

Nefritis Lúpica

Avances y perspectivas clínicas

Lupus Nephritis

Advances and clinical perspectives

MARTHA LUZ BARRERA-PONGUTÁ, JONATHAN TORO-ATARA,
ORLANDO MONTERO-GARCÍA • NEIVA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4889>

Resumen

La nefritis lúpica (NL) es una manifestación grave del lupus eritematoso sistémico (LES) que afecta aproximadamente a 50% de los pacientes con esta enfermedad, contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES, debido a su impacto en la función renal y su asociación con insuficiencia renal terminal. A pesar de los avances en la comprensión y tratamiento de la nefritis lúpica, sigue siendo una condición compleja con una presentación variable, lo que plantea importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4889>*).

Palabras clave: *nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, patogenia, diagnóstico, tratamiento.*

Abstract

Lupus nephritis (LN) is a serious manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) that affects approximately 50% of patients with this disease and contributes significantly to morbidity and mortality in patients with SLE, due to its impact on kidney function and its association with end-stage renal disease. Despite advances in the understanding and treatment of LN, it continues to be a complex condition with a variable presentation, posing important diagnostic and treatment challenges. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4889>*).

Keywords: *lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Dra. Martha Luz Barrera-Ponguta: Residente Medicina Interna, Miembro Grupo Investigación MIDneuropsy, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; Dr. Jonathan Toro-Atara: Internista y Nefrólogo. Profesor de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Servicio de Nefrología y Unidad Renal, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; Dr. Orlando Montero-García: Internista y Nefrólogo. Profesor de Semiología y Medicina Interna, Coordinador del Postgrado de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia).
Correspondencia: Dra. Martha Luz Barrera-Ponguta. Neiva (Colombia).
E-Mail: martu.barrera@gmail.com

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, heterogénea, con manifestaciones clínicas que varían ampliamente desde formas leves y autolimitadas hasta cuadros severos que ponen en riesgo la vida. Se caracteriza por una activación aberrante del sistema inmunológico, que resulta en la producción de autoanticuerpos. Este proceso autoinmune provoca inflamación multisistémica y puede comprometer diversos órganos, entre ellos los riñones.

La nefritis lúpica (NL) es una forma de glomerulonefritis crónica mediada por inmunocomplejos. Estos complejos se depositan en el glomérulo y otras estructuras renales, desencadenando una cascada inflamatoria mediada por el complemento, citocinas y células inmunes que conduce a daño glomerular y tubular, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal.

Epidemiología

La NL afecta entre 40 y 70% de los pacientes con LES a lo largo de su vida (1). Su incidencia y prevalencia están

influidas por factores demográficos y genéticos. La enfermedad tiene una alta prevalencia en mujeres, quienes representan aproximadamente 90% de los casos de LES, particularmente durante la edad reproductiva (2). Sin embargo, en los varones y en los pacientes con LES de inicio juvenil, la nefritis lúpica se presenta con mayor frecuencia y suele tener un curso más agresivo. (3)

Existen marcadas variaciones étnicas en la prevalencia y la gravedad de la NL. Las poblaciones afroamericanas, hispanas, asiáticas e indígenas presentan una mayor prevalencia y severidad de la nefritis lúpica en comparación con los pacientes caucásicos. Los pacientes afroamericanos e hispanos, en particular, presentan la enfermedad a edades más tempranas y muestran tasas más elevadas de progresión hacia enfermedad renal terminal (4-5). Se estima que entre 10 y 30% de los pacientes con NL progresan a insuficiencia renal terminal y requieren terapia de reemplazo renal. Sin embargo, las tasas de supervivencia renal y general han mejorado en las últimas décadas, gracias al diagnóstico temprano y a la implementación de terapias inmunosupresoras avanzadas (6).

Fisiopatología

El LES se desarrolla a partir de factores genéticos y ambientales que alteran la respuesta inmunitaria. Las variantes genéticas asociadas pueden incrementar la producción de ácidos nucleicos o dificultar su eliminación, estimular la producción de interferón tipo I (IFN- α) o reducir el umbral para la activación de células inmunitarias adaptativas. Generalmente, se necesitan múltiples variantes genéticas para crear un estado inmunitario susceptible, al cual los desencadenantes ambientales pueden inducir autoinmunidad (7-8).

La fisiopatología de la nefritis lúpica es multifacética y se desarrolla a través de varios mecanismos inmunológicos. Este proceso inicia con la detección de ácidos nucleicos inmunoestimuladores por parte de las células dendríticas, las cuales producen IFN- α lo que promueve la activación de células inmunitarias. Este interferón aumenta la capacidad de presentación de antígenos, activando linfocitos T y promoviendo la diferenciación de linfocitos B en productores de autoanticuerpos. Además, favorece la producción de factor activador de los linfocitos B (BAFF), que ayuda en la supervivencia y diferenciación de los linfocitos B (7-8).

Con la producción de autoanticuerpos, como los anti-ADN de doble cadena, que forman complejos inmunes que se depositan en el glomérulo, activando la vía del complemento. Esta activación genera productos como C3a y C5a, que reclutan células inflamatorias, incluyendo neutrófilos y macrófagos, los cuales desencadenan una respuesta inflamatoria local y daño tisular que, además, conduce a lesiones podocitarias, lesiones vasculares, incluyendo microangiopatía trombótica asociada con la activación del complemento y con autoanticuerpos antifosfolípidos, los cuales generan trombosis y daño vascular adicional. Las lesiones tubulointersticiales, caracterizadas por fibrosis y atrofia tubular (7-8).

Diagnóstico de la nefritis lúpica

El diagnóstico de la nefritis lúpica (NL) es fundamental para un manejo temprano y adecuado de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Las guías KDIGO 2024 enfatizan la importancia de una evaluación sistemática mediante biomarcadores séricos y urinarios, así como el papel esencial de la biopsia renal para estratificar la enfermedad y definir el tratamiento.

Los pasos clave en el diagnóstico incluyen:

- **Monitoreo regular y evaluación clínica:** se recomienda la vigilancia activa en pacientes con LES, dado que la afectación renal puede ser asintomática. (9)
- **Evaluación inicial de laboratorio:** el diagnóstico comienza con la medición de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), además se debe realizar uroanálisis para detectar proteinuria y sedimento urinario anormal. Se recomienda la prueba de relación proteína-creatinina en orina, anti-dsDNA y complemento sérico (9).
- **La nefritis lúpica** se considera probable si se observa proteinuria anormal (≥ 500 mg/día o proteína $\geq 2+$ en tira

reactiva) o un sedimento urinario positivo para acantocitos ($\geq 5\%$), cilindros de células rojas o cilindros de células blancas. En presencia de eGFR anormal o en descenso sin otra causa atribuible más que el LES, se recomienda la biopsia renal (9).

- **La biopsia** sigue siendo la herramienta estándar para el diagnóstico y pronóstico de la NL. Se recomienda realizar biopsia renal en los siguientes escenarios (9).
- **Proteinuria significativa** (≥ 500 mg/d en orina de 24 horas).
- **Síndrome nefrótico** (proteinuria >3.5 g/d con hipoalbuminemia).
- **Sedimento urinario activo** con hematuria glomerular o cilindros hemáticos.
- **Deterioro progresivo** de la función renal sin causa alternativa evidente.

Sin embargo, nuevos biomarcadores (como Galectin-3BP, MCP-1, Axl y microRNAs) están emergiendo como alternativas menos invasivas para el diagnóstico temprano y monitoreo de la enfermedad (8-9).

Clasificación de la NL

La clasificación de la NL de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS por sus siglas en inglés) es un sistema ampliamente utilizado para categorizar los hallazgos histopatológicos en biopsias renales de pacientes con NL (Tabla 1) (1-10).

El informe histopatológico debe incluir la puntuación de actividad y cronicidad según los criterios del *National Institutes of Health (NIH)*. Un índice alto de actividad indica respuesta potencial a la inmunosupresión, mientras que un índice elevado de cronicidad sugiere daño irreversible y peor pronóstico renal (9).

Actualmente existen propuestas de integrar lesiones adicionales, como daño a podocitos, microangiopatía trombótica y lesiones tubulointersticiales, para mejorar la correlación con la patología subyacente y el pronóstico renal (10).

Tratamiento de la nefritis lúpica

Las estrategias de tratamiento actuales se basan en la clasificación de la enfermedad, con regímenes específicos recomendados para diferentes clases de NL.

En el caso de la NL de clase I y II, que son menos graves, el enfoque generalmente es menos agresivo y es guiado según el grado de proteinuria:

- Proteinuria de bajo grado se centra en controlar la actividad sistémica del lupus y monitorear de cerca la función renal (9).
- En caso de proteinuria en rango nefrótico, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y un segundo agente inmunosupresor (micofenolato mofetilo (MMF), azatioprina (AZA), inhibidor de la calcineurina) (9).

Para la NL de clase III y IV, que son formas proliferativas, las pautas KDIGO 2024 recomiendan un tratamiento inicial con glucocorticoides combinados con una de las siguientes

Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica.

Clase	Nombre	Características patológicas	Manifestaciones clínicas
Clase I	NL mesangial mínima	Glomérulos normales en microscopía de luz, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia (IF).	Poca evidencia de enfermedad renal clínica.
Clase II	NL mesangial proliferativa	Hiperplasia mesangial. Depósitos de inmunocomplejos mesangiales en microscopía electrónica o IF.	Enfermedad renal clínica mínima, proteinuria <1 g/día.
Clase III	NL focal	Afecta <50% de los glomérulos Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar Depósitos inmunes subendoteliales.	Sedimento urinario activo, proteinuria (>1 g/día), compromiso variable de función renal.
Clase IV	NL difusa	Afecta ≥50% de los glomérulos Proliferación endocapilar extensa Depósito de inmunocomplejos subendoteliales.	Sedimento urinario activo, proteinuria, hipertensión y/o disfunción renal.
Clase V	NL membranosa	Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios, puede combinarse con características de Clase III o IV.	Síndrome nefrótico.
Clase VI	NL esclerosante avanzada	Esclerosis en >90% de los glomérulos, sin actividad residual.	Enfermedad renal terminal, microhematuria y proteinuria leve.

opciones: análogos del ácido micofenólico (MPAA), ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas, belimumab en combinación con MPAA o ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas, o MPAA con un inhibidor de la calcineurina cuando la función renal no está gravemente afectada (eGFR > 45 mL/min/1.73 m²). (9)

Después de la fase de inducción, la terapia de mantenimiento es crucial para evitar recurrencias y minimizar la progresión del daño renal. Las opciones terapéuticas de primera línea es el micofenolato mofetilo con mayor eficacia en la prevención de recaídas en comparación con la azatioprina. En pacientes que no toleran MMF o en aquellas planificando embarazo la azatioprina es una opción terapéutica. Además los inhibidores de la calcineurina: (tacrolimus y ciclosporina) son opciones en casos refractarios o cuando no se toleran MMF o AZA. Los glucocorticoides en mantenimiento se recomienda la reducción progresiva a la dosis más baja posible (9).

Nefritis lúpica refractaria

No existe una definición estándar ni una prueba de laboratorio específica que permita su identificación. Dado que la falta de respuesta al tratamiento puede atribuirse a diversas causas, su diagnóstico se considera de exclusión. Las razones más frecuentes de no respuesta al tratamiento incluyen la falta de adherencia a la terapia prescrita y la administración insuficiente de medicamentos convencionales (10 m).

En los casos donde los pacientes no responden a los tratamientos estándar, la selección de estrategias terapéuticas posteriores se basa en evidencia de baja a moderada calidad, entre las opciones terapéuticas exploradas, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab ha mostrado los resultados más prometedores. Su mecanismo de acción, dirigido a la eliminación de células B autorreactivas que podrían no haber sido completamente depletadas por la terapia estándar, es coherente con los modelos fisiopatológicos de la NL (11).

Terapias emergentes y nuevos enfoques

- **Belimumab:** inhibidor de BLyS utilizado como terapia adyuvante para mejorar la respuesta renal. Su incorporación a la terapia estándar ha demostrado reducir la actividad inflamatoria y mejorar la remisión sostenida, además de una reducción en el uso de esteroides con un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, tiene un costo elevado y el beneficio se restringe a paciente con proteinuria no nefrótica (12-13).
- **Voclosporina:** inhibidor de calcineurina que ha mostrado eficacia en la inducción de remisión completa en pacientes con NL activa. Su combinación con MMF y corticosteroides ha optimizado el control de la proteinuria y ha permitido estrategias de reducción temprana de esteroides. Sin embargo, su uso conlleva ciertos desafíos. Se ha identificado un riesgo potencial de toxicidad renal, requiere ajustes de dosis en función de la tasa de filtración glomerular (TFG), lo que limita su uso en algunos pacientes (14).
- **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i):** Estos fármacos han mostrado beneficios en la enfermedad renal crónica y la proteinuria, complementando a los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Un estudio de cohorte multicéntrico en EE.UU. encontró que los pacientes con LES que usaban SGLT2i tenían un menor riesgo de desarrollar NL y de progresión a enfermedad renal terminal, además de beneficios cardiovasculares adicionales (15).

Fármacos en ensayos clínicos

- Obinutuzumab, un anticuerpo anti-CD20 más potente que rituximab, mostró mayor respuesta renal. El ensayo REGENCY (fase III) está evaluando su eficacia en NL proliferativa activa (8-16).
- Nuevas terapias contra citocinas proinflamatorias inclu-

yen: Secukinumab (anticuerpo anti-IL-17A) y Guselkumab (anticuerpo anti-IL-23) (8-16).

- Anifrolumab, un anticuerpo contra el receptor IFNAR1, fue aprobado en 2021 para LES. Actualmente en estudio para su aplicación en NL (8-16).
- Terapias dirigidas a la activación del complemento: Inhibidores del C5 y otras moléculas implicadas en la cascada del complemento están en evaluación como posibles estrategias para reducir la inflamación y el daño renal en la NL (8-16).

En general, el tratamiento de la nefritis lúpica requiere un enfoque personalizado según la clase específica de nefritis, las características del paciente y la respuesta al tratamiento inicial. Las investigaciones y los ensayos clínicos en curso continúan perfeccionando estas estrategias e introduciendo nuevas opciones de tratamiento.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Tras el inicio del tratamiento, se deben realizar controles periódicos con evaluación de proteinuria, función renal y marcadores de actividad lúpica. Las guías KDIGO 2024 definen la respuesta al tratamiento de la siguiente manera:

- **Respuesta completa:** proteinuria <0.5 g/g, función renal estable, sin sedimento activo.
- **Respuesta parcial:** reducción de proteinuria $\geq 50\%$ con mejoría o estabilidad de la función renal.
- **Falla terapéutica:** persistencia de actividad renal a los 6-12 meses o progresión a insuficiencia renal.

Biopsia renal repetida en nefritis lúpica

Las biopsias renales repetidas pueden ofrecer información valiosa en el manejo de la nefritis lúpica, especialmente en casos de respuesta insuficiente al tratamiento, recaídas o sospecha de patologías renales adicionales. (17)

Perspectivas del estudio ReBioLup

Tradicionalmente, el manejo de la NL se basa en criterios clínicos y laboratoriales, sin una reevaluación histológica sistemática tras la fase de inducción. Sin embargo, el estudio ReBioLup (*Repeat Biopsy Lupus Nephritis Study*) ha propuesto un enfoque innovador basado en la biopsia renal repetida, con el objetivo de mejorar la estratificación terapéutica y la toma de decisiones clínicas (18).

Es un estudio prospectivo, internacional, multicéntrico, que incluye pacientes con nefritis lúpica de diagnóstico reciente (<3 meses), la intervención consiste en realizar biopsia renal al diagnóstico y repetirla a los 12 meses con un grupo control sin biopsia repetida. Al proporcionar evidencia sobre la correlación entre respuesta histológica y clínica, este estudio podría cambiar la forma en que se estratifica y trata la NL, permitiendo una medicina más personalizada y eficiente (8).

Referencias

- Anders, H., Saxena, R., Zhao, M., Parodis, I., Salmon, J. E., & Mohan, C. (2020). Re nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2016). Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, 12(5), 825-835. <https://doi.org/10.2215/cjn.05780616>
- Hanly, J. G., O'Keefe, A. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Bae, S., Bernatsky, S., Clarke, A. E., Wallace, D. J., Merrill, J. T., Isenberg, D. A., Rahman, A., Ginzler, E. M., Fortin, P., Gladman, D. D., Sanchez-Guerrero, J., Petri, M., Bruce, I. N., ... Farewell, V. (2015). The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Lara D. Veeken*, 55(2), 252-262. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev311>
- Tektonidou, M. G., Dasgupta, A., & Ward, M. M. (2016). Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology*, 68(6), 1432–1441. <https://doi.org/10.1002/art.39594>
- Contreras, G., Lenz, P. L., Pardo, O., Borrego, J. L., Tozman, E., O'Nan, P., & Roth, D. (2006). Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney International*, 69(10), 1846–1851. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000348>
- Yap, D. Y., Tang, C. S., Ma, M. K., Lam, M. F., Chan, T. M., & Lai, K. N. (2012). Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(9), 3248–3254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr702>
- Yu, F., Haas, M., Glasscock, R., & Zhao, M. (2017). Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nature Reviews Nephrology*, 13(8), 483–495. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.85>
- Roveta, A., Parodi, E. L., Brezzi, B., Tunesi, F., Zanetti, V., Merlotti, G., Francese, A., Maconi, A. G., & Quaglia, M. (2024). Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(16), 8981. <https://doi.org/10.3390/ijms25168981>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney International*, 105(Suppl 1S), S1–S69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
- Morales, E., Galindo, M., Trujillo, H., & Praga, M. (2020c). Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *The Nephron Journals/Nephron Journals*, 145(1), 1–13. <https://doi.org/10.1159/000511268>
- Arora, S., & Rovin, B. H. (2022). Expert Perspective: An Approach to Refractory Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*, 74(6), 915–926. <https://doi.org/10.1002/art.42092>
- Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y. O., Contreras, G., Amoura, Z., Yu, X., Mok, C., Santiago, M. B., Saxena, A., Green, Y., Ji, B., Kleoudis, C., Burris, S. W., Barnett, C., & Roth, D. A. (2020). Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal Of Medicine*, 383(12), 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>
- Rovin, B. H., Furie, R., Teng, Y. O., Contreras, G., Malvar, A., Yu, X., Ji, B., Green, Y., Gonzalez-Rivera, T., Bass, D., Gilbride, J., Tang, C., & Roth, D. A. (2021). A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney International*, 101(2), 403–413. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.027>
- Rovin, B. H., Teng, Y. K. O., Ginzler, E. M., Arriens, C., Caster, D. J., Romero-Diaz, J., Gibson, K., Kaplan, J., Lisk, L., Navarra, S., Parikh, S. V., Randhawa, S., Solomons, N., & Huizinga, R. B. (2021). Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 397(10289), 2070–2080. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00578-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00578-x)
- Yen, F., Wang, S., Hsu, C., Hwu, C., & Wei, J. C. (2024). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Network Open*, 7(6), e2416578. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16578>
- Avasare, R., Drexler, Y., Caster, D. J., Mitrofanova, A., & Jefferson, J. A. (2023). Management of Lupus Nephritis: New Treatments and Updated Guidelines. *Kidney360*, 4(10), 1503–1511. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000230>
- Sánchez-Cubías, S. M., Guaracha-Basañez, G. A., Sandoval-Flores, M. G., Domínguez-Quintana, M., & Romero-Díaz, J. (2021). The value of repeat kidney biopsy in lupus nephritis. A systematic review. *Revista Colombiana de Reumatología*, 28, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.003>
- ReBioLup – A prospective repeat kidney biopsy endeavour. (s. f.). <https://rebiolup.com/>

