

**AFECTACIÓN SECUNDARIA EN EL DESARROLLO DE NEFRITIS
LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU
RELACIÓN DE MORBIMORTALIDAD**

**Oscar Javier Garrido Mendoza
Gerson Leandro Medina Mantilla
Diego Gilberto Villamizar Hernández**

Monografía

Tutor

Dra. María Victoria Figueroa Ramírez
Asesora Metodológica

**Universidad de Pamplona
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Cúcuta, Norte de Santander**

2021

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I	3
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Objetivo general	5
1.2. Objetivos específicos	5
CAPITULO II	6
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA	6
2.2. ETIOLOGÍA	6
2.3. CLASIFICACIÓN	8
2.3.1. Manifestaciones clínicas	8
2.3.2. Manifestaciones pulmonares	8
2.3.3. Manifestaciones primarias	8
2.3.4. Manifestaciones secundarias	9
2.3.5. Alteraciones hematológicas	9
2.4. PATOGENIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	9
CAPITULO III	11
3.1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO	11
3.2. BIOMARCADORES.	12
3.3. EVOLUCIÓN	12
CAPITULO IV	14
4.1. GLOMERULONEFRITIS: UNA COMPLICACIÓN CAMBIANTE DEL LES	14
4.2. NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA	15
4.3. TRATAMIENTO	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

El termino lupus significa etimológicamente lobo. Los médicos en épocas antecesoras aplicaban este nombre a una diversidad de erupciones cutáneas en las cuales estaban comprometidas las mejillas y la nariz. Algunas de estas enfermedades (por ejemplo, una forma ahora casi extinguida de tuberculosis de la piel "lupus vulgaris") eran capaces de producir cicatrices deslucidas y ulceración de las mejillas, de allí a que se asemejara a un mordisco de lobo.

El día 10 de mayo ha sido designado como el día Mundial del Lupus, en el que organizaciones de todo el planeta trabajan para aumentar la sensibilización social y el reconocimiento del Lupus como un problema significativo de salud pública. También se solicita, mejorar los servicios de salud para los afectados, fomentar la investigación de las causas y cura del Lupus, agilizar el diagnóstico médico, mejorar los tratamientos existentes, realizar estudios epidemiológicos del impacto global de esta enfermedad y el desarrollo de programas formativos para los profesionales clínicos, pacientes y sociedad en general. (1) El Lupus eritematoso sistémico (LES) es el modelo de enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el compromiso de múltiples órganos y actividad de la enfermedad fluctuante. El pronóstico del LES mejoró en las últimas décadas en forma significativa y contribuyeron en este avance no sólo la posibilidad de mayores opciones terapéuticas, sino otros factores como el desarrollo de estrategias relacionadas a la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, el control de infecciones y la inmunización. El tipo de medicación utilizada con mayor frecuencia para tratar LES incluye el uso de antiinflamatorios no esteroides, los corticoides, y los agentes inmunosupresores (2).

Las personas con lupus pueden experimentar síntomas significativos, como dolor, fatiga extrema, pérdida de cabello, problemas cognitivos y deficiencias físicas que afectan todas las facetas de sus vidas. El hecho es que el lupus es una enfermedad devastadora que cambia la vida y que actualmente no tiene cura. (3)

Con la siguiente monografía, se pretende establecer características y afectación secundaria en el desarrollo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su relación de morbimortalidad, teniendo en cuenta las diversas causas etiológicas, y presentación de dicha enfermedad. Lo anterior se proyecta en un contexto de una generación de estudios que

permitan a los futuros investigadores obtener una fuente sólida sobre la incidencia de Lupus Eritematoso Sistémico en nuestra región y desde luego, que sea referente desde el punto de vista de la importancia en la profundización en el estudio de las diferentes enfermedades autoinmunes, y poder determinar las más frecuentes a nivel local, departamental y nacional. Esto se concibe teniendo en cuenta la escasa o nula investigación desarrollada en el oriente colombiano, también en procura de establecer criterios que permitan profundizar en las patologías autoinmunitarias, en particular en el LES y esto genere interés que motive y trascienda al lector y a los futuros investigadores.

OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

- Determinar afectación secundaria en el desarrollo de nefritis lúpica en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

1.2. Objetivos específicos

- Describir los factores de riesgo más frecuentemente asociados de Lupus Eritematoso Sistémico, que conllevan a la presentación de algún grado de insuficiencia renal.
- Especificar la relación de morbimortalidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y la insuficiencia renal.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana. En Estados Unidos el número de personas con lupus excede 250,000. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50%, ahora se alcanza un 80% a los 15 años; aun así, un paciente que es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por lupus en sí mismo o infección (4).

2.2. ETIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico, se considera como una enfermedad multifactorial sin que se tenga hasta el momento una etiología plenamente establecida, sin embargo, se han propuesto varios factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales que tienen un protagonismo fundamental en la etiopatogenia del mismo.

La segregación familiar y las altas tasas de concordancia en gemelos idénticos sugieren una fuerte contribución genética en el LES, aunque no existe un patrón obvio de herencia. Se ha informado que las tasas concordantes para gemelos idénticos llegan al 50%. (5). Se han identificado más de 50 genes o loci genómicos asociados con el LES, la mayoría de las proteínas codificadoras implicadas en la función del sistema inmune. (6). Estos genes están asociados con la activación del sistema inmune en respuesta a antígenos extraños, la generación de autoantígenos y la activación de sistemas inmunes innatos y adaptativos. Asimismo, algunas mutaciones genéticas que son raras, pero se consideran de riesgo muy alto para el desarrollo de LES, incluyen deficiencias de los componentes del complemento temprano C1q, C1r, C1s (> 90% de riesgo), C4 (50%), C2 (20%) y TREX1. Algunos de los otros genes asociados incluyen HLA-DRB1, HLA-DR2, HLA-

DR3, HLA-DRX, TNFAIP3, STAT-4, STAT-1, TLR-7, IRAK1 / MECP2, IRF5-TNPO3, ITGAM, etc. Mujeres tienen 10 veces más riesgo de desarrollar LES que los hombres, y el riesgo de LES es 14 veces más en el síndrome de Klinefelter (47, XXY). Esto por supuesto propone una asociación con genes en el cromosoma X, sin embargo, a pesar de varios estudios, no se han identificado los genes exactos.

En la población femenina y la influencia hormonal supone un factor de riesgo significativo para el LES. Los estrógenos y la prolactina suscitan la autoinmunidad y aumentan la producción del factor de activación de células B y modulan la activación de linfocitos. El uso de anticonceptivos que contienen estrógenos y la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica pueden causar brotes en pacientes con LES y se han asociado con una mayor incidencia de LES. Se observan niveles elevados de prolactina en pacientes con LES. Los andrógenos, por otro lado, se consideran protectores.

De igual manera, se ha demostrado que ciertas medicaciones, como el caso de las sulfamidas, causan brotes en pacientes con LES. Asimismo, los rayos ultravioletas y la exposición al sol conducen a un aumento de la apoptosis celular y es uno de los facilitadores conocidos en el desarrollo de la enfermedad. Se ha documentado que una amplia gama de infecciones virales, junto con el mecanismo subyacente provocándose una imitación molecular con la subsecuente aparición de la patogénesis. Los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB) son más frecuentes en niños y adultos con LES en comparación con la población general. También se cree que fumar es un riesgo, con una respuesta a la dosis. (7). No se pueden desconocer factores de riesgo ambiental como por ejemplo exposición a sílice, carencia de vitamina D, brotes de alfalfa y alimentos que contienen canavanina, donde se han encontrado íntimas relaciones en su desarrollo.

2.3. CLASIFICACIÓN

2.3.1. Manifestaciones clínicas

- **Síndrome constitucional:** fiebre, astenia, pérdida de peso.
- **Manifestaciones mucocutáneas:** exantema malar, lupus pernio, fotosensibilidad, livedo reticularis, lupus discoide, púrpura, lupus subagudo, alopecia, eritema palmar, paniculitis, eritema generalizado, vasculitis, urticaria, fenómeno de raynaud, úlceras orales y nasales.
- **Manifestaciones musculoesqueléticas:** Artralgias/artritis (en general transitorias) tenosinovitis, miositis, necrosis aséptica.
- **Manifestaciones digestivas:** Peritonitis aséptica, vasculitis con perforación o hemorragia, enteropatía con pérdida de proteínas, pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos, hepatomegalia, alteración de la función hepática
- **Manifestaciones cardíacas:** Pericarditis, miocarditis, endocarditis de Libman-Sack, enfermedad coronaria: vasculitis, trombosis en relación con anticuerpos antifosfolípidos.
- **Manifestaciones renales:** Hematuria, cilindruria, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

2.3.2. Manifestaciones pulmonares

- **Enfermedad pulmonar primaria:** Alteración de la función respiratoria, pleuritis, neumonitis aguda, neumonitis crónica, neumopatía intersticial, pulmón encogido, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- **Enfermedad pulmonar secundaria:** Infección, toxicidad por fármacos.

2.3.3. Manifestaciones primarias

Síndrome orgánico cerebral, psicosis, convulsiones, trastornos emocionales, parálisis de nervios craneales, parálisis de nervios periféricos, síndrome de Guillain-Barré, meningitis aséptica, mielopatía transversa, corea, ataxia cerebelar, infarto cerebral, hemorragia intracraneal.

2.3.4. Manifestaciones secundarias

Hipertensión arterial, Fármacos, Uremia, Infección.

2.3.5. Alteraciones hematológicas

Anemia (trastornos crónicos y/o hemolítica). Leucopenia (linfopenia; en la fase aguda puede haber neutropenia). Trombopenia y alteraciones de la función plaquetaria con número normal de plaquetas.

2.4.PATOGENIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico, se caracteriza por la activación y reactividad excesiva de linfocitos B (LB) y formación de autoanticuerpos, mediados por la secreción de diversas citocinas producidas por linfocitos T (LT) (8). Los principales indicadores de la enfermedad son los autoanticuerpos, complejos inmunes, factores del complemento y las células autorreactivas (9). De igual manera, el lupus eritematoso sistémico conlleva a un proceso inflamatorio e incremento de muerte celular mediante el mecanismo de apoptosis, donde se presenta una falencia en la eliminación de residuos celulares o cuerpos apoptóticos por los fagocitos, cuyos restos se transportan en vesículas para ser liberados, obteniendo una generación constante de autoantígenos modificados, haciendo su presentación al sistema inmune. Lo anterior lleva a la generación de autoanticuerpos que están dirigidos a antígenos propios (10). Los autoanticuerpos se unen a los antígenos propios (RNA, DNA, restos apoptóticos, etc.) que ingresan a la circulación sistémica. A estas uniones se le denomina complejos inmunes (antígeno-anticuerpo), los cuales se pueden depositar en las membranas basales llevando a la activación del complemento (10), lo que induce la aparición del proceso inflamatorio y por tanto las subsecuentes presentaciones o manifestaciones clínicas dependiendo del órgano afectado (11), un ejemplo son aquellos complejos inmunes formados por anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-sdDNA) que participan en el daño renal y cutáneo (12). Otros complejos inmunes se unen al receptor FcγRIIa de las células dendríticas plasmocitoides (DCp) o al receptor de antígeno del LB específico. Ya ligadas al receptor, serán internalizadas y se unirán a uno de los receptores de la membrana endosómica Toll like receptor (TLR) que son parte del sistema inmune innato. Se han logrado dilucidar aproximadamente 13 TLRs diferentes y localizados en membrana celular o en vesículas endosómicas y que tienen gran especificidad por su ligando respectivamente. El TLR-7 reconoce específicamente RNA de cadena simple y el TLR-9 a DNA, ya unidos

estos complejos antígeno-anticuerpo con los receptores TLRs activaran una cascada de cinasas que conllevan a la síntesis masiva de interferón alfa (INF- α), llamado interferón tipo 1. Asimismo, se han descrito estímulos endógenos con la capacidad de estimular interferón tipo 1 por vías diferentes a los TLRs. Además de la estimulación de INF- α , se producen las citocinas IL-2, IFN γ , IL-4, IL-6, IL-10 y factor del crecimiento transformante beta (TGF- β), BAFF (BLyS) y APRIL, estas dos últimas promotoras de la supervivencia y diferenciación de LB (13). Seguidamente posterior a la síntesis del interferón tipo 1, se estimula la activación de los LT, los cuales interaccionan con los LB, donde ocurre la unión de receptores de los linfocitos LT (TCR) con el péptido antigénico a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), provocando la articulación entre las moléculas CD40 de LB como célula presentadora de antígenos y su enlace CD40L de los LT. Este ajuste de los LT, provoca la producción de citocinas, quienes al actuar sobre los LB estimulan la producción de anticuerpos (11), llevando a una mayor formación de complejos inmunes y la activación de LT citotóxicos (LTc) que conceden autoantígenos y perpetúan el círculo patogénico (13).

CAPITULO III

3.1.CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Como primera medida, se debe diferenciar los criterios de clasificación de los criterios diagnósticos. Cuando se hace referencia a los primeros, se intenta homogeneizar los criterios de selección de pacientes para de esta manera se puedan comparar resultados de estudios y/o ensayos clínicos previamente realizados. Los criterios de diagnósticos no son los mismos, pues el diagnóstico requiere un cuidadoso estudio para cada paciente (14). Los criterios de clasificación establecidos por la American College of Rheumatology (ACR) y por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) han quedado relegados por los nuevos criterios establecidos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR (EULAR/ACR) (15). En esta última publicación de consenso se establecen nuevos criterios para la clasificación de LES. Estos incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA >1:80 en células HEp-2 o test similar) en al menos en una ocasión como criterio obligatorio, a lo que se añaden 7 criterios o dominios clínicos y 3 inmunológicos, con puntuaciones de cada criterio que oscilan entre 2 y 10. Los pacientes que tengan más de 10 puntos pueden ser clasificados como LES, con una sensibilidad y especificidad del 96,1% y 93,4%, respectivamente. Por otro lado, para el diagnóstico del LES es fundamental la sospecha clínica, puesto que es una entidad con afectación multisistémica y es obligado hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia y vasculitis, entre otras (16). Se recomienda tener en cuenta que existen pacientes con LES que son ANA negativos (alrededor del 2%) y, por tanto, los criterios de clasificación indicados anteriormente no deben excluir el diagnóstico de LES ni cambiar esquemas de tratamiento (15). Por tanto, el diagnóstico de LES se debe basar en una minuciosa evaluación de los pacientes de forma individualizada y por un grupo de facultativos especializados en enfermedades autoinmunes (16).

3.2. BIOMARCADORES.

En los últimos años se han descrito múltiples biomarcadores tanto de LES en general como específicos de afectación renal (17). Estos han contribuido a exponer algunos aspectos importantes de su mecanismo patogénico, pero en la práctica clínica no ha sido posible el reemplazo de los marcadores tradicionales tales como proteinuria, hematuria, filtrado glomerular y biopsia renal, para prever un enfoque diagnóstico o pronóstico (18). Sin embargo, se vislumbra en un futuro próximo, un prometedor panorama en el manejo de los pacientes con nefritis lúpica.

Entre los marcadores más destacados se encuentran: determinación de scRNA-seq en piel como reflejo de enfermedad renal (19), estudio de expresión génica de células inmunológicas en orina (20), determinación de TWEAK en orina, determinación en suero de sTNF y niveles urinarios de VEGF (21). Finalmente, el estudio mediante técnicas de proteómica en orina ha dado resultados que podrían ser de utilidad para evaluar la progresión y eficacia de los tratamientos empleados (22).

3.3. EVOLUCIÓN

Aquellos pacientes quienes cursan con LES, tienen un altísimo índice de morbi-mortalidad precoz, esto debido a infecciones a repetición, desarrollo de arteriosclerosis precoz, refractariedad a los tratamientos y gravedad de las lesiones en órganos afectados. Cabe destacar que, aunque estas complicaciones han decrecido de forma considerable en los últimos años, todavía la relación de mortalidad a los 15 años del diagnóstico está entre 5 y 15%. Por tanto, aún quedan muchos objetivos por alcanzar de cara a mejorar la calidad y esperanza de vida (23). Está demostrado que la afectación renal es, junto a la neurológica, el factor más determinante de todos los tipos de complicaciones. A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, la insuficiencia renal continúa siendo una problemática no resuelta.

Un aproximado que ronda del 5 al 20% de los pacientes con nefritis lúpica desarrollan hacia la insuficiencia renal crónica (24). Dado que en su mayoría de la población debuta en edades tempranas, se hace imperante disponer de estrategias que eviten el progreso de esta complicación. Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (25).

Factores de riesgo de insuficiencia renal crónica en pacientes con nefropatía lúpica

Características de paciente	Datos serológicos	Datos histológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Afroamericanos o latinoamericanos • Retraso en el diagnóstico • Varón • Inicio en infancia o adolescencia • Hipertensión arterial • Proteinuria nefrótica en inicio • Disminución de filtrado glomerular en el diagnóstico • Remisiones incompletas a los 12 meses • Recidivas frecuentes • Falta de adherencia a los tratamientos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ac antifosfolípido o síndrome antifosfolípido • Hipocomplementemia persistente • Título elevado de Ac anti dsDNA • Título elevado de Ac anti C_{1q} 	<ul style="list-style-type: none"> • Clase III o IV (ISN/RPS) • Elevado índice de actividad • Semilunas en más del 50% de los glomerulos • Microangiopatía trombótica • Daño tubulointersticial importante

Tomado de Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lúpica.2020.

CAPITULO IV

4.1. GLOMERULONEFRITIS: UNA COMPLICACIÓN CAMBIANTE DEL LES

Las Glomerulonefritis constituyen una complicación cambiante del LES que aún, en la actualidad, resultan en daño renal en el 30% de los pacientes. En el campo investigativo, han existido esfuerzos encaminados a vincular los mecanismos patogénicos con la propia definición de la enfermedad y con las nuevas terapéuticas aplicadas (26).

En modelos experimentales murinos, la nefritis lúpica (NL) puede ser inducida a un status quimérico a través de la administración parenteral de células T in “offspring” ya que resulta interesante poder saber si la distribución de células quiméricas es diferente en el riñón de mujeres con lupus en comparación con riñones normales. En este sentido, un artículo recientemente publicado halló que las células quiméricas están presentes de forma significativa con mayor frecuencia en riñones con NL en relación a riñones normales, y algunas de estas células quiméricas son células T las que, probablemente sean las que inician el proceso de la nefritis en el LES (27).

La NL consta de varios patrones histológicos y de un rango clínico variable. Hoy día no están claros los mecanismos patogénicos subyacentes de las variantes histológicas de la misma, pero hallazgos recientes en lupus murino dilucidaron el rol esencial jugado por las citocinas Th1 en el desarrollo de la NL difusa y de las Th2 en la NL membranosa, lo cual sustenta la posibilidad de que el balance individual Th1/Th2 sea una de las determinantes críticas para la histopatología de esta afección sobre todo en el contexto de las células periféricas CD4+ de pacientes con LES pudiendo constituir un índice histopatológico y predictivo de NL (28).

Los anticuerpos Anti-DNA pueden favorecer el desarrollo de la patogénesis de la glomerulonefritis (GN) por reacción cruzada con la alfa-actinina en modelos murinos y en algunos pacientes con LES. La activación del complemento por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos administrados o antígenos ya presentes en las regiones subendotelial y mesangial del tejido renal provocan una respuesta inflamatoria que conlleva al daño renal (29).

El pronóstico de mejoría de los pacientes con lupus ha sido muy notable durante las últimas 4 décadas incluyendo 20 años de observarse una mayor tasa de supervivencia. Fundamental

y determinante el uso de instrumentos de medición de actividad de la enfermedad con su influencia sobre un adecuado control clínico de la evolución, en conjunto con el uso de modernos tratamientos, incluida la inmunoterapia (30).

4.2.NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA

Para la nefritis lúpica proliferativa, se tienen documentados estudios con alto valor científico, sin embargo, la severidad de los parámetros de desenlace para evaluar fallo renal y muerte tomarán al menos 5 años para la definición de resultados definitivos (31).

Los pacientes con lupus pueden asociarse con enfermedades como Síndrome antifosfolipídico secundario desarrollando una florida enfermedad con la presencia de trombosis venosa predominante. Una serie de 275 pacientes con lupus, mostró como el 30% de ellos desarrolló enfermedad renal, fundamentalmente glomerulonefritis con síndrome nefrótico y de este grupo el 16.9% desarrolló fallo terminal; de los cuales el 15.7% fallecieron como desenlace (32).

4.3. TRATAMIENTO

- Medidas generales

Información de la situación en curso del padecimiento al paciente. Reposo adecuado. Cremas fotoprotectoras. Tratamiento con esteroides a dosis altas o inmunosupresores.

Inmunización frente al virus de la influenza.

Tratamiento precoz de las infecciones.

Antiinflamatorios no esteroideos. En manifestaciones musculoesqueléticas o serositis leves.

- Antipalúdicos

En manifestaciones cutáneas y como coadyuvante de los esteroides en afección sistémica.

Hidroxicloroquina: dosis máxima 6,5 mg/ kg/día.

Cloroquina: 3,5-4 mg/k/día.

- Corticoides

Terapia inicial

En manifestaciones que no ponen en peligro la vida (serositis, artritis, alteraciones hematológicas, exantemas, etc.): dosis bajas, 0,5 mg/ kg/día de prednisona o equivalente, preferiblemente en una dosis matutina.

En manifestaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida de forma inmediata (nefropatía, afectación neurológica, anemia hemolítica): dosis altas, 1-2 mg/kg/día en 1 a 3 dosis.

En enfermedad grave con importante riesgo vital (hemorragia pulmonar, afectación neurológica grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva): Bolos intravenosos de metilprednisolona: 20 mg/kg, hasta un máximo de 1 gramo, por 3 días.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la investigación original realizada por Severiche Maury et. al, (2014), se documentó que entre las manifestaciones clínicas más frecuentes sobresalió el compromiso hematológico (71,3%), seguido del renal (68,7%) y, por último, pero no menos importante, la afectación articular (68,7%); los hallazgos anteriormente descritos han sido reportados como las manifestaciones más frecuentes en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la diversa literatura mundial. El grado de compromiso tanto renal como hematológico, se ha descrito con un alto protagonismo y por supuesto una significativa y elevada prevalencia en el grupo etario de mestizos e hispanos; además en un estudio de cohorte llevado a cabo por Anaya et al. que se centró en un estudio de cohorte de pacientes colombianos con LES, concluyó que fue ligeramente menor a la observada en pacientes afrodescendientes de la cohorte de lupus de Hopkins (75%) y similar a lo observado en afrodescendientes de la cohorte LUMINA (68,9%) y en estudios con pacientes asiáticos como el de Tang et al. (73,2%) donde de igual manera se analizó la prevalencia de dichas manifestación clínicas.

Asimismo, en un estudio de revisión sistemática realizada por Ruiz-Arriaga et. Al, (2019), donde se propuso maximizar la importancia del estudio dirigido y enfocado hacia el contexto renal y su íntima relación en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, se logró determinar la presencia de nefritis lúpica en hasta en un 70% de los pacientes con dicha patología, siendo esta, la causa del desarrollo de enfermedad renal crónica hasta en un 20% en esta población. Los diferentes análisis de paraclínicos detectan proteinuria, hematuria o cilindros en un parcial de orina, y por consiguiente y de manera conjunta se sugiere la realización de una biopsia renal para confirmar el compromiso a nivel del mismo, siendo este el estudio de elección para llegar al diagnóstico de nefritis lúpica o de algún grado de compromiso secundario, de igual manera permite clasificar la enfermedad e instaurar el tratamiento propicio y, finalmente orienta a una aproximación del pronóstico funcional y/o en definitiva al posible trasplante renal del paciente.

CONCLUSIONES

En la nefritis lúpica, la recomendación es que se aborde y se descarte como una complicación en todos aquellos pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, puesto que se ha documentado que esta anomalía y afectación se encuentra presente hasta en 70% de los pacientes en los primeros tres años de evolución.

Las pautas que se publicaron en el año 2019 para el diagnóstico de la enfermedad presentan a la nefritis lúpica como el determinante clínico de mayor relevancia.

El diagnóstico confirmatorio de la nefritis lúpica, se lleva a cabo por medio de biopsia renal, la cual, a su vez orienta el tratamiento y el pronóstico de la misma, ya que hasta en un 20% evoluciona a enfermedad renal crónica que conlleva a terapia de sustitución renal o en última instancia a trasplante. Es por esto, que se hace imperante que el estudio de la misma, haga parte del abordaje diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico desde que se sospeche por su cuadro y manifestaciones clínicas.

Alrededor de los seis meses de instaurado el tratamiento, puede objetivarse la mejoría clínica, por tanto, toma suma importancia el diagnóstico y tratamiento oportuno, puesto que pueden disminuir las consecuencias y/o secuelas a largo plazo, que se traducen básicamente en un desalentador pronóstico tanto funcional como de expectativa de vida del paciente y en el mejor de los escenarios, con la vía unidireccional del trasplante renal.

Por último, hay que recalcar que el Lupus Eritematoso Sistémico y sus complicaciones renales, representan un reto para las presentes y futuras investigaciones. No obstante, a pesar de que hoy en día aun no es clara su etiología ni sus mecanismos patogénicos, se debe seguir recurriendo lo que se supone por el momento, de una aprobación multidisciplinaria sobre el uso de inmunosupresores. Sin embargo, los enfoques prospectivos muestran un panorama alentador, con los cuales se pretende mejorar los resultados actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.felupus.org>.
2. Constanza Danielsen. TERAPIAS FUTURAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 2011; 68(56-64).
3. Roper GFK. (2012). Lupus Awareness Survey for the Lupus Foundation of America [Executive Summary Report]. Washington D. Hechos y estadísticas sobre lupus. Executive Summary Report. 2012.
4. Mason LJ ID. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Oxford textbook of clinical nephrology. 2005;(809-829).
5. Grennan DM. Estudios familiares y gemelos en lupus eritematoso sistémico. Rheumatology. 2001; 28 (4)(758-60).
6. Deng Y TB. Avances en lupus genética y epigenética.. Curr Opin Rheumatol. 2014; 26 (5)(482-92).
7. Costenbader KH. El tabaquismo y el riesgo de lupus eritematoso sistémico: un metanálisis.. Arthritis Rheum. 2004 ; 50 (3)(849-57).
8. L. AO. Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado. Estudio aleatorizado y multicéntrico. Reumatol Clin. 2010; 6(5)(250–255).
9. Ramirez G. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia, Lupus Eritematoso Sistémico. Seguro social. 2011;(11-50).
10. Soto-Vargas J. Inmunopatogenia de Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Med MD. 2011; 2 (3)(170-179).
11. Romero MG. Citocinas y lupus eritematoso sistémico. Gac Méd Caracas. 2009; 117(3)(196-211.).
12. Silva C. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, parte II: Rol de los Componentes del Sistema Inmune y de los Autoanticuerpos. Rev. chil. reumatol. 2009; 25(4)(140-147).
13. Gelpí. S. Anticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Especial mención al lupus eritematoso sistémico. ReumatolClin. 2008 ; 4(Supl 1:S11-6.).
14. Aggarwal R. Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67(7).
15. Aringer M. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019; 71(9).

16. DJ. W. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults: Post TW. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019.
17. Rovin BH. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95(2).
18. Soliman S MC. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol.* 2017.
19. Der E. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2017; 2(9).
20. Arazi A. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol.* 2019; 20(7).
21. Adhya Z. Soluble TNF-R1, VEGF and other cytokines as markers of disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus.* 2019; 28(6).
22. Anania F. Discovery and Qualification of Candidate Urinary Biomarkers of Disease Activity in Lupus Nephritis. *J Proteome Res.* 2019; 18(3).
23. Dörner T FR. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;(393).
24. Sisó A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(5).
25. Tesar V HZ. Understanding Histopathologic Characteristics to Predict Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(5).
26. Davidson A AC. Patogénesis and treatment of systemic lupus eythematosus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 5(4675).
27. Hovinga IC. Chimerism occurs twice as often in lupus nephritis as in normal kidneys. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(9).
28. Nakashima H AMMK. Th1/Th2 balance of SLE patients with lupus nephritis. *Rinsho Byori.* 2006; 54(7).
29. Seelen MA DM. The role of complement in autoimmune renal disease. *Autoimmunity.* 2006; 39(5).
30. D. GD. Indicators of diseases activity, prognosis, and the treatment of systemic lupus. *Current Opinion Rheumatol.* 1994; 6.
31. Arringer M. SJS. Systemic lupus erythematosus-activity and outcomes. *Z. Rheumatol.* 2006;(24).
32. Moss K E IDA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipids syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus and lupus alone. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40(8).

33. Bustamante JG. Síndrome antifosfolípido (Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, APS, APLS). StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). 2020.
34. Weening J. La clasificación de la glomerulonefritis en el lupus eritematoso sistémico revista. Soc. Nephrol. 2004; 15 (2)(241-50.).
35. Molina JG. Lupus eritematoso sistémico. 9th ed.