

Diagnóstico y manejo del lupus eritematoso sistémico con afectación renal - Revisión bibliográfica

Diagnosis and management of systemic lupus erythematosus with renal involvement - Literature review

Jessica Samantha Rea Fernández

ORCID: 0000-0002-2930-0002

Universidad de Cuenca, Ecuador

Joselyn Mishel Proaño Proaño

ORCID: 0000-0002-5693-3913

Universidad Técnica del Norte, Ecuador

Andrea Paulina Rea Fernández, Ecuador

ORCID: 0009-0000-7926-3185

Universidad de las Américas, Ecuador

Eliana Lisbet Gaibor Colina

ORCID: 0009-0009-7859-6960

Universidad de Guayaquil, Ecuador

Magno Germán Naranjo Jiménez

ORCID: 0009-0002-9574-4688

Universidad de las Américas, Ecuador

Dominique Carolina Dávila Carrillo

ORCID: 0009-0000-2010-688X

Universidad de las Américas, Ecuador

Luis Ernesto Escobar Fernández

ORCID: 0009-0004-0470-6008

Universidad de las Américas, Ecuador

Mauricio David Ramírez Pineda

ORCID: 0009-0008-5960-7874

Universidad de las Américas, Ecuador

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y compleja que puede comprometer múltiples órganos y sistemas, siendo la afectación renal una de las manifestaciones más graves y frecuentes. La nefritis lúpica, presente en un porcentaje significativo de los pacientes con LES, representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su heterogeneidad clínica y patológica. El diagnóstico temprano y preciso, basado en criterios clínicos, serológicos y hallazgos histopatológicos obtenidos mediante biopsia renal, es crucial para optimizar el manejo y prevenir el daño renal irreversible. El tratamiento de la nefritis lúpica está orientado a inducir y mantener la remisión, utilizando combinaciones de inmunosupresores como corticosteroides, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo y agentes biológicos más recientes como belimumab. La elección del régimen terapéutico depende de la clase histológica, la actividad y cronicidad de la enfermedad, así como de las características individuales del paciente. A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y en las estrategias terapéuticas, persisten desafíos relacionados con la toxicidad de los fármacos, las recaídas y la progresión a enfermedad renal terminal. Esta revisión aborda los aspectos clave del diagnóstico, clasificación y manejo actual del LES con afectación renal, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario y personalizado para mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: Nefritis lúpica, Patogenia, Factores de riesgo, Biopsia renal, Inhibidores de la calcineurina.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic and complex autoimmune disease that can involve multiple organs and systems, with kidney involvement being one of the most serious and frequent manifestations. Lupus nephritis, present in a significant percentage of patients with SLE, represents a diagnostic and therapeutic challenge due to its clinical and pathological heterogeneity. Early and accurate diagnosis, based on clinical and serological criteria and histopathological findings obtained by renal biopsy, is crucial to optimize management and prevent irreversible kidney damage. Treatment of lupus nephritis is aimed at inducing and maintaining remission, using combinations of immunosuppressants such as corticosteroids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and newer biologic agents such as belimumab. The choice of therapeutic regimen depends on the histological class, activity and chronicity of the disease, as well as the individual characteristics of the patient. Despite advances in knowledge of pathophysiology and therapeutic strategies, challenges related to drug toxicity, relapse, and progression to end-stage renal disease remain. This review addresses the key aspects of the diagnosis, classification, and current management of SLE with renal involvement, highlighting the importance of a multidisciplinary and personalized approach to improve clinical outcomes.

Keywords: Lupus nephritis, Pathogenesis, Risk factors, Kidney biopsy, Calcineurin inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica y compleja que puede afectar múltiples órganos y sistemas, siendo el compromiso renal una de las manifestaciones más graves y frecuentes. La nefritis lúpica, presente en un porcentaje significativo de los pacientes con LES, representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su heterogeneidad clínica y patológica, así como a su impacto en el pronóstico a largo plazo (1). Este artículo tiene como objetivo proporcionar una revisión exhaustiva y actualizada sobre los avances en el diagnóstico y manejo del LES con afectación renal, abordando aspectos clave como los criterios diagnósticos, las herramientas de evaluación clínica y de laboratorio, las clasificaciones histopatológicas y las opciones terapéuticas disponibles, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario en el cuidado de estos pacientes. Dada la naturaleza potencialmente devastadora de esta condición, es crucial una comprensión integral de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y de las estrategias terapéuticas emergentes, con el fin de optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

METODOLOGÍA

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "lupus nephritis", "systemic lupus erythematosus", "renal biopsy", "risk factors", y "lupus nephritis - management"; adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Se utilizaron como filtros adicionales los tipos de artículo: "meta-analysis", "randomized controlled trial", "clinical trial", "review" y "systematic review"; además, se filtraron por trabajos publicados en los últimos 10 años. La búsqueda arrojó 1,950 resultados, los cuales fueron clasificados según la pertinencia y relevancia de los títulos de los artículos. Después de este procedimiento, se descartaron 1.894 trabajos y 56 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen. Finalmente, se excluyeron 33 estudios y se seleccionaron 23 para la elaboración de este artículo de revisión. El análisis final se realizó en formato de conclusión, abordando los subtemas: fisiopatología, epidemiología y factores de riesgo, diagnóstico, y tratamiento de la nefritis lúpica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fisiopatología

El LES es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una disfunción del sistema inmunológico, que lleva a la producción de autoanticuerpos y a la formación de complejos inmunes que se depositan en diversos tejidos y órganos, generando inflamación y daño tisular. La afectación renal, conocida como nefritis lúpica (NL), es una de las manifestaciones más graves y frecuentes del LES, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes a lo largo de la enfermedad (1,3). Desde el punto de vista fisiopatológico, la nefritis lúpica se origina por la interacción de factores genéticos, epigenéticos, ambientales e inmunológicos que desencadenan una respuesta autoinmune desregulada. La patogenia del LES y la LN implica claramente una predisposición genética, ya que los familiares de primer grado de pacientes con LES tienen un mayor riesgo de LES y otros trastornos autoinmunitarios. Los genes que están potencialmente implicados en la patogenia del LES se pueden clasificar en cuatro categorías: genes implicados en la función de los linfocitos, genes implicados en la señalización inmunitaria innata, genes implicados en la eliminación del ADN y la vía del complemento, y genes que contribuyen a la lesión renal (2).

Esta expresión génica conduce a la activación de neutrófilos y una mayor expresión de interferón y regulación positiva de transcriptomas proinflamatorios y de células mieloides. Los neutrófilos y los neutrófilos moribundos pueden liberar trampas extracelulares de neutrófilos compuestas de cromatina, histonas y proteínas inmunoestimuladoras que se convierten en una fuente de antígenos nucleares que permiten la producción de autoanticuerpos específicos de antígeno. Por otro lado, la activación del complemento en la NL puede dañar el riñón a través del daño endotelial y el aumento de la inflamación renal (3).

Entre los mecanismos centrales se encuentra la pérdida de tolerancia inmunológica, que facilita la producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares como el ADN de doble cadena (anti-dsDNA). Estos autoanticuerpos forman complejos inmunes que se depositan en el glomérulo renal, activando el complemento y promoviendo una cascada

inflamatoria mediada por células inmunes, citocinas y quimioquinas. Este proceso genera daño directo en las estructuras renales, incluyendo los podocitos, las células mesangiales y el endotelio capilar glomerular, lo que resulta en proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal. La activación del sistema del complemento, particularmente las vías clásica y alternativa, desempeña un papel crucial en la amplificación del daño tisular. Además, se ha identificado un papel relevante de los linfocitos T y B autorreactivos, así como de los interferones tipo I, en la perpetuación de la inflamación y el daño renal (2,4).

El sitio de formación del complejo inmune está relacionado con las características tanto del antígeno como del anticuerpo:

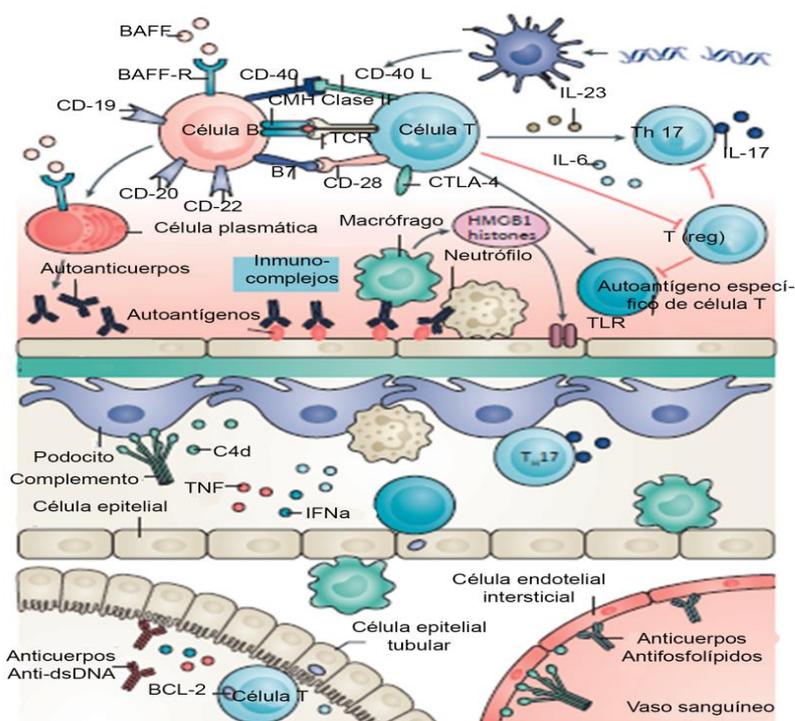
Mesangio y espacio subendotelial: en el mesangio y el espacio subendotelial se depositan complejos inmunitarios grandes e intactos o antígenos aniónicos; estos depósitos están en comunicación con el espacio vascular. Como resultado, la activación del complemento (típicamente a través de la vía clásica) con la generación de quimioatrayentes, C3a y C5a, da como resultado la entrada de neutrófilos y células mononucleares. Estos cambios se manifiestan histológicamente por una glomerulonefritis proliferativa mesangial, focal o difusa y clínicamente por un sedimento urinario activo, proteinuria y, a menudo, una disminución aguda de la función renal. El grado y la naturaleza del depósito inmunitario determina si el paciente desarrolla una enfermedad leve limitada al mesangio o una glomerulonefritis proliferativa difusa o focal más grave. (2,4)

Espacio subepitelial: Un antígeno catiónico que puede cruzar la membrana basal y fijarse en una ubicación subepitelial con la subsiguiente formación de complejos de anticuerpos o un autoanticuerpo que se puede dirigir contra un antígeno endógeno de células epiteliales. Aunque los depósitos en el espacio subepitelial también pueden activar el complemento, no hay entrada de células inflamatorias, ya que los quimioatrayentes son separados de la circulación por la membrana basal. Por lo tanto, la lesión se limita a las células epiteliales glomerulares y la manifestación clínica principal es la proteinuria, que a menudo se encuentra en el rango nefrótico. Histológicamente, estos pacientes suelen tener nefropatía membranosa (3,4).

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al LES con afectación renal no solo ha permitido mejorar el diagnóstico y manejo clínico, sino también desarrollar terapias dirigidas que buscan modular las vías inmunológicas implicadas, con el objetivo de reducir la inflamación renal y preservar la función a largo plazo (4).

En la Figura 1 se puede evidenciar la fisiopatología de la Nefritis Lúpica.

Figura 1. Fisiopatología del LES y Nefritis Lúpica



Tomado de: Obrisca, 2021.

Epidemiología

El LES es más frecuente en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad y poblaciones; la relación mujer-hombre es más alta en la edad reproductiva, oscilando entre 8:1 y 15:1, y es más baja en los niños prepuberales con alrededor de 4:3. La prevalencia de LES y las posibilidades de desarrollar nefritis lúpica (NL) varían considerablemente entre diferentes regiones del mundo y diferentes razas y etnias (5).

La gran mayoría de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentará indicios clínicos de afectación renal durante el curso de la enfermedad, siendo un análisis de orina anómalo uno de los signos más frecuentes. Por lo general, la nefritis lúpica aparece temprano en el desarrollo del LES. Cerca del 50% de los pacientes con LES manifestarán afectación renal significativa durante su evolución, y aproximadamente un 10% de aquellos con NL progresarán a una enfermedad renal terminal (ERT) (5).

En los Estados Unidos, la NL ocurre con mayor frecuencia en la población afrodescendiente, incluso después de ajustar por factores relacionados con el entorno socioeconómico. Además, las personas negras e hispanas con LES tienden a desarrollar NL a una edad más temprana y presentan desenlaces más desfavorables en comparación con los pacientes caucásicos. Estos incluyen hallazgos más severos en la histopatología, niveles más altos de creatinina sérica, mayor proteinuria e incluso mayor riesgo de mortalidad y ERT (5,6).

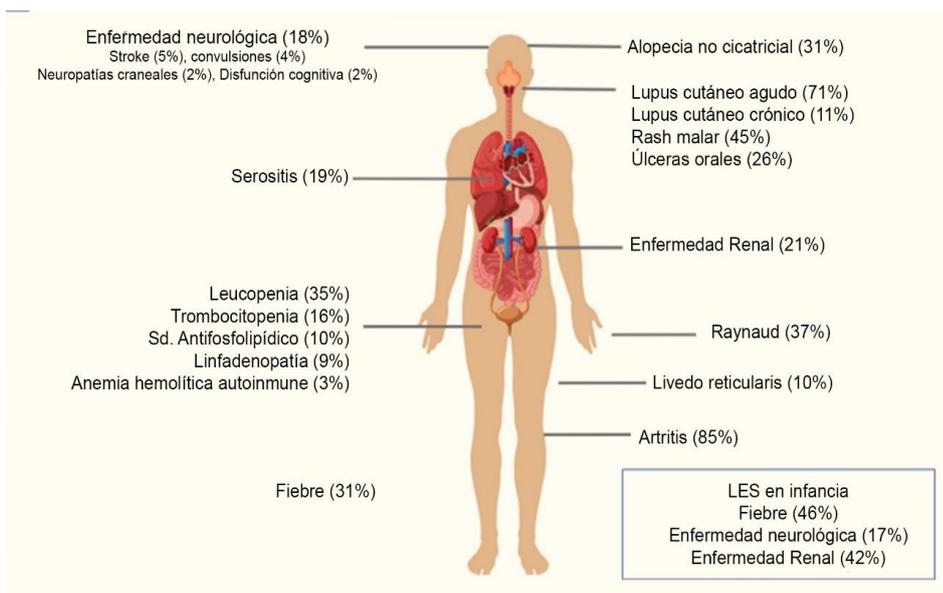
Estas disparidades probablemente tienen un componente genético, ya que los genotipos y autoanticuerpos denominados "de alto riesgo" se observan con mayor frecuencia en individuos negros. Así, la predisposición genética desempeña un rol crucial en la aparición tanto del LES como de la NL. Entre los factores genéticos destacados, las variaciones en ciertos loci del sistema HLA, relacionados con el procesamiento y la presentación antigénica, se encuentran ampliamente investigadas. En el caso de la NL, los alelos HLA-DR3 y HLA-DR15 están asociados con un mayor riesgo, mientras que HLA-DR4 y HLA-DR11 tienen un posible efecto protector (6).

Varias características de los pacientes colocan a los pacientes con NL en mayor riesgo de enfermedad renal progresiva, incluida la ascendencia africana o hispana, el sexo masculino, el inicio pediátrico, las recaídas frecuentes o la remisión incompleta y la proteinuria > 4 g/día en el momento del diagnóstico (6).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con nefritis lúpica generalmente presentan varias manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico (Figura 2). Entre estos síntomas se incluyen erupciones cutáneas, como la malar o discoide, así como fatiga, fiebre, fotosensibilidad, serositis, úlceras bucales, artritis no erosiva, convulsiones, psicosis y alteraciones hematológicas. (7,8)

Figura 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



Tomado de: Gasparotto, 2020.

En algunos casos, la enfermedad puede ser asintomática; no obstante, durante los controles habituales, anomalías en los resultados de laboratorio, como niveles elevados de creatinina sérica, hipoalbuminemia o proteinuria (siendo esta última

la alteración más común) o hallazgos en el sedimento urinario, pueden revelar nefritis lúpica activa. Estas manifestaciones son frecuentes en casos de nefritis lúpica de tipo mesangial o membranosa. (7,9)

Además, algunos pacientes con nefritis lúpica pueden exhibir síntomas como poliuria, nicturia, orina espumosa, hipertensión o edema. La presencia de orina espumosa o episodios de nicturia suele ser un indicativo inicial de proteinuria, relacionada con la disfunción glomerular o tubular. En pacientes cuyo grado de proteinuria excede los 3.5 gramos en 24 horas, cumpliendo los criterios del síndrome nefrótico, se desarrolla edema periférico debido a la hipoalbuminemia subyacente. También puede presentarse hematuria microscópica no visible al ojo desnudo. Usualmente, edema periférico significativo es más común en pacientes con nefritis lúpica difusa o membranosa, ya que estas formas de la enfermedad renal tienen una fuerte asociación con niveles elevados de proteinuria (8,9).

Los signos de un síndrome nefrótico aislado suelen observarse en la nefritis lúpica membranosa y pueden incluir edema periférico, ascitis, así como derrames pleurales y pericárdicos, generalmente sin presentar hipertensión. (8)

En la mayoría de los casos, las alteraciones renales se manifiestan poco tiempo después del diagnóstico de LES, típicamente en los primeros 6 a 36 meses. No obstante, en algunas ocasiones, las manifestaciones de la NL constituyen los primeros síntomas del LES. (8,10)

Tabla 1. Prevalencia de manifestaciones clínicas en pacientes con Nefritis Lúpica

Manifestación Clínica	Prevalencia aproximada (%)
Proteinuria	100
Proteinuria en rango nefrótico	50
Hematuria microscópica	80
Hematuria macroscópica	<5
Cilindros hemáticos	30
Otros cilindros urinarios	30
Insuficiencia Renal	60
Rápida disminución de función renal	15
Hipertensión	30
Anormalidades Tubulares	70

Obtenido de: Almaani, 2016.

De forma infrecuente, algunos pacientes desarrollan lo que se conoce como NL silenciosa, en la que se evidencian alteraciones importantes a través de la biopsia renal, sin presentar síntomas clínicos de daño renal. En estos casos, la enfermedad renal permanece clínicamente inapreciable y, comúnmente, está relacionada con una evolución favorable. Sin embargo, en ciertos casos, la condición puede progresar hacia una nefritis activa. (8,10)

En la Tabla 1 se describe la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con NL.

Diagnóstico

Se debe considerar la posibilidad de nefritis lúpica en pacientes con LES previamente diagnosticado que presentan un sedimento urinario activo caracterizado por hematuria persistente (cinco o más eritrocitos dismórficos por campo de alta potencia), presencia de cilindros celulares, proteinuria y/o un aumento en los niveles de creatinina sérica (o una disminución en la tasa estimada de filtración glomerular [eGFR]) (9).

Los niveles elevados de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) junto con concentraciones disminuidas de complemento (C3 y C4) suelen evidenciar enfermedad activa en el LES, particularmente cuando se trata de NL, aunque la interpretación de estos parámetros serológicos puede variar entre individuos. (10,11)

El diagnóstico definitivo de NL requiere la realización de una biopsia renal, procedimiento crucial para identificar la índole de la afectación renal, descartar otras posibles etiologías de daño renal y especificar el subtipo histopatológico de NL. Conocer el subtipo histológico resulta fundamental, ya que la elección del tratamiento está directamente vinculada tanto al subtipo identificado como a las complicaciones asociadas, tales como la nefritis intersticial o la microangiopatía trombótica. Además, la biopsia permite valorar tanto la actividad como la cronicidad de la enfermedad (11,12).

En la Tabla 2 se presenta una descripción de los subtipos histológicos de NL junto con sus respectivas características. (10,12)

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica, incluida la podocitopatía lúpica, con presentación clínica asociada

Clase	Hallazgos en biopsia	Manifestaciones clínicas	Pacientes con presentación con Sd. Nefrótico (%)
Clase I: NL mesangial mínima	Sin anomalías en el MO; depósitos de IC mesangiales aislados en IF y/o ME	Orina normal o hematuria microscópica	0
Clase II: NL mesangial proliferativa	Hiper celularidad mesangial o expansión de la matriz con depósitos mesangiales de IC en IF y/o ME	Hematuria microscópica y/o proteinuria de bajo grado	0
Podocitopatía Lúpica	Glomérulos normales, GEFS o proliferación mesangial en MO; depósitos de IC ausentes o limitados a mesangio en IF y/o ME; borramiento difuso y severo del proceso del pie en ME.	Síndrome nefrótico	>90
Clase III: NL focal	El 50% de los glomérulos en MO muestran proliferación o esclerosis endocapilar y/o extracapilar segmentaria (<50% del penacho glomerular) o global (<50% del penacho glomerular); depósitos de IC subendoteliales mesangiales y focales en IF y ME	Sedimento urinario nefrítico y proteinuria subnefrótica	30
Clase IV: NL difusa	50% de los glomérulos en MO muestran proliferación o esclerosis endocapilar y/o extracapilar; Depósitos de IC subendoteliales mesangiales y difusos en IF y ME	Síndromes nefrítico y nefrótico; hipertensión, función renal reducida.	50
Clase V: NL membranosa	Engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares en MO con depósitos subepiteliales de IC en IF y ME con o sin depósitos mesangiales de IC.	Síndrome nefrótico	80
Clase VI: NL esclerosante avanzada	El 90% de los glomérulos en MO están globalmente esclerosados sin actividad residual	ERC avanzada	<10

Obtenida de: Yu, et al, 2017. Abreviaturas: ME microscopía electrónica; GFS, glomeruloesclerosis segmentaria focal; IC, inmunocomplejo; IF, microscopía de inmunofluorescencia; MO, microscopía óptica; NL, nefritis lúpica.

Generalmente, se debe realizar una biopsia renal en pacientes que presentan una o más de las siguientes manifestaciones clínicas (11):

- Excreción de proteína en orina superior a 500 mg/día.
- Un sedimento urinario activo con hematuria persistente (cinco o más glóbulos rojos por campo de gran aumento, la mayoría de los cuales son dismórficos) y/o cilindros celulares.
- Un aumento de la creatinina sérica que no es claramente atribuible a otro mecanismo.

Es importante además mencionar que la presentación clínica puede no reflejar con precisión la gravedad de los hallazgos histológicos; por ejemplo, con poca frecuencia, el lupus proliferativo puede estar presente incluso si el paciente tiene proteinuria mínima y creatinina sérica normal. (11,12)

Tal como se ha señalado anteriormente, en la actualidad, la biopsia renal es considerada el estándar de oro para clasificar la nefritis lúpica según su histopatología, así como para evaluar su grado de actividad o cronicidad. No obstante, este procedimiento presenta limitaciones, ya que no permite prever qué pacientes responderán a la terapia inmunosupresora. Además, la biopsia renal implica riesgos y altos costos, lo que la hace poco práctica para realizar monitoreos continuos de la enfermedad, dado que requeriría múltiples repeticiones en el tiempo. Por esta razón, se han investigado diversos biomarcadores séricos y urinarios en pacientes con LES con el fin de complementar el diagnóstico y seguimiento de la NL. Biomarcadores convencionales como la proteinuria, la relación entre proteína/creatinina en una muestra de orina, la medición de proteinuria en orina de 24 horas, y el aclaramiento de creatinina, junto con otros no convencionales, tales como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), han mostrado correlaciones con los hallazgos histológicos asociados a los distintos subtipos de NL. (11,13)

Pese a los numerosos biomarcadores urinarios estudiados para predecir y monitorear la actividad de la nefritis lúpica, hasta ahora todavía no hay evidencia suficiente procedente de estudios longitudinales amplios y multicéntricos que incluyan poblaciones de diferentes etnias para respaldar su validez y utilidad práctica en la clínica. Además, el uso de un único biomarcador no ofrece la fuerza necesaria para el seguimiento de la enfermedad, lo que sugiere la necesidad de emplear varios biomarcadores que en conjunto permitan crear un índice más efectivo para evaluar a pacientes con NL (13).

Por último, aunque las investigaciones sobre biomarcadores urinarios son prometedoras en el contexto de la NL, es fundamental resaltar que existen también biomarcadores séricos y tisulares que son igual de valiosos para la evaluación integral de estos casos. Por ende, la elaboración de un puntaje de actividad confiable requerirá incorporar tanto

biomarcadores urinarios como séricos. (12,14)

Tratamiento

El tratamiento de la nefritis lúpica, es complejo y debe ser individualizado según la gravedad de la enfermedad y las características del paciente. El objetivo principal del manejo terapéutico es controlar la actividad inflamatoria, preservar la función renal y prevenir la progresión hacia la insuficiencia renal crónica (15,16).

Abordaje inicial

El tratamiento debe ser personalizado y basado en la clasificación histológica de la nefritis lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS). En general, se distinguen dos fases terapéuticas principales: la fase de inducción y la fase de mantenimiento. La fase de inducción tiene como objetivo controlar rápidamente la inflamación activa para prevenir el daño renal irreversible. Los corticosteroides son la base del tratamiento inicial para reducir la inflamación aguda. En casos más graves, como la nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Renal Pathology Society), se utilizan dosis altas de corticosteroides en pulsos intravenosos seguidos de una dosis oral decreciente (15).

Además, es crucial abordar los factores de riesgo modificables, como el control estricto de la presión arterial (idealmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina), manejo de dislipidemias y prevención secundaria de eventos tromboticos en pacientes con síndrome antifosfolípido asociado. La educación del paciente sobre la adherencia al tratamiento y el monitoreo regular son pilares esenciales para optimizar los resultados a largo plazo (15).

El abordaje inicial debe estar respaldado por un seguimiento estrecho para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas según sea necesario, siempre buscando minimizar los efectos adversos y preservar la función renal (16,17).

Inmunosupresores

El uso de agentes inmunosupresores es esencial para inducir y mantener la remisión. Entre los fármacos más utilizados se encuentran:

1. **Ciclofosfamida:** La ciclofosfamida es un agente alquilante ampliamente utilizado en el manejo de la nefritis lúpica, particularmente en casos de nefritis lúpica severa o refractaria. Este fármaco actúa suprimiendo la actividad del sistema inmunológico mediante la inhibición de la proliferación de linfocitos, lo que resulta en una reducción de la inflamación y del daño renal progresivo. Su administración, generalmente en pulsos intravenosos, ha demostrado eficacia en la inducción de remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología). Sin embargo, su uso está asociado a efectos secundarios significativos, como supresión medular, cistitis hemorrágica, riesgo aumentado de infecciones y potencial carcinogénico a largo plazo, lo que requiere un monitoreo estrecho durante el tratamiento (16,17).

En los últimos años, su empleo ha sido desplazado parcialmente por agentes menos tóxicos, como el micofenolato mofetilo, aunque sigue siendo una opción en casos seleccionados. La decisión terapéutica debe individualizarse, considerando factores como la severidad de la enfermedad, comorbilidades y preferencia del paciente, siempre bajo un enfoque multidisciplinario (16,17).

2. **Micofenolato mofetil (MMF):** Es un inmunosupresor ampliamente utilizado en el manejo del LES con afectación renal. Este fármaco actúa inhibiendo la síntesis de purinas en los linfocitos, lo que reduce la proliferación de células inmunitarias responsables del daño renal. Diversos estudios han demostrado su eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión de la nefritis lúpica, con un perfil de seguridad favorable en comparación con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida. Además, su administración oral y menor toxicidad reproductiva lo convierten en una opción preferida en mujeres en edad fértil. Sin embargo, es fundamental monitorizar regularmente a los pacientes para detectar posibles efectos adversos, como infecciones oportunistas, trastornos gastrointestinales o citopenias (16).

La elección del MMF debe individualizarse según las características clínicas y las comorbilidades del paciente, considerando siempre un enfoque multidisciplinario. En conclusión, el micofenolato mofetil es una herramienta clave en el tratamiento del LES con afectación renal, contribuyendo significativamente a mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes (16).

3. Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que ha emergido como una opción terapéutica en pacientes con LES refractario, particularmente en aquellos con afectación renal severa. Este tratamiento actúa mediante la depleción selectiva de linfocitos B, reduciendo la producción de autoanticuerpos y modulando la respuesta inmune aberrante característica de la enfermedad. Aunque no está aprobado específicamente para el LES, diversos estudios y reportes clínicos han demostrado su eficacia en la inducción de remisión en casos resistentes a terapias convencionales, como los corticosteroides y los inmunosupresores. Los ensayos clínicos han mostrado respuestas variables, lo que sugiere que su efectividad puede depender de factores individuales del paciente (16).

En cuanto a la seguridad, el perfil de efectos adversos incluye infecciones, reacciones a la infusión y riesgo de hipogammaglobulinemia a largo plazo, lo que subraya la necesidad de un monitoreo estrecho. Si bien el rituximab no es considerado una terapia de primera línea, su papel en el manejo del LES con afectación renal sigue siendo objeto de investigación, posicionándose como una alternativa prometedora en casos complejos o refractarios (16).

4. Belimumab: Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el factor estimulante de linfocitos B (BLyS), ha demostrado eficacia en el tratamiento del LES. Este fármaco reduce la actividad de las células B autorreactivas al inhibir la interacción de BLyS con sus receptores, disminuyendo así la producción de autoanticuerpos. En pacientes con LES activo y refractario al tratamiento convencional, belimumab ha mostrado mejorar la actividad de la enfermedad y reducir la necesidad de glucocorticoides, lo que contribuye a minimizar los efectos adversos asociados a estos últimos (17).

Su uso en pacientes con afectación renal ha sido evaluado en estudios recientes, sugiriendo beneficios potenciales en combinación con terapias estándar. Sin embargo, se requiere un monitoreo estrecho debido al riesgo de infecciones y otras complicaciones (17).

Terapias de mantenimiento

La terapia de mantenimiento en pacientes con LES y afectación renal es una etapa crucial para prevenir recaídas y preservar la función renal a largo plazo. Tras la inducción de la remisión, el objetivo principal de esta fase es mantener la estabilidad clínica y evitar la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento inmunosupresor ajustado a las características individuales del paciente (18).

Los fármacos más comúnmente utilizados en esta etapa incluyen antimaláricos como la hidroxicloroquina, que han demostrado beneficios en la reducción de brotes y complicaciones sistémicas. Asimismo, los inmunosupresores como el micofenolato mofetilo y la azatioprina son opciones frecuentes, seleccionadas en función del perfil de seguridad, eficacia y tolerancia del paciente. En algunos casos específicos, se puede considerar el uso de inhibidores de calcineurina como tacrolimus o ciclosporina, especialmente en pacientes con proteinuria persistente (18,19).

Es fundamental ajustar la dosis de corticosteroides durante esta fase, buscando reducirlos gradualmente hasta alcanzar la mínima dosis efectiva o incluso suspender su uso, siempre que sea posible. Esto se realiza con el objetivo de minimizar los efectos adversos asociados al uso prolongado de estos medicamentos (18).

El monitoreo regular del paciente es esencial para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar signos tempranos de recaída. Esto incluye análisis periódicos de laboratorio como creatinina sérica, proteinuria en orina de 24 horas y niveles de complemento, así como un seguimiento clínico estrecho. Además del manejo farmacológico, es importante abordar factores modificables como el control de la hipertensión, dislipidemia y evitar el tabaquismo, los cuales pueden contribuir al deterioro renal. La educación del paciente sobre la adherencia al tratamiento y el reconocimiento temprano de síntomas de alerta también juega un papel clave en el éxito del manejo a largo plazo (19).

Una vez alcanzada la remisión, se recomienda continuar con un régimen de mantenimiento para evitar recaídas. Esto generalmente incluye dosis bajas de corticosteroides junto con micofenolato mofetil o azatioprina (19,20).

Tratamientos adyuvantes

Además del control inmunológico, es fundamental abordar factores que puedan exacerbar el daño renal o aumentar el riesgo cardiovascular (20):

- Control estricto de la presión arterial, preferentemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA-II) (20).
- Uso de estatinas para el manejo de dislipidemias.
- Profilaxis contra infecciones oportunistas en pacientes bajo inmunosupresión intensa.

- Evaluación y manejo de osteoporosis inducida por corticosteroides.

Consideraciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal avanzada o enfermedad renal terminal secundaria a nefritis lúpica, puede ser necesario considerar opciones como diálisis o trasplante renal. En este contexto, el control continuo del LES sistémico sigue siendo crucial, ya que la enfermedad puede reactivarse incluso después del trasplante (20).

Pronóstico

Un mejor pronóstico a largo plazo se asocia con el logro de una respuesta completa de la nefritis lúpica activa, esta se define de acuerdo a las guías actuales (Tabla 3). Una respuesta completa o parcial se asocia con un mejor resultado en comparación con la falta de respuesta. La respuesta parcial se asocia con una probabilidad mucho mayor de una recaída posterior que la respuesta completa y, por lo tanto, también con un peor resultado a largo plazo que en aquellos que logran una respuesta completa; esto se ve reflejado en el informe del Lupus Nephritis Collaborative Study Group de 86 pacientes con NL grave en donde el 43% de los pacientes que lograron una respuesta completa tuvo tasas de supervivencia mucho más alta a los cinco años en comparación con los que no lograron una respuesta completa. (14,20)

Tabla 3. Criterios de respuesta clínica según las guías actuales

Guía	Criterios de Respuesta completa	Criterios de Respuesta Parcial	No respuesta
KDIGO	Disminución de RPCU a $\leq 0,5$ g/g (≤ 50 mg/mmol); retorno de Scr a la línea de base anterior	$> 50\%$ de disminución en RPCU; si hubo proteinuria en rango nefrótico, entonces reducción a $< 3,000$ mg/g también; estabilización o mejora de Scr, pero no a la normalidad	No lograr una remisión completa o parcial
ACR	RPCU $< 0,2$ g/g; Scr normal, o mejora del 25 % en TFG si es anormal en el brote de LN; sedimento de orina inactivo	RPCU de 0,2-2 g/g; eGFR en el nivel de referencia o mejora un 25 % si es anormal en el brote de LN; sedimento de orina inactivo	Sin cambios o empeoramiento de la proteinuria; disminución de TFG en $\geq 25\%$; sedimento urinario activo
EULAR/ERA-EDTA	RPCU $< 0,5$ g/g (< 50 mg/mmol); TFG dentro del 10% del normal anterior	Reducción $\geq 50\%$ en RPCU a menos del rango nefrótico; TFG casi normal (dentro del 10 % del valor inicial previo) a los 12 meses de tratamiento	$< 50\%$ de reducción en proteinuria o proteinuria nefrótica persistente; TFG anormal
Dutch SLE Working Group	Proteinuria $< 0,5$ g/24 h; Scr dentro del 25% de la línea de base antes del brote.	Reducción de la proteinuria en $> 50\%$ a < 3 g/24 h; Scr dentro del 25 % del valor inicial previo a los 6-12 meses de tratamiento	Proteinuria persistente con reducción $< 50\%$ o persistentemente > 3 g/24 h después de 6 a 12 meses

Obtenida de: Parikh, 2020. Abreviaturas: ACR, Colegio Americano de Reumatología; FGe: filtrado glomerular estimado; EULAR/ERA-EDTA, Liga Europea Contra el Reumatismo/Asociación Europea Renal-Asociación Europea de Diálisis y Trasplante; TFG: tasa de filtración glomerular; KDIGO, Enfermedad renal: mejora de los resultados globales; NL, nefritis lúpica; Scr, creatinina sérica; LES, lupus eritematoso sistémico; RPCU: cociente proteína-creatinina en orina.

Las características generalmente predictivas de lograr una respuesta completa son una función renal estable después de cuatro semanas de tratamiento, un índice de cronicidad más bajo en la biopsia renal, ser un paciente blanco y una proteinuria basal y una concentración de creatinina sérica más bajas. Por otro lado, el sexo masculino y el desarrollo más temprano de nefritis desde el momento del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico pueden estar asociados con una menor probabilidad de respuesta completa sostenida. (14,21)

A pesar de que varios pacientes reciben una terapia agresiva, algunos de estos con NL focal o difusa tendrán una disminución progresiva de la función renal que conduce a la ERT. Los factores de riesgo clínicos para la progresión, evidentes en el momento de la presentación inicial, incluyen una creatinina sérica elevada, hipertensión, proteinuria en rango nefrótico, anemia con un hematocrito por debajo del 26 %, falta de adherencia a la terapia y ser un paciente negro o hispano. (21,22)

CONCLUSIÓN

En conclusión, el manejo del lupus eritematoso sistémico con afectación renal continúa representando un desafío clínico significativo debido a su complejidad y variabilidad en la presentación. La revisión de la literatura actual destaca la

importancia de un abordaje multidisciplinario que combine terapias inmunosupresoras personalizadas con un monitoreo estrecho para optimizar los resultados y minimizar los efectos adversos. Los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos han permitido el desarrollo de tratamientos más específicos, como los agentes biológicos, que ofrecen nuevas esperanzas en casos refractarios. Sin embargo, persisten lagunas en el conocimiento, particularmente en cuanto a la estratificación de riesgos y la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica. Es esencial seguir promoviendo investigaciones que profundicen en estos aspectos, así como fomentar la educación médica continua para garantizar una atención basada en la evidencia y adaptada a las necesidades individuales de los pacientes.

REFERENCIAS

- Almaani, S. Meara, A. Rovin, B. (2016). Update of Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016. doi: 10.2215/CJN.05780616
- Damaso, N. Payan J. Damaso, E. Pereda, T. Bomback, A. (2019). Lupus Podocytopathy: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Sep;26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011.
- Chang, A. Clark, M. Ko, K. (2021). Cellular Aspects of the Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 March 01; 33(2): 197–204. doi:10.1097/BOR.0000000000000777
- Obrisca, B. Sorohan, B. Tuta, L. Ismail, G. (2021). Advances in Lupus Nephritis Pathogenesis: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2021 Apr 5;22(7):3766. doi: 10.3390/ijms22073766.
- Fanouriakos, A. Tziolos, N. Bertsias, G. Boumpas, D. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13.
- Wenderfer, S. Eldin, K. (2019). Lupus Nephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb;66(1):87-99. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.007.
- Schreiber, J. Eisenberger, U. Groot, K. (2019). Lupus Nephritis. *Internist (Berl)*. 2019 May;60(5):468-477. doi: 10.1007/s00108-019-0574-y.
- Morales, E. Galindo, M. Trujillo, H. Praga, M. (2020). Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron* 2021;145:1–13 DOI: 10.1159/000511268
- Parikh, S. Almaani, S. Brodsky, S. Rovin, B. (2020). Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24.
- Gasparotto, M. Gatto, M. Binda, V. Doria, A. Moroni, G. (2020). Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381.
- Yu, F. Haas, M. Glassock, R. Zhao, M. (2017). Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Aug;13(8):483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85. Epub 2017 Jul 3.
- Bajema, I. Wilhelmus, S. Alpers, C. Brujijn, J. Colvin, R. et al. (2018). 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 Apr;93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023. Epub 2018 Feb 16.
- Aragón, C. Tafúr, R. Suárez, A. Martínez, T. De Las Salas, A. Tobón, G. (2020). Urinary biomarkers in lupus nephritis. *J Transl Autoimmun*. 2020 Feb 13;3:100042. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100042. eCollection 2020.
- Arias F, Vega M, Godoy P, Bravo B, Sosa R, Rodríguez V, et al. Nefropatía lúpica, diagnóstico y tratamiento: Un enfoque para la atención médica primaria. *Rev Nefrol Mex* 2022 Vol. 43 Núm. 4. Octubre – Diciembre 2022. Pags. 284-293.
- Davidson, A. Aranow, C. Mackay, C. (2019). Lupus nephritis: challenges and progress. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov;31(6):682-688. doi: 10.1097/BOR.0000000000000642.
- Tamirou, F. Houssiau F. (2021). Management of Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2021 Feb 9;10(4):670. doi: 10.3390/jcm10040670.
- Furie, R. Rovin, B. Houssiau, F. Malvar, A. Teng, Y. et al. (2020). Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
- Lei, Y. Loutan, J. Anders, H. (2021). B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 Mar 1;30(2):237-244. doi: 10.1097/MNH.0000000000000662.
- Cassia, M. Alberici, F. Gallieni, M. Jayne, D. (2017). Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Oct;13(10):951-962. doi: 10.1080/1744666X.2017.1366855. Epub 2017 Aug 18.
- Rovin, B. Teng, Y. Ginzler, E. Arriens, C. Caster, D. et al. (2021). Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7.
- Rodríguez, E. Gutiérrez, E. Rabadán, E. Rodríguez, P. Carmona, L. et al. (2021). Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus*. 2021 Dec;30(14):2256-2267. doi: 10.1177/09612033211061475. Epub 2021 Dec 15.
- Parodis, I. Tamirou, F. Houssiau, F. (2020). Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020 Feb 18;7(1):e000389. doi: 10.1136/lupus-2020-000389. eCollection 2020.