

ARTÍCULO ORIGINAL:

FACTORES DE RIESGO DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ESTUDIADAS EN CONSULTA DE REUMATOLOGÍA

Risk factors for lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus studied in a rheumatology clinic

Sergio Orlando Escalona-González¹ , Alejandro Jarol Pavón-Rojas¹ , Luis Alcides Vázquez-González¹ , Lisvan Cisnero-Reyes¹ , Zoraida Caridad González-Milán^{1,2} .

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas, Cuba.

² Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas, Cuba



Citar Como: Escalona-González SO, Pavón-Rojas AJ, Vázquez-González LA, Cisnero-Reyes L, González-Milán ZC. Factores de riesgo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico estudiadas en consulta de Reumatología. SPIMED [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso];1(2):e18. Disponible en: <http://www.revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/18>

**Correspondencia a:**

Sergio Orlando Escalona-González

Correo Electrónico:

soresgo@nauta.cu

Conflicto de Intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Recibido: 22-05-2020

Aceptado: 25-06-2020

Publicado: 25-06-2020

Palabras Clave: Lupus Eritematoso Sistémico; Nefritis Lúpica; Factores De Riesgo; Albuminuria.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Lupus Nephritis; Risk Factors; Albuminuria.

RESUMEN

Introducción: existen factores de riesgo que pueden propiciar la aparición de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Objetivo: identificar los factores de riesgo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico, atendidas en consulta de Reumatología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, de la provincia Las Tunas, en el período febrero 2019 a febrero 2020.

Métodos: se realizó un estudio analítico, retrospectivo, de tipo caso-control, en pacientes con lupus eritematoso sistémico y factores de riesgo de nefritis lúpica, atendidas en la institución y periodo de tiempo declarado en el objetivo. La muestra quedó conformada por 88 pacientes, 22 con nefritis lúpica diagnosticada y 66 sin evidencias de lesión renal. Los factores de riesgo de nefritis lúpica se estimaron al calcular Odds ratio, intervalo de confianza y probabilidad para un 95 %.

Resultados: en ambos grupos la totalidad de pacientes correspondió al sexo femenino. En el grupo casos la media de edad fue superior, 44,23±9,18 años. Se encontró mayor incidencia de antecedente de enfermedad renal, azoados alterados, proteinuria y hematuria en las pacientes con nefritis lúpica. La albuminuria alterada (OR 3,86), el sedimento urinario activo (OR 2,91), el diagnóstico de lupus en edades adolescentes (OR 3,57) y más de seis años de evolución del lupus (OR 3,61) resultaron factores de riesgo de nefritis lúpica.

Conclusiones: se identificaron como factores de riesgo la albuminuria alterada, el sedimento urinario activo, el diagnóstico del lupus en edades adolescentes y más de seis años de evolución del lupus.

ABSTRACT

Introduction: there are risk factors that can lead to the appearance of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus.

Objective: to identify the risk factors for lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus, treated at the Rheumatology clinic of the Teaching General Hospital “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, from the Las Tunas province, in the period February 2019 to February 2020..

Methods: an analytical, retrospective, case-control study was performed in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis risk factors, treated at the institution and the time period stated in the objective. The sample was made up of 88 patients, 22 with diagnosed lupus nephritis and 66 with no evidence of kidney injury. Lupus nephritis risk factors were estimated by calculating Odds ratio, confidence interval, and 95% probability.

Results: in both groups all patients corresponded to the female sex. In the case group, the mean age was higher, 44.23 ± 9.18 years. A higher incidence of a history of kidney disease, altered azoles, proteinuria and hematuria was found in patients with lupus nephritis. Altered albuminuria (OR 3.86), active urinary sediment (OR 2.91), the diagnosis of lupus in adolescents (OR 3.57) and more than six years of evolution of lupus (OR 3.61) resulted lupus nephritis risk factors.

Conclusions: albuminuria, active urinary sediment, diagnosis of lupus in adolescents and more than six years of evolution of lupus were identified as risk factors.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida con un amplio espectro de afectación en diferentes órganos, se caracteriza por fases de crisis y remisiones. Se muestra una mayor incidencia en el sexo femenino, con una razón de 9 a 13 mujeres por cada hombre. Más del 50 % de las personas con LES desarrollan nefritis lúpica (NL), en los pacientes de raza negra, el curso natural de la enfermedad puede ser más desfavorable.¹

Es variable la cantidad de enfermos con NL que desarrollan insuficiencia renal terminal, la cual es frecuente encontrarla a los 10 años de evolución del lupus, aunque existen casos atípicos que conllevan rápidamente a la aparición de esta. Además de los casos atípicos, las clases proliferativas III y IV se asocian a la aparición temprana de enfermedad renal crónica (ERC).²

La NL tiene diversas formas de presentación clínica, y depende de la clase que se presente. Se caracteriza por afectar toda la arquitectura renal: los glomérulos, vasos sanguíneos, los túbulos y el intersticio. Es frecuente encontrar hematuria, proteinuria, hipertensión arterial y cierto grado específico de daño renal que se evidencia por la detección de biomarcadores. El informe de la clase de NL mediante la biopsia renal tiene un rol esencial en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.³

La fisiopatología de la NL se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-ADN e inmunocomplejos circulantes de daño renal, disfunción e hiperactividad de los linfocitos B que a su vez producen más anticuerpos anti-ADN y una concentración elevada de nucleosomas. El diagnóstico certero de la NL requiere la realización de una biopsia renal, mediante la cual se confirma la clase anatomopatológica presente y el índice de actividad/cronicidad, de estos aspectos, en gran medida, depende la evolución de la enfermedad.⁴

Las manifestaciones de la NL son muy variables y pueden ir desde una proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, por lo que es necesaria la realización de biopsia renal a los pacientes con LES si existe cualquier evidencia de afectación renal.⁵

La NL confiere peor pronóstico al LES, con un aumento de la morbilidad. Hasta el 10 % de los pacientes con NL pueden desarrollar ERC terminal y esta a su vez depende de la clase de NL. Así, en la clase IV (proliferativa difusa) hay un 44 % de desarrollo de enfermedad renal terminal a los 15 años.⁶

Se debe considerar la presencia de NL en cualquier paciente diagnosticado de LES que presente un deterioro de la función renal, proteinuria, sedimento urinario activo e hipertensión arterial. No existe una buena correlación entre los hallazgos analíticos y la gravedad de la afectación renal, y se conoce que los datos histológicos son clave para el manejo terapéutico del paciente, ante la sospecha de NL está indicada la realización de una biopsia renal. La **imagen 1** muestra la clasificación de la nefritis lúpica según la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal.

Aunque ha mejorado dramáticamente el pronóstico en estos pacientes, la NL todavía constituye el principal predictor de mortalidad: 6 veces más en comparación con la población general y 26 veces más si se deja progresar hacia una ERC terminal.⁸

La presentación clínica de la NL se denomina por la presencia de proteinuria (> 0,5 g/d) o un índice urinario proteína/creatinina (> 0,5 mg/mg). También se exige la presencia de sedimento urinario activo de más de 5 células rojas sanguíneas por campo de alta potencia. No obstante, la "NL silente" puede ocurrir en ausencia

Clasificación de la nefropatía lúpica según la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal

Clase I	Nefritis lúpica mínima mesangial Glomérulos normales al microscopio óptico. Depósitos mesangiales en inmunofluorescencia
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiperplasia mesangial al microscopio óptico. Depósitos mesangiales en inmunofluorescencia
Clase III	Nefritis lúpica focal Lesiones activas o inactivas focales con proliferación endocapilar o extracapilar segmentaria o global que afecta a menos del 50% de los glomérulos. Depósitos subendoteliales
Clase IV	Nefritis lúpica difusa Proliferación endocapilar o extracapilar (activa o inactiva) segmentaria o global que afecta al 50% o más de los glomérulos. Los depósitos inmunes subendoteliales difusos son frecuentes
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales de distribución global o segmentaria o visualización de sus secuelas morfológicas
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis El 90% o más de los glomérulos presentan esclerosis global, sin datos de actividad

Imagen 1. Clasificación de la nefritis lúpica

de cualquiera de estos marcadores y es necesaria la biopsia renal para confirmar la participación renal. La NL constituye la principal causa de ERC terminal y se asocia con un incremento de la morbilidad en pacientes con LES.⁹

En la actualidad amerita un gran valor la estratificación de los factores de riesgo de daño renal en los pacientes con LES, porque un diagnóstico temprano de la afección permite la imposición de tratamiento encaminado a la dolencia renal, y así se contribuye a la mejora de la calidad de vida del paciente y a la disminución de la mortalidad.

La realización de la presente investigación cobra vital importancia dado que la elaboración de estudios clínico-epidemiológicos en contextos propios para identificar el comportamiento de diferentes modelos predictores es siempre conveniente debido a la existencia de variaciones de ámbitos geográficos y de protocolos de tratamiento, que indudablemente influyen en su desempeño. En Las Tunas se han publicado pocos estudios con respecto al desarrollo de NL en pacientes con LES, lo que permite que investigaciones que se realicen sobre el tema se consideren como necesidad científica.

El objetivo de la presente investigación es identificar los factores de riesgo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico, atendidas en consulta de Reumatología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", de la provincia Las Tunas, en el período febrero 2019 a febrero 2020.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de tipo caso-control en pacientes con lupus eritematoso sistémico y factores de riesgo de nefritis lúpica, estudiados en consulta de Reumatología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", de la provincia Las Tunas, en el período comprendido entre febrero de 2019 y febrero de 2020, con el objetivo de identificar los factores de riesgo de nefritis lúpica en la muestra de pacientes con lupus eritematoso sistémico incluidas en el estudio.

El universo estuvo conformado por 94 pacientes con lupus eritematoso sistémico estudiadas durante el período mencionado

(N=94). La muestra la formaron 88 pacientes mayores de 18 años y que dieron el consentimiento para su inclusión en el estudio. Se dividieron en dos grupos: el grupo de estudio (casos) formado por 22 pacientes con nefritis lúpica según evidencia del patrón de la biopsia renal y el grupo (control), con 66 pacientes con lupus eritematoso sistémico sin evidencia de enfermedad renal. Se excluyeron aquellas pacientes cuyas historias clínicas no contaron con los datos requeridos para realizar la investigación.

Las pacientes del primer grupo se seleccionaron mediante un muestreo no probabilístico intencionado, mientras que las del segundo grupo se les aplicó dos muestreos: primero un muestreo no probabilístico intencionado y posteriormente un muestreo aleatorio simple, propiciando una proporción matemática 1:3, para evitar sesgos inherentes a este tipo de investigación.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva a través del análisis porcentual y la media aritmética para las variables descriptivas. Para determinar los factores de riesgo se utilizó el programa Epiinfo versión 6, con el que se determinaron las razones de posibilidad (OR), los intervalos de confianza y de probabilidad para un 95 %. Para determinar las diferencias entre los grupos establecidos se aplicó el test de homogeneidad basado en la distribución Chi-cuadrado.

Posibilidad de asociación entre el ODDS RATIO y la probabilidad: Odds Ratio > 1 y probabilidad < 0,05: El factor constituye un riesgo real del evento. Odds Ratio > 1 y probabilidad > 0,05: La relación entre el factor y el evento está influido por el azar. Odds Ratio < 1 y probabilidad > 0,05: La relación entre el factor y el evento está influido por el azar. Odds Ratio < 1 y probabilidad < 0,05: El factor estudiado es un factor protector.

El estudio se realizó con la autorización del personal asistencial y administrativo de la institución y se sustentó en los principios de la ética médica. Los instrumentos de recogida de la información fueron aplicados en lugares adecuados y con privacidad. Se cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Al observar las características basales de las pacientes con lupus eritematoso sistémico vs nefritis lúpica, la edad media fue de 44,23±9,18 años en las pacientes con NL y 36,15±8,56 años en aquellas sin NL. El 100 % de la muestra estudiada perteneció al sexo femenino. El 40,91 % tenía antecedentes de hipertensión arterial, cifra ligeramente inferior al 43,94 % de los pacientes del grupo control. En ambos grupos se obtuvo una incidencia similar de diabetes mellitus (22,73 %; 27,27 %); el antecedente familiar de enfermedad renal fue mayor en el grupo casos (31,82 % vs. 25,76 %). En el grupo casos hubo una mayor frecuencia de pacientes con valores de azoados alterados (86,36 %). En cuanto a la proteinuria positiva, se presentó en el 63,64 % y el 56,06 % de las pacientes con NL y LES respectivamente. La hematuria fue una variable con semejante incidencia; 27,27 % y 24,24 %. Los años de evolución del LES fue mayor en el grupo casos (7,04±3,38 años). (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

Factores asociados	Casos (n=22) %	Controles (n=66) %
Edad (años x±DE)	44,23±9,18	36,15±8,56
Hipertensión arterial	40,91	43,94
Diabetes mellitus	22,73	27,27

Fuente: planilla de recolección de datos

Tabla 1. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

Antecedente familiar de enfermedad renal	31,82	25,76
Azoados alterados	86,36	74,24
Proteinuria positiva	63,64	56,06
Hematuria	27,27	24,24
Años de evolución del LES (años x±DE)	7,04±3,38	4,22±2,54

Fuente: planilla de recolección de datos

La albuminuria alterada (OR 3,86), el sedimento urinario activo (OR 2,91), el diagnóstico de lupus en edades adolescentes (OR 3,57) y más de seis años de evolución del lupus (OR 3,61) resultaron factores de riesgo de nefritis lúpica. (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo de presentar nefritis lúpica.

Factores de riesgo	Casos		Controles		RD (OR)	IC 95 % LI-LS	P
	No	%	No	%			
Albuminuria alterada	19	86,36	41	62,12	3,86	1,04-14,39	0,034
Sedimento urinario activo	15	68,18	28	42,42	2,91	1,05-8,08	0,036
Diagnóstico del lupus en edades adolescentes	13	59,09	19	28,79	3,57	1,31-9,74	0,011
Más de seis años de evolución del lupus	17	77,27	32	48,48	3,61	1,19-10,94	0,019

Fuente: cálculos obtenidos por el procesador estadístico Epiinfo.

DISCUSIÓN

El estudio sobre los factores de riesgo de nefritis lúpica subestima en ocasiones la predicción de esta enfermedad, son múltiples los estudios realizados, pero todavía no se ha logrado conformar una estratificación de estos factores de riesgo debido a las peculiaridades de cada caso y a los diferentes estudios complementarios existentes. Los pacientes con LES en algún momento de su vida padecerán NL; sin embargo, en ocasiones no se ha logrado demostrar la correlación existente entre las variables presentes tanto en el lupus como en la nefritis lúpica.

En la presente investigación, se encontró que los pacientes con valores patológicos de albuminuria presentan una probabilidad 3,86 veces mayor de que aparezca la nefritis lúpica que aquellos con albuminuria normal, lo cual puede estar en relación con el avance de la NL hacia estadios más avanzados.

La NL produce una injuria renal que se traduce en un daño característico a la membrana basal glomerular, que ocasiona el aumento de la permeabilidad glomerular con disminución del proteoglicano y fusión de los pedicelos de los podocitos, con el consiguiente aumento de tamaño de los poros de dicha membrana que causa la pérdida de su carga negativa, así se logran escapar las proteínas por la orina, lo que da lugar a elevados valores de albuminuria en la NL.¹⁰

Se ha demostrado que el cociente albúmina/creatinina realizado en la orina al azar, es más específico a la hora de establecer

valores sugerentes de nefritis lúpica. En este hospital no existe equipamiento ni kits disponibles para la realización de este, por lo que los valores patológicos de albuminuria medidos mediante la recogida de orina de 24 horas puede ser considerado de valor pronóstico considerable de NL en pacientes con LES.

El compromiso renal por LES se presenta en cerca de un 50 % de los pacientes en algún momento de la enfermedad y es considerado como un indicador de morbimortalidad. A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y del arsenal terapéutico disponible actualmente, las tasas de respuesta (remisión completa + remisión parcial) en NL no superan el 60 % en el mejor de los casos. Cerca de un 25 % de los pacientes con afectación renal por LES progresarán a glomeruloesclerosis con requerimiento de terapia de reemplazo renal.³

Otro factor de riesgo que fue demostrado en el presente trabajo con significación estadística es el diagnóstico del lupus en edades adolescentes, se obtuvo una probabilidad de 3,57 veces mayor de nefritis lúpica en los pacientes cuyo diagnóstico de LES fue en la etapa antes mencionada.

Alfadhli S et al.¹¹ informan que a pesar de que el lupus es una poligenética y multifactorial enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos, si se diagnostica precozmente y se controlan los factores de riesgo de progresión, se puede retrasar la aparición de la nefritis, e incluso, aunque esta se evidencie, se puede lograr un gran control y un no avance a etapas finales.

Hasegawa T et al.¹² plantean que mientras más precoz aparece el LES, mayor margen de evolución tiene la NL, debido a que el daño renal se instaura más rápido, en estos pacientes es frecuente observar ERC asociada, como factor desencadenante de numerosos episodios mortales.

Del 15 al 20 % de todos los pacientes con LES tienen un debut de la enfermedad antes de los 16 años. Se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes que pueden localizarse en el glomérulo, en los vasos sanguíneos y a lo largo de la membrana basal tubular. Pueden producirse por la interacción de auto-anticuerpos con auto-antígenos, como inmunoglobulinas o nucleosomas sobre los que posteriormente se enlazan los auto-anticuerpos.⁴

Durante los primeros 5 años después del diagnóstico de LES, hasta el 60 % de los pacientes pueden desarrollar enfermedad renal, y después de 15 años, del 10-30% de los casos de NL severa progresa hacia enfermedad renal en estado terminal.⁹ Hay un intervalo entre las consecuencias del fallo de la tolerancia (por ejemplo: los autoanticuerpos) y el desarrollo de inflamación del órgano diana. En otras palabras, el fallo de la tolerancia podría ser menester para que el daño del órgano ocurra, pero no es suficiente y no determina el tipo de órgano involucrado, ni la severidad del daño.¹³

Otro de los factores de riesgo para presentar nefritis lúpica planteado en esta investigación es la presencia de sedimento urinario activo, con una probabilidad de 2,91 veces mayor que aquellos pacientes que no lo presentaban, esto se le atribuye a la presencia de algunas células debido al daño tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular ocurrido en la NL.

Un artículo mexicano¹⁴ publicado en 2017 muestra como el 75,3 % presentó cilindros eritrocitarios y el 13,3 % leucocituria. Además se verificó cómo existió un mayor índice de actividad de la enfermedad en aquellos que evidenciaron hallazgos de células, cristales y cilindros.

El curso de la nefritis lúpica es difícil de predecir por diversas razones, que incluyen la heterogeneidad de su presentación clínica, diferentes criterios de clasificación, la incidencia de transformación histológica y los diferentes tratamientos empleados. Ningún

factor parece ser determinante por sí solo en el pronóstico de la NL y una serie de factores demográficos, clínicos, de laboratorio e histopatológicos se han indicado que influyen en los resultados y la respuesta al tratamiento.¹⁵

Aún así es de importancia el estudio de diferentes factores de riesgo de NL en las poblaciones, debido a que estos posibilitan la estratificación y puntualización de los diferentes factores de riesgo encontrados. De allí la importancia en pesquisar la nefritis lúpica en pacientes de riesgo mediante la medición de albuminuria y la estimación de otros exámenes complementarios.¹⁶

La biopsia nos indica el grado de actividad y cronicidad de la NL de acuerdo con la presencia de determinadas lesiones glomerulares e intersticiales, cuya importancia radica en la toma de decisión de la actitud terapéutica a seguir.⁶ El depósito de inmunocomplejos no causa inflamación renal en una fracción grande de pacientes y que otros factores determinan si se establece la glomerulonefritis. Asimismo, la gran variabilidad en términos de patología, la respuesta a la terapia, y el desarrollo de enfermedad renal en estado terminal indican la existencia de factores que condicionan el fenotipo de la enfermedad.¹³

Según Wakasugi D et al.¹⁷ la nefritis lúpica puede estar presente en el 25% de los pacientes con LES sin signos clínicos de enfermedad renal. La actividad serológica (hipocomplementemia y elevación de anticuerpos anti-dsDNA) pueden también sugerir NL y se asocia con riesgo superior de caracteres histológicos. Los anticuerpos anti-C1q están fuertemente asociados con participación renal en LES, pueden predecir empeoramiento del cuadro, y su ausencia tiene un valor predictivo negativo de casi 100 %.¹⁸

Los pacientes que presentaban más de seis años de evolución del lupus tuvieron un riesgo 3,61 veces mayor de presentar NL. A pesar de que en algunos pacientes la NL se diagnostica concomitante al LES, los años de evolución del lupus se asocian fuertemente a la aparición de NL en aquellos pacientes que la enfermedad no ha sido diagnosticada aun.

En un estudio¹⁹ cuantitativo de corte transversal realizado en el período de 2010-2015, el 30 % de los pacientes con NL se le diagnosticó al mismo momento del LES; mientras que el 20 % presentó la lesión renal, identificada mediante biopsia renal a los 3 años de evolución de la enfermedad sistémica.

La presente investigación presentó como limitación que la muestra estudiada pertenece a un solo centro asistencial, por lo que los resultados del estudio pueden estar influidos por esta condición, además del análisis de las variables clínicas, se analizaron variables paraclínicas, pero solamente las determinadas en la consulta de Reumatología, por lo que en próximas investigaciones se considera pertinente el análisis de nuevas variables.

CONCLUSIONES

Se encontró que la albuminuria alterada, el sedimento urinario activo, el diagnóstico del lupus en edades adolescentes y más de seis años de evolución del lupus constituyeron factores de riesgo de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En el caso de que la determinación de NL fuese válida en la práctica clínica teniendo en cuenta estos factores de riesgo identificados, podría ser útil como apoyo en la toma de decisiones sobre el riesgo de aparición en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

SOEG se encargó de la redacción del manuscrito. Todos los autores se encargaron en la concepción y diseño de la investigación, recolección de los datos, en el análisis estadístico, la discusión de los resultados, en la revisión de la literatura actualizada y la revisión y aprobación de las versiones originales y finales del artículo.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Urrego T, Ortiz-Reyes B, Vanegas-García A, Muñoz CH. Transferrina y ceruloplasmina en orina de pacientes con lupus eritematoso sistémico. ¿Son útiles para diferenciar pacientes con nefritis lúpica? *Reumatol Clín* [revista en internet]. 2020 [citado 15 abril 2020];16(1):17–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.02.002>
2. Garavito G, Egea E, Fang L, Malagón C. Asociación de variantes polimorfas de los genes PTPN22, TNF y VDR en niños con nefritis lúpica: un estudio de tríos en familias colombianas. *Biomédica* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020];37:260-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3247>
3. González-Sánchez DA, Álvarez CM, Vásquez G, Gómez-Puerta JA. Papel de la vía de señalización del TWEAK/Fn14 en la nefritis lúpica y otros escenarios clínicos. *Nefrología* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020];37(2):118–125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.020>
4. Noriega S, Acosta de Camargo MG, Ortega M, Uviedo C. Manifestaciones bucales en pacientes pediátricos con nefritis lúpica. *KIRU* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020];14(1):58-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/kiru.2017.v14n1.8>
5. Bandera-Ramos Y, Ge-Martínez PY, Correa-Acuña Y. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a nefritis lúpica en una paciente de mediana edad. *MEDISAN* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020]; 21(8):1046-1051. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1015/pdf>
6. Fernández-Rodríguez ML, Blasco-Martínez A, Bouarich H. Afectación renal en las enfermedades autoinmunes sistémicas y en las vasculitis. *Medicine* [revista en internet]. 2019 [citado 15 abril 2020];12(82):4809-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.06.011>
7. Chávez-Guillén AV, Fernández-Rodríguez MI. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica. *Medicine* [revista en internet]. 2019 [citado 15 abril 2020];12(82):4849-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.06.015>
8. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL. Can we manage lupus nephritis without chroniccorticosteroids administration? *Autoimmunity Reviews* [revista en internet]. 2018 [citado 15 abril 2020];17:4–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.002>
9. Todolí-Parra JA, Tung-Chen Y, Micó L, Gutiérrez J, Hernández-Jaras J. Lupus nephritis with preserved kidney function associated with poorer cardiovascular risk control: A call for more awareness. *Hipertens Riesgo Vasc* [revista en internet]. 2018 [citado 15 abril 2020];35(3):110-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.002>
10. Koo H, Kim S, Chin H. Remission of proteinuria indicates good prognosis in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Lupus* [revista en internet]. 2016 [citado 15 abril 2020]; 25(1): 3-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203315595130>
11. Alfadhli S, Alfalakawi A, Ghanem A. Th-17 related regulatory network in the pathogenesis of Arab patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* [revista en internet]. 2016 [citado 15 abril 2020]; 19(5): 512-520. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12393>
12. Hasegawa T, Suzuki K, Kaneko Y, Takeuchi T. Proteinuria selectivity index as a prognostic biomarker in lupus nephritis. *Lupus* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020]; 26(6): 656-660. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203316676383>
13. Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S, Crispín JC, Rosetti F. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends in Molecular Medicine* [revista en internet]. 2018 [citado 15 abril 2020];24(4):364-378. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.003>
14. Martínez-Martínez M, Llamazares-Azuara L, Martínez-Galla D, Mandeville P, Valadez-Castillo F, Abud-Mendoza C, et al. Urinary sediment suggests lupus nephritis histology. *Lupus* [revista en internet]. 2017 [citado 15 abril 2020];26(6): 580-587. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203316669241>
15. Samokishina NA, Kozlovskaja NL, Shilov EM, Miroshnichenko NG. Types of lupus nephritis exacerbations: Prognostic significance. *Ter Arkh* [revista en internet]. 2008 [citado 15 abril 2020];80:10–4. Disponible en: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30169>
16. Ruiz-Iratorza G. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* [revista en internet]. 2012 [citado 15 abril 2020];32(Suppl.1):1-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.01.001>
17. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictivemeasures. *J Rheumatol*. [revista en internet]. 2012 [citado 15 abril 2020];39:79–85. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.110532>
18. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity* [revista en internet]. 2019 [citado 15 abril 2020];96:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
19. Espinoza-Cuevas G, Calcina-Cuevas NV, Mamani-Ortiz Y, Jiménez-de Sánchez M, Gutierrez-Mendez JE. Características clínico-epidemiológicas de la nefritis lúpica en pacientes con lupus en el Complejo Hospitalario Viedma, gestión 2010-2015. *Rev Cient Cienc Med* [revista en internet]. 2015 [citado 15 abril 2020];18(2): 5 – 9. Disponible en: http://www.scielo.org/bo/scielo.php?pid=S1817-74332015000200002&script=sci_abstract