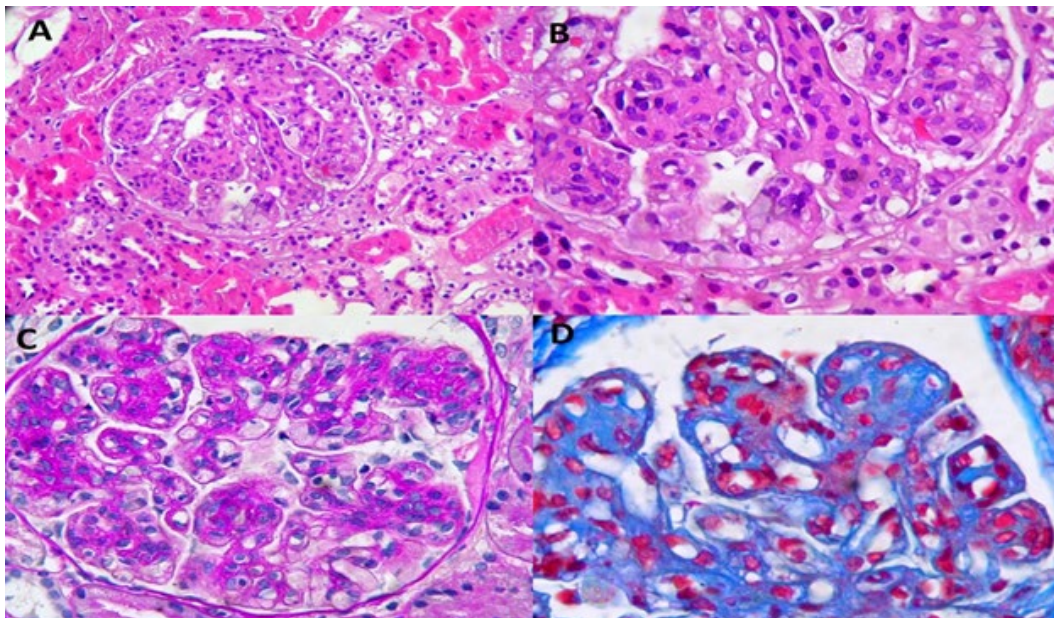
No se planteó rebiopsiar a la paciente pues su situación no cambió en ningún momento. En toda su evolución el grado de proteinuria osciló según la actividad de la enfermedad y no se consideró que llegara a estar en remisión completa ni que fuese resistente a los inmunosupresores empleados, que no pudieron ser administrados de forma óptima (MMF y AMF se redujo la dosis por intolerancia y se suspendieron después, también tuvo que suspenderse el tacrolimus y la AZA no pudo elevarse a dosis adecuadas).

Actualmente, en diciembre-23 está mejor, sin síntomas extrarrenales y con casi normalización de la proteinuria, con descenso de anti-DNA y normocomplementemia. Continúa en tratamiento con AZA 50mg/d, HCQ 200 mg/d, PRD 5 mg/d y se ha

suspendido belimumab SC por molestias en la zona de punción. Actualmente se ha planificado nueva dosis de RTX de 1 g por encontrar recuperación de la población linfocitaria CD19+ como medio de facilitar la remisión completa de la proteinuria y evitar futuras recaídas

	BASAL (enero-16)	6m (agost-16)	12m (ene-17)	15m (abril-17)	18m (agost-17)	2 años (dic-17)	3 años (dic-18)	7 años (ene-23)	8 años (dic-23)
Creatinina sérica (mg/dl)	0.5	0.78	0.72	0.77	0.71	0.63	0.77	0.67	0.96
FG (ml/min)	142	112	123	113	124	129	113	123	118
PRU (mg/d)	1896	1932	998	1692	796	904	752	605 (mg/g)	209 (mg/g)
Sedimento	activo	--	inactivo	inactivo	--	inactivo	inactivo	inactivo	inactivo
VSG/PCR	55/--	--/1.2	21/2.9	--	--/3,5	23/1,3	--	--	--
Albúmina (g/dl)	--	3,5	--	--	4,2	4,1	--	--	--
Hemoglobina (g/dl)	11.5	13,7	15	14,2	15	13,1	14,3	13,3	13.2
Leucocitos	3970	4930	5920	4980	5440	4740	6790	4980	5.170
CD19+*	--	--	--	--	--	0,2%	1,3%	4,4%	8.1%
Plaquetas	231000	275000	266000	314000	345000	324000	333000	344000	355.000
AntiDNA**	+	+	+	+	--	68	37	26	19
C3/C4***	62,1/7,7/6.4	91/12	94/10	90/8.9	91/8,8	93/10.7	107/15	121/16	125/18
SLEDAI	20	6	6	8	6	6	12	6	0

*Linfocitos CD19+ VN: 17-41% **antiDNA: VN 0-15. ***VN C3: 90-180 mg/dL, C4: 10-40 mg/dL



Biopsia renal. El material incluido en parafina contiene hasta 31 glomérulos en las distintas secciones, sin imágenes de esclerosis completa. A nivel glomerular, se observan cambios proliferativos endocapilares que afectan a más de la mitad del penacho glomerular (a menudo el penacho completo) en el 74% de los glomérulos, con lobulación de los mismos y con ocasionales imágenes de necrosis fibrinoide y leucocitoclasia, así como proliferación extracapilar en 5 glomérulos (dos de ellos con formación de semilunas celulares). Discreto infiltrado inflamatorio mixto intersticial parcheado, en ausencia de fibrosis y atrofia tubular. El compartimento vascular no muestra alteraciones relevantes (A: HE 10x, B: HE 40x, C: PAS-diacetata 40x, D: Tricrómico de Masson 60x). IF (no mostrada) detectó depósitos granulares mesangiales de IgA, IgG, IgM, C3 y C1q (patrón "full house"). Índice de Actividad (12/24): Hiper celularidad endocapilar: 3, Neutrófilos/cariorexis: 2, Necrosis fibrinoide: 2 (x2), Semilunas celulares o fibrocelulares: 1 (x2), Inflamación intersticial: 1. Índice de Cronicidad (1/12): Semilunas fibrosas: 1.

RECAÍDA DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTE BAJO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON AZATIOPRINA

Autores:

Remedios Toledo Rojas ¹, Miryam León Fradejas ², Lara Perea ¹, Pilar Hidalgo ¹, Iván Pérez de Pedro ³.

¹ Nefrología Hospital Universitario Regional de Málaga

² Anatomía Patológica Hospital Universitario Regional de Málaga

³ Medicina Interna Hospital Universitario Regional de Málaga

Mujer de 27 años, diagnosticada de LES en 2007 en Bielorrusia y tratada entonces por clínica extrarrenal con esteroides, azatioprina e hidroxicloroquina. En 2018, tras suspender la medicación, comenzó con proteinuria y edematización, por lo que se realizó biopsia renal (no hay información) tras la que se cree recibió tratamiento con ciclofosfamida en su país de origen. Se traslada a España en octubre de 2021 estando bajo tratamiento con esteroides y azatioprina a dosis bajas.

Cuando retoma seguimiento en nuestro centro presentaba proteinuria de 1 gr/gr con sedimento activo. La función renal estaba preservada. Los anticuerpos anti-DNA eran negativos y el componente del complemento C3 estaba descendido.

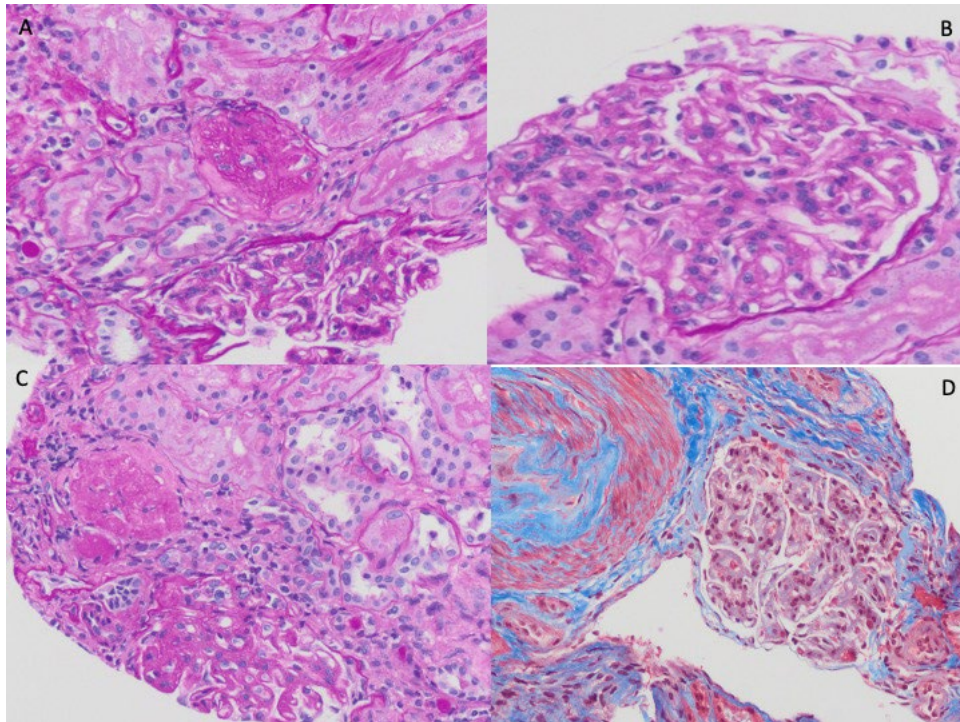
Nuestra paciente refería presentar proteinuria previamente, sin embargo se desconocía la cuantía de esa proteinuria previa, así como la gravedad y

el daño histológico observado en la biopsia previa durante el brote inicial. En este contexto, ante la duda sobre el predominio de lesiones activas o crónicas en paciente con proteinuria mantenida consideramos necesaria la realización de la rebiopsia que nos ayudara en la toma de decisiones sobre la actitud terapéutica

Se diagnosticada de nefritis lúpica tipo IV/difusa, IA 3, IC 4 (Figura 1), tras lo que se inicia pulsoterapia inicial con metilprednisolona 250 mg/día durante tres días consecutivos seguida de esteroides orales 32 mg/día de metilprednisolona por no tolerar prednisona, alcanzando 8 mg/día a los 3 meses. Además, mofetil micofenolato 1000 mg/12h y belimumab 200 mg sc/semanal. La evolución fue satisfactoria hacia la respuesta renal completa aunque el C3 permanece descendido.

Evolución analítica	BASAL	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Creatinina mg/dl	0.58	0.69	0.7	0.5	0.7
FG ml/min/m ²	>90	>90	>90	>90	>90
PRU (mg/g)	1.1	0.778	0.590	0.353	0.288
Sedimento *	activo	activo	inactivo	inactivo	inactivo
Albúmina g/dl	3.2	3.7	3.6	3.8	3.9
Hemoglobina g/dl	13.6	12.5	11.9	11.2	11.9
Leucocitos/mcl	7.300	8.400	8.500	4.500	5.400
Plaquetas/mcl	427.000	378.000	366.000	317.000	365.000
Anti-DNA U/l	Negativo	negativo	negativo	negativo	negativo
C3/C4 mg/dl	71/14	63/12	55/10	65/15	58/16

Figura 1



Biopsia renal. : 19 glomerulos, cinco globalmente esclerosados (A PAS) y de los restantes nueve muestran lesiones de expansión mesangial con proliferación celular junto con engrosamiento de las paredes capilares (BC PAS) y presencia de depósitos hialinos focales. Las paredes capilares muestran dobles contornos focales (BC) y asiladas oquedades en cortes tangenciales en aislados glomerulos en la Plata Metenamina (imágenes no mostradas). Arterias con moderado engrosamiento fibroelástico intimal y arteriolas sin alteraciones significativas (D Tricrómico). Intersticio con mínimo foco de infiltrado inflamatorio mononuclear y pequeños focos de fibrosis intersticial y atrofia tubular <10% (D). IF: Positividad mesangial y parietal granular de IgG (2+), IgA (2+), IgM (3+), C3 (3+), Kappa (2+), Lambda (2+) y C1q (2+). Negatividad de Fibrinógeno.

NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA EN TRATAMIENTO SECUENCIAL CON RITUXIMAB-BELIMUMAB

Autores:

Alba Temprado Collado ¹, Manuel López Mendoza ¹, Rocio Cabrera Pérez ³.

¹ Servicio de Nefrología Hospital Universitario Virgen del Rocío

² Servicio de Anatomía Hospital Universitario Virgen del Rocío

Mujer de 34 años. LES que debuta con síndrome nefrótico sintomático, trombocitopenia autoinmune, artritis y lesiones cutáneas. En la analítica destaca (Tabla 1) leucopenia leve, trombocitopenia grave, ANA y anti-Ro positivo; anti-DNA negativo, C3 y C4 normales. Hipoalbuminemia importante. Anticoagulante lúpico

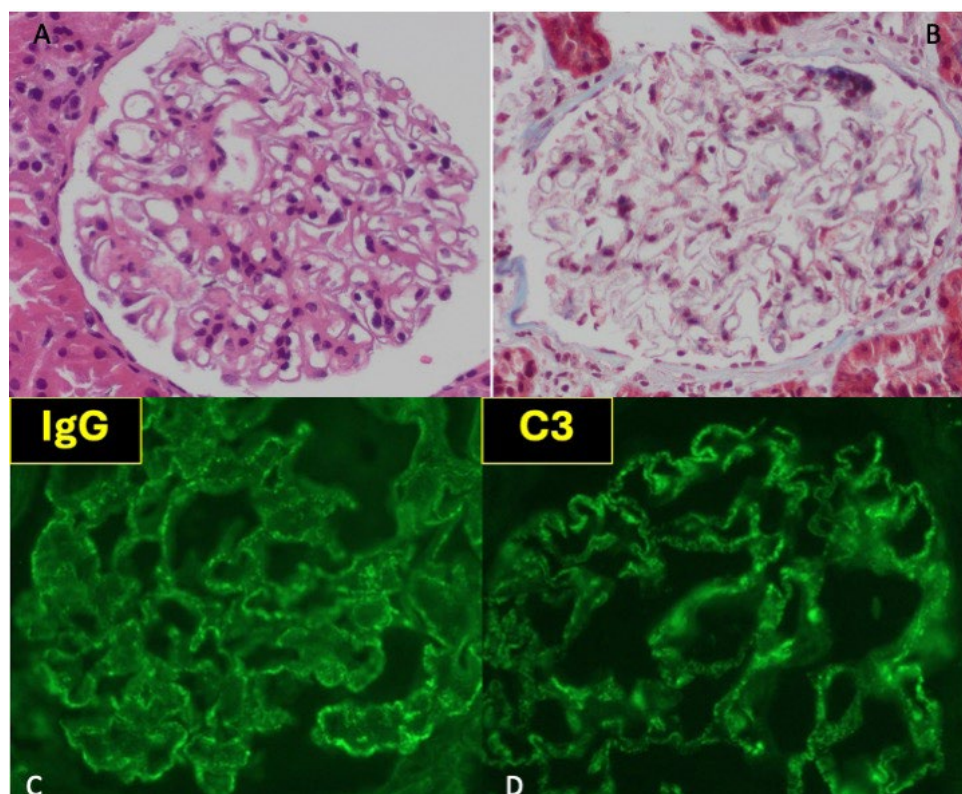
negativo. Se realiza biopsia renal en mayo de 2021 con datos de NL membranosa, IA 1, IC 3 (Figura 1). Se inicia tratamiento de inducción con bolos de 250 mg metilprednisolona (x3) seguido de prednisona en dosis de 60 mg/día, con descenso posterior hasta mantener 5 mg al día a partir del noveno mes,

ciclofosfamida en pauta Eurolupus y cuatro pulsos de inmunoglobulinas intravenosas para tratamiento de trombocitopenia autoinmune. A los 3 meses continuó con tratamiento de mantenimiento con MMF 1 gr cada 12 horas que mantiene en la actualidad, así como prednisona de 5 mg que aumenta a demanda por dolores articulares.

Evoluciona con persistencia del síndrome nefrótico y clínica extrarrenal, por lo que se administró tratamiento secuencial con rituximab 1 g/15 días y belimumab en noviembre 2021. Tras esto, se produce una mejoría del control clínico. Actualmente con respuesta completa y sin datos de actividad serológica (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución analítica.

	BASAL	3 m	6 m	12 m	18 m	2 años
Creatinina mg/dl	0,76	0,72	0,77	0,72	0,69	0,72
FG ml/min/m ²	103	110	100	109	112	108
PRU g/g	7	2,9	0,703	0,88	0,83	0,29
Sedimento*	Activo	Activo	Activo	Activo	Negativo	Activo
VSG mm/h	137	79	56	41	22	12
Albúmina g/dl	1.99	2.88	3.02	2.79	4.1	4.3
Hemoglobina g/dl	11.5	12.4	12.1	13	11.9	12.6
Leucocitos/mcl	4100	7050	6250	7830	6600	5500
Plaquetas/mcl	7.000	166.000	121.000	107.000	134.000	163.000
Anti-DNA (U/l)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
C3/C4 mg/dl	106/11.6	126/19.3	123/16.5	139/21.2	126/17	117/20.2
SLEDAI	31	20	21	20	20	20



Biopsia renal.

33 glomerulos en total, 2 esclerosados globalmente. La mayoría presentan engrosamiento capilar, con proliferación celular mesangial muy escasa y engrosamiento de paredes capilares (HE,A) que corresponden a depósitos subepiteliales (tricrómico, B). Presencia de infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario de carácter leve. IFTAR del 15%. Vasos: Ausencia de lesiones relevantes. IF: Depósito intenso granular en capilares glomerulares de IgG y C3 (2+/3+) (CD), así como Kappa (2+/3+) y Lambda (2+/3+). IgA y C1q (1+/3+) de menor intensidad y similar localización.

USO DE BELIMUMAB EN PACIENTE CON EXPRESIÓN CLÍNICA EXTRARRENAL SEVERA AL DEBUT EN PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA

Autores:

Alba Temprado Collado ¹, Manuel López Mendoza ¹, Rocio Cabrera Pérez ².

¹ Servicio de Nefrología Hospital Universitario Virgen del Rocío

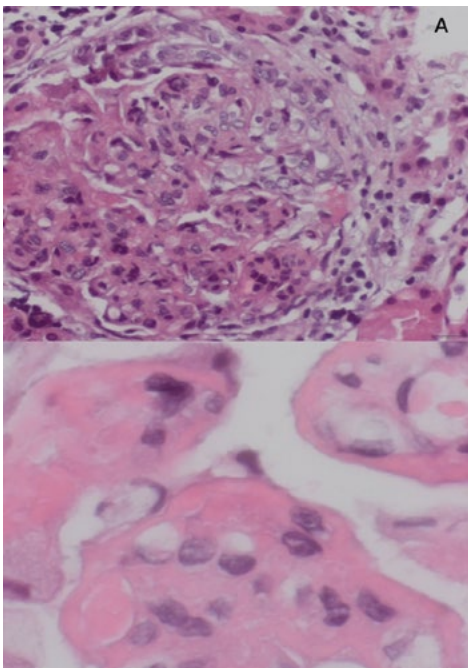
² Servicio de Anatomía Hospital Universitario Virgen del Rocío

Mujer de 26 años que consulta en diciembre de 2022 por fiebre de duración intermedia, déficit visual, artralgias y eritema malar. En la analítica destaca proteinuria subnefrótica, sedimento activo e insuficiencia renal (Tabla 1). Estudio de autoinmunidad: ANA positivo 1/320 patrón moteado fino con Anti-DNA-ds, antihistonas y antinucleosoma positivos. ENAs positivos, Anti RNP-U1, anti Sm, AntiRo-52, antiRo-60, anti-La positivos. Anticoagulante lúpico, anti cardiolipina y anti beta 2 glicoproteínas negativos. Se realiza biopsia renal con el diagnóstico de NL proliferativa clase IV, IA 12. IC 4 (Figura 1).

Recibe como tratamiento de inducción, bolos de 500 mg de metilprednisolona/24h (x3), seguido de prednisona en dosis de 40 mg/día con reducción

progresiva hasta llegar a 5 mg al día antes del 3er mes, hidroxiquina 200 mg/día y ciclofosfamida pauta ELNT. La evolución de la clínica extrarrenal no fue adecuada con persistencia de fiebre que motivó varios ingresos, así como la presencia del déficit visual con sospecha inicial de neurolupus. Finalmente se evidenciaron datos de vasculitis retiniana en el fondo de ojo. Lo anterior motivó la asociación de belimumab 500 mg iv mensuales desde el tercer mes del inicio de la clínica. Se continúa como terapia de mantenimiento al 3er mes con mofetil micofenolato 500 mg/12h, además de continuar con prednisona, hidroxiquina y belimumab.

La evolución final fue de mejoría serológica y clínica y remisión parcial de la afectación renal, alcanzando proteinuria de 0,7 g/día al año.



	BASAL	3 m	6 m	12 m
Creatinina mg/dl	1,57	1,52	1,29	1,19
FG ml/min/m ²	45	47	57	63
PRU g/g	3,2	1,95	1,05	0,783
Sedimento*	Activo	Activo	Activo	Activo
VSG mm/h	68	8	15	8
Albúmina g/dl	2,2	3,3	4,4	4,5
Hemoglobina g/dl	10	11,9	11,1	11,7
Leucocitos/mcl	3600	6930	2.520	3.230
Plaquetas/mcl	220.000	316.000	296.000	332.000
Anti-DNA	Positivos	Negativo	Negativo	Negativo
C3/C4 mg/dl	40/4,2	126/19,3	123/16,5	139/21,2
SLEDAI	36	20	21	20

Biopsia renal. (22 glomerulos, 6 esclerosados globalmente). Hiper celularidad endocapilar con semiluna fibroepitelial (A, HE) y 2 epiteliales, necrosis y depósitos hialinos con asas de alambre y trombos hialinos/pseudotrombos (B, HE). Además, infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario de carácter leve, IFTA 20%, daño tubular difuso. Ausencia de lesiones relevantes vasculares. IF: depósito difuso mesangial y periférico de IgG (3+/3+) y C1q (3+/3+), C3 (2+/3+), Kappa (2+/3+) y Lambda (2+/3+); IgA (1+/3+) e IgM (1+/3+)

RECIDIVA DE NEFRITIS LÚPICA EN PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Autores:

Callejas Rubio JL¹, Cruz M², Mañero C³, García Ceberino P¹, Mercedes Caba Molina⁴
Ríos Fernández R¹, García Morales M¹, de la Hera J¹, Ortego Centeno N⁵.

¹ Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio. IBS de Granada

² Unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

⁴ Anatomía Patológica Hospital Clínico San Cecilio PTS de Granada

⁵ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Mujer de 24 años de edad, diagnosticada de LES con 18 años, presentando como criterios clasificatorios artritis, neurolupus en forma de corea y nefritis lúpica tipo IV-S (año 2018), con ANA, anti-DNA e hipocomplementemia C3 y C4. Para la nefritis lúpica se indicó tratamiento de inducción con pulsos de 6-metilprednisolona, prednisona en dosis decrecientes, 6 pulsos quincenales de 500 mg de ciclofosfamida e IECA como anti-proteinúrico, consiguiendo remisión renal completa. Se realizó mantenimiento de la remisión con micofenolato de mofetilo (MMF). Durante el seguimiento mantuvo remisión renal completa con función renal normal, sedimento inactivo y proteinuria <0,5g/día, presentando brotes de afectación articular y cutánea, con anti-DNA positivo y consumo de complemento, por lo que se añadió belimumab al tratamiento, con control de los síntomas. Presentaba además anticuerpos antifosfolípido positivos con triple positividad, sin eventos vasculares por lo que tomaba 100 mg/día de ácido acetil salicílico (AAS).

En una revisión en consulta, en 2021, cuatro años después del primer episodio de nefritis lúpica, la paciente refiere deseo de gestación. En ese momento seguía tratamiento con prednisona 2,5 mg/día, MMF 1g/día, belimumab 200 mg/semanal subcutáneo, losartán 25 mg/d y ácido acetil salicílico 100 mg/día. Analíticamente la función renal era normal, el sedimento inactivo, la proteinuria de 0,2 g/día, los anti-DNA positivos a títulos bajos, el complemento normal y los antifosfolípidos persistentemente elevados.

En esta situación clínica se plantean varias cuestiones:

- ¿Hay contraindicación para el embarazo por la actividad del lupus y de su nefritis lúpica? La respuesta es no.
- ¿Hay contraindicación para el embarazo con el tratamiento que tomaba la paciente?. La respuesta es sí.

Suspendimos el tratamiento con MMF, belimumab y losartán y se indicó tratamiento con azatioprina a dosis ajustadas a niveles de tiopurina metiltransferasa,

recomendado mantuviese anticoncepción hasta valorar respuesta. A los 3 meses la paciente seguía sin datos de actividad clínica, persistiendo los mismos hallazgos analíticos. Se recomendó mantener medidas anticonceptivas y revisión en 3 meses.

Acude a revisión refiriendo test de gestación positivo con fecha de la última regla 6 semanas antes. En analítica se objetiva sedimento activo y proteinuria de 1,4 g/día que aumenta en una nueva determinación a 2,8 g/día. Coincide con marcada elevación de los títulos de anti-DNA y descenso significativos de C3 y C4.

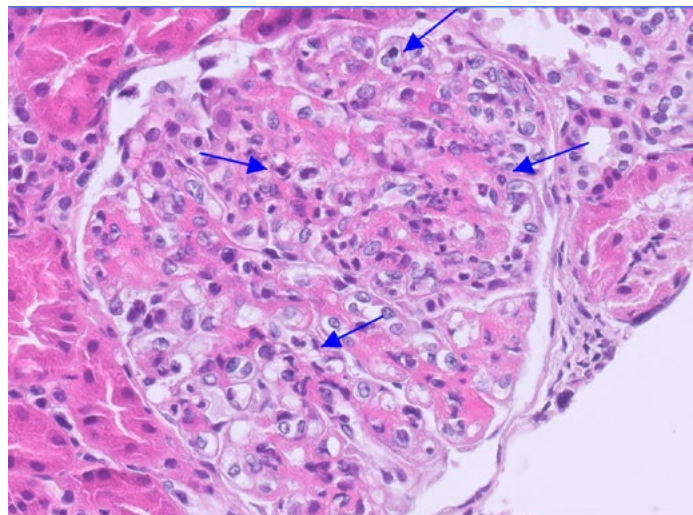
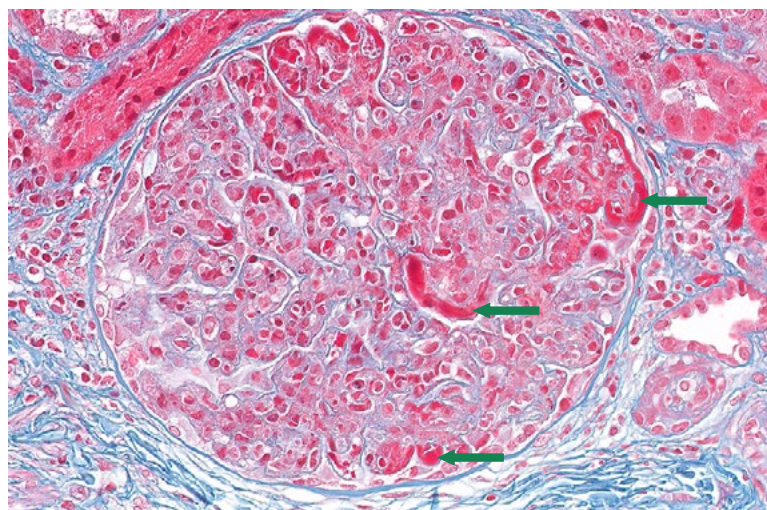
Con el diagnóstico de brote de nefritis lúpica se administraron 3 pulsos de 125 mg/d de 6-metilprednisolona, se subió la dosis de prednisona a 0,5 mg/kg/día con pauta descendente y se añadió tacrolimus a dosis de 3 mg/día, con el objetivo de mantener unos niveles séricos entre 5-8 ng/mL. Se cambió la dosis de 100 mg/día de AAS a 150 mg/ por la noche y se añadió enoxaparina 40mg/d subcutáneo.

La evolución posterior fue muy favorable de tal forma que en la revisión en la semana 28 seguía sin datos de actividad clínica del LES, en remisión completa de su nefritis lúpica, con sedimento inactivo, proteinuria de 0,2g/día, y sin actividad inmunológica con anti-DNA negativos, complemento normal y niveles adecuados de tacrolimus.

En la semana 29 acude a Urgencias por cefalea detectándose cifras elevadas de tensión arterial (150/100 mmHg) y reaparición de proteinuria 1,2 g/día, sin datos de actividad clínica ni inmunológica del LES y sedimento inactivo. El estudio de marcadores angiogénicos de preeclampsia fue de alto riesgo con un cociente SFLT1/PLGF de 244,4 (normalidad < 33,9). Se ingresó en Obstetricia y se añadió tratamiento antihipertensivo. Durante su ingreso en la sala de Obstetricia, se objetiva empeoramiento del Doppler fetal, CIR III, por lo que se indica terminación de la gestación mediante cesárea electiva. Tras alta se mantiene el tratamiento con azatioprina, tacrolimus y prednisona, en remisión completa de su nefritis y de la preeclampsia.

Tabla 1. Evolución analítica y terapéutica. PRU: proteínas en orina.

	3 meses antes de embarazo	Embarazo	1er mes embarazo	3er mes embarazo	6º mes embarazo	29 sem embarazo	4 sem posparto
Creatinina mg/dl	0,8	0,7	0,8	0,9	0,7	0,6	0,7
PRU mg/g	0.2	2.8	1,3	1,1	0,1	1.2	0.4
Sedimento	INACT	ACT	ACT	INACT	INACT	INACT	INACT
VSG mm/h	25	30	25	29	45	50	30
Albúmina g/dl	4,2	3,8	3,2	3,6	3,9	2.8	3.4
Leucocitos/mcl	4300	3900	3380	4200	3300	5800	4800
Anti-CD 20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Belimumab	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Plaquetas/mcl	172	185	140	155	160	148	160
Anti-DNA U/I (VN <30)	75	180	160	60	20	10	10
C3/C4 mg/dl	85/12	65/8	69/9	70/10	90/14	95/12	85/14
SLEDAI	2	20	20	2	0	0	0

Figura 1. Hipercelularidad endocapilar. HE x 40**Figura 2.** Depósitos subendoteliales/asas de alambre. Tricrómico de Masson x 40

NEFRITIS LÚPICA CON TRIPLE TERAPIA Y DESEO GESTACIONAL

Autores:

Edgardo Arturo Chacón Wainwright ¹, Sandra Masegosa Casanova ², Hugo Freddy Guzmán Ames ¹, Lucía González López ³, Ana María Velasco Romero ⁴, Rebeca García Agudo ¹.

¹ Servicio de Nefrología, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan

² Servicio de Reumatología, Hospital General, Tomelloso

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario, Ciudad Real

⁴ Servicio de Análisis Clínicos, Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan

Mujer de 29 años, derivada a la Consulta de Enfermedades Glomerulares para seguimiento de nefritis lúpica clase IV (actividad 16/24, cronicidad 0/12), en remisión completa tras debut a los 18 años, habiendo sido tratada con esteroides y ciclofosfamida en la inducción y micofenolato en el mantenimiento. Es alérgica a metotrexato y no tolera más de 1,5 g/24 h de micofenolato por hepatotoxicidad. En los análisis presenta: Hb 12,7 g/dl, **3.300 leucocitos/mm³**, 207.000 plaquetas/mm³, **VSG 47 mm/h**, creatinina 0,6 mg/dl, úrico 4,7 mg/dl, Ca 9,2 mg/dl, PCR 0,5 mg/dl, **C3 43 mg/dl, C4 6 mg/dl, ANA >1/1280 con patrón moteado, antiADN 107 UI/ml**, no microalbuminuria. Ante la persistencia de artralgias, Reumatología asocia rituximab, sin control completo de la sintomatología ni mejoría de los parámetros de autoinmunidad.

Al año de tratamiento aparece proteinuria de hasta 2,1 g/24 h y se decide iniciar triple terapia con esteroides, micofenolato y tacrolimus. La respuesta es notable a las dos semanas de tratamiento, con remisión clínica y mejoría analítica, pero la presencia de temblor hace necesario cambiar la presentación de Advagraf^a a Envarsus^a. La proteinuria se negativiza a las 6 semanas de tratamiento y los parámetros de autoinmunidad se normalizan a los 9 meses.

A los 19 meses de tratamiento, la paciente telefona a la consulta por gestación de 5 semanas no programada, por lo que se suspende micofenolato. Una semana después sufre aborto espontáneo y se reinicia micofenolato. A los 24 meses de tratamiento se comienza descenso de micofenolato de cara a deseo gestacional y se suspende un año después.

Se consensúa con la paciente esperar 6-12 meses para ver evolución, realizar biopsia renal y planificar embarazo. La biopsia renal incluye 22 glomérulos, con esclerosis global de uno de ellos. Los 21 glomérulos viables muestran engrosamiento global y difuso de la membrana basal con presencia de *spikes* con plata-metenamina y solo en aislados glomérulos se observa expansión mesangial. El intersticio no muestra alteraciones. Mediante inmunofluorescencia directa se observan depósitos parietales granulares subepiteliales con todas las inmunoglobulinas y complemento, aunque con variable intensidad (IgG, C3, IgA, IgM, C1q, kappa y lambda). No se identifican depósitos subendoteliales; Rojo Congo negativo, antiPLA2R negativo, C4d positivo, IgG4 negativo. El diagnóstico es compatible con una nefritis lúpica clase V (membranosa), con un índice de actividad de 0/24 y cronicidad de 0/12.

Ante la ausencia de actividad histológica, se acuerda con Reumatología suspender tacrolimus. A los 6 meses, la paciente se queda embarazada, y a las 8 semanas de gestación presenta un nuevo brote lúpico, con cansancio, fiebre, anemia y proteinuria (ver análisis en la tabla). Se inicia tratamiento con esteroides, azatioprina, tacrolimus e Ig inespecífica, con respuesta renal a las 4 semanas (12 semanas de gestación). A las 13 semanas de gestación, la paciente presenta hipertransaminasemia secundaria a azatioprina, que persiste a pesar de reducir la dosis de la misma, precisando su suspensión. Ante la persistencia de anemia y clínica extrarrenal, a las 15 semanas de gestación se decide asociar belimumab.

	BASAL	3m	6m	12m	18m	2años	3años	5años
Creat	0,6	0,5	0,6	0,8	0,6	0,8	0,6	0,5
FG	100	100	100	100	100	100	100	100
PRU	2,1	0,3	0,04	0,04	0,03	0,03	0,07	1,7
Sedimento *	A	A	I	I	I	I	I	A
VSG	43	31	23	18	21	17	16	58
Albúmina	2,7	3,5	3,6	3,5	3,7	3,6	3,8	2,5
Hemograma	11,6	12,6	13	11,7	13,3	13	14,2	9,2
Leucocitos	3.300	4.300	4.100	4.100	4.300	3.800	4.700	3.500
Plaquetas	181.000	197.000	186.000	191.000	185.000	183.000	158.000	161.000
AntiDNA	> 240	58	38	27	25	27	55	285
C3/C4	33/6	63/10	80/10	65/10	72/10	75/11	62/6	33/2
SLEDAI	16	4	2	2	2	2	2	13
Niveles de ACN**	0	6,2	6,3	6,5	6,3	6,3	0	0

* Activo (>5H/C, >5L/C) o inactivo. ** En los casos de Triple Terapia.

Figura 1. Engrosamiento de las membranas basales (hematoxilina eosina).

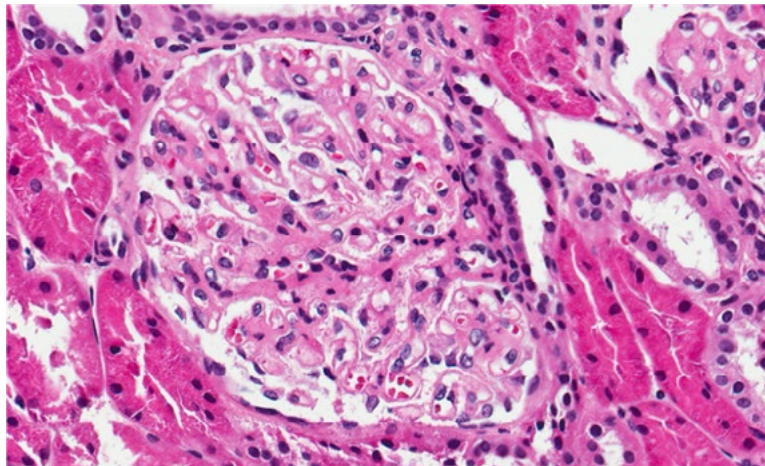
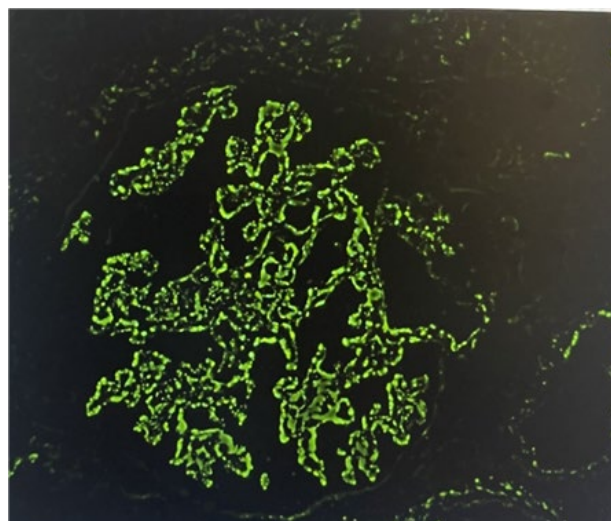


Figura 2. Tinción granular parietal de IgG (inmunofluorescencia).



ESTE NÚMERO DE CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD
HA CONTADO CON LA COLABORACIÓN DE:

