

LESIONES VASCULARES ARTERIOSCLERÓTICAS EXTRAGLOMERULARES EN LA NEFRITIS LÚPICA (NL)

Autores:

Laynes María Savón Martín¹, Laura López Marín², Ever Marino Olivera Fonseca³; Yanelys Olivera Fonseca⁴

1 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Anatomía Patológica. Profesora Asistente. Máster en Aterosclerosis. Hospital Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba. laynesm@infomed.sld.cu

2 Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Máster en Aterosclerosis. Instituto Nacional de Nefrología Abelardo Bosh. La Habana. Cuba

3 Especialista de Primer Grado en Oncología y en Anatomía Patológica. Máster en Atención integral al niño. Profesor Auxiliar. Hospital Calixto García. La Habana. Cuba.

4 Licenciada en Enfermería. Profesora Auxiliar. Investigador agregado. Facultad de Ciencias Médicas. Cuba.

Resumen

Introducción: Las lesiones arterioscleróticas extraglomerulares en la NL y sus implicaciones clínicas y pronósticas es un tema relativamente poco explorado, que puede contribuir al deterioro funcional, y severidad de la misma. Estas lesiones son encontradas con relativa frecuencia en un número importante de estos pacientes, favoreciendo la aparición de complicaciones que empeoran su pronóstico, retardan el tratamiento y causan hasta la muerte.

Objetivo: Esta investigación se realizó con el objetivo de conocer aspectos actuales relacionados con la aparición de lesiones vasculares extraglomerulares como expresión morfológica en pacientes con nefritis lúpica.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sobre experiencias nacionales e internacionales relacionadas con el tema y se comentan algunas definiciones y enfoques clínicos – epidemiológicos y anatómo-patológicos.

Conclusiones: Las lesiones arterioscleróticas extraglomerulares en la NL favorecen la aparición de complicaciones que empeoran su pronóstico, retardan el tratamiento y causan hasta la muerte. Su diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno incrementan la supervivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes.

Palabras claves: Lesiones Vasculares, Aterosclerosis, Extraglomerular, Nefritis Lúpica.

Introducción

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patogenia de la NL, la histopatología y las terapias empleadas, las lesiones arterioscleróticas extraglomerulares en la NL y sus implicaciones clínicas y pronósticas es un tema relativamente poco explorado, que puede contribuir al deterioro funcional, y severidad de la misma. El reconocimiento de esta patología vascular en el lupus eritematoso sistémico (LES) puede agregar importancia clínica, pronóstica y terapéutica a las lesiones glomerulares clásicas ya establecidas. Estas lesiones son encontradas con relativa frecuencia en un número importante de estos pacientes, favoreciendo la aparición de complicaciones que empeoran su pronóstico, retardan el tratamiento y causan hasta la muerte. Esta investigación se realizó con el **objetivo** de conocer aspectos actuales relacionados con la aparición de lesiones vasculares extraglomerulares como expresión morfológica en pacientes con nefritis lúpica; se realizó una revisión bibliográfica para la cual se consultaron diferentes bases de datos como Pubmed, Cumed y Lilacs y se consultaron otros recursos en Internet como las páginas Web de instituciones y asociaciones de las Ciencias Biomédicas. Se incluyeron tanto artículos de revisión como artículos originales.

Desarrollo

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, y se reconoce a la Nefritis Lúpica (NL) desde 1974 como una de sus peores y más frecuentes complicaciones^{1,2,3}. "Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad"². Las alteraciones histopatológicas renales están estrechamente asociadas con la clínica del paciente, la respuesta al tratamiento y la evolución de la NL^{4,5}. La NL constituye un predictor de pobre pronóstico; influyendo en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes². La NL es frecuente, con una prevalencia de 28%-74%, según algunas series consultadas⁶, otros plantean que el 60% de los pacientes con LES desarrollará NL y más del 25% de estos pacientes desarrollarán enfermedad renal terminal luego de los primeros 10 años de la aparición de los síntomas renales⁷.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias, y su desarrollo se encuentra acelerado en las enfermedades autoinmunes, diversos estudios clínicos y experimentales así lo han demostrado. Se ha sugerido que la respuesta inmune natural y adquirida puede participar tanto en el desarrollo de la lesión vascular aterosclerótica, como en el de las enfermedades autoinmunes.

En pacientes con LES se ha descrito un desequilibrio entre los factores favorecedores del daño endotelial y los mecanismos que protegerían del desarrollo de lesión vascular. Un metaanálisis reciente mostró una mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con LES, valorada a través del grosor íntima-media carotídeo y la extensión de las placas ateroscleróticas. Además, otros estudios en población lúpica han observado una mayor rigidez aórtica, medida a través de la onda de pulso, lo que podría interpretarse como un envejecimiento arterial más acelerado.^{7,8}

En la actualidad se ha comprobado que algún autoanticuerpo, como por ejemplo frente a LDL oxidadas, frente a 2-GP-1, frente a proteínas de choque térmico (antiHDSP60/65), se puede encontrar implicado en la patogenia de la arteriosclerosis. A pesar de esto, todavía existe un cierto grado de controversia sobre la asociación entre un proceso que afecta al sistema vascular (arteriosclerosis) y otro que afecta al sistema conectivo.⁸ La hipótesis de que la arteriosclerosis es más frecuente en pacientes con LES puede entenderse fácilmente si tenemos en cuenta que factores de riesgo convencionales, como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes, pueden estar exacerbados o causados por el tratamiento con corticosteroides que reciben habitualmente estos pacientes; sin embargo, los factores de riesgo tradicionales no son suficientes para explicar la elevada prevalencia de infarto agudo de miocardio y evento vasculo-cerebral en estos paciente. Lo que indica que el LES per se puede ser un factor de riesgo para aterosclerosis. Recientemente, la identificación de factores inflamatorios/inmunológicos en pacientes con aterosclerosis acelerada sugiere un mecanismo patogénico común en LES y aterosclerosis.⁹

Dentro de los denominados factores de riesgo cardiovascular clásicos, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina son muy frecuentes, aunque esta asociación es más común en determinados grupos étnicos, como la población hispana o la afroamericana.⁵

La hipertensión arterial está presente entre el 33 y el 74% de los pacientes con LES, y juega un papel central como factor independiente de riesgo cardiovascular.^{6,8}

Por otra parte, algunos estudios han descrito una mayor prevalencia de niveles séricos elevados de homocisteína en el LES, factor de reconocido riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis precoz y eventos trombóticos. Además, la hiperhomocisteinemia también se ha asociado con la activación macrofágica en esta enfermedad, lo que reforzaría el vínculo patogénico entre esta alteración metabólica y la autoinmunidad.⁸

El tabaquismo también se asocia con un peor pronóstico del LES y una peor respuesta a determinados tratamientos.⁸

Otro de los factores implicados en el riesgo cardiovascular asociado al LES es el desarrollo de NL que, eventualmente, puede deteriorar la función renal. La toxicidad urémica alcanza a todos los órganos y sistemas: destaca por su implicación en la supervivencia la afectación cardiovascular. Las denominadas toxinas urémicas pueden inducir disfunción endotelial, cambios arterioscleróticos y favorecer la calcificación vascular. Por ejemplo, sustancias como la dimetilarginina asimétrica, p-cresilsulfato, indoxilsulfato o el óxido de trimetilamina son algunas de las miles de sustancias que potencialmente favorecen el desarrollo de aterosclerosis, a través de mecanismos diversos como la inhibición de la óxido-nítrico-sintetasa, la sobreexpresión de moléculas de adhesión leucocitaria y la generación de especies reactivas de oxígeno.⁶⁻⁸

En publicaciones recientes se ha descrito que el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio es entre 3 y 9 veces superior en los pacientes con NL frente a aquellos con LES pero sin afectación renal. Estos resultados apuntan a la necesidad de tener en consideración los factores de riesgo cardiovascular, más allá del objetivo terapéutico del control de la actividad lúpica.^{7,8,9}

En Cuba los estudios se han centrado fundamentalmente en la asociación entre LES y enfermedad aterosclerótica coronaria⁹, al igual que ocurre en escenarios internacionales¹⁰ ya que estos pacientes tienen una alta prevalencia de eventos cardiovasculares.

Aunque en 2003 la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS)(ISN/RPS) en su clasificación patológica de NL¹¹ especificaron la importancia del daño vascular dentro de ellas las lesiones arterioscleróticas e indicaron su inclusión en el reporte del diagnóstico anatomopatológico la mayoría de los estudios vinculados a NL se han centrado en las lesiones propias glomerulares. No obstante en los últimos tiempos se ha prestado más atención a la afectación vascular en la NL ya que es un hallazgo frecuente en las biopsias renales; los vasos renales pueden presentar arteriosclerosis u otras vasculopatías, relacionadas en general con pronóstico desfavorable.¹¹ Un equipo de trabajo chino afirma en su artículo que la inclusión de las lesiones vasculares de la clasificación de NL de la ISN/RPS mejora las predicciones de la evolución renal¹².

Otro grupo de investigación de China realizó un estudio retrospectivo de cohorte observando que los pacientes con arteriosclerosis tienen mayor índice de hipertensión comparado con pacientes sin lesión vascular renal.¹³ Descombes et al. revisaron 169 biopsias renales donde encontraron que las lesiones vasculares más frecuentes fueron los cambios escleróticos inespecíficos como el engrosamiento fibrótico de la íntima y arteriosclerosis.¹⁴

Otros investigadores tuvieron en cuenta todas las vasculopatías renales asociadas al LES y aunque los depósitos inmunes dentro de las vasculopatías fueron los más frecuentes evidenciaron arteriosclerosis en 50 de los casos estudiados concluyendo que las vasculopatías asociadas al LES habitualmente se acompañan de insuficiencia renal, insuficiencia renal de tipo glomerulonefritis de rápida progresión (GNRP), proteinuria elevada e Hipertensión Arterial (HTA) y representan un factor de riesgo adicional, por lo

cual es importante su reconocimiento y grado de severidad como otro indicador pronóstico en la NL.¹⁵

Con la intención de poder realizar esta evaluación se indica la biopsia renal, considerada como el “gold standard” en la evaluación basal de la enfermedad renal ya que nos informa acerca del examen morfológico y la infiltración celular inflamatoria, con estimación de actividad renal y como guía para el tratamiento.^{16,17}

El mantenimiento de la función renal y la conservación del parénquima renal dependen, entre otros factores, de la situación vascular del riñón. Desde la arteria renal principal hasta los capilares glomerulares contribuyen a esto. Numerosas enfermedades con sustrato vascular son responsables del desarrollo de insuficiencia renal. La etiopatogenia, la clínica, el pronóstico y el tratamiento pueden resultar muy variados.^{18,19}

Debido a la complejidad anatomoclínica de la NL la biopsia renal ha sido muy útil ya que brinda información específica sobre la clase de NL, los factores pronósticos, y la posibilidad de seleccionar tratamientos personalizados.

El estudio anatomopatológico del riñón con el objetivo de excluir razonablemente la presencia de lesiones focales, requiere una muestra que debe contener un mínimo de 10 glomérulos en el análisis con el microscopio de luz. La inmunofluorescencia es necesaria para completar el análisis de la biopsia renal y debe incluir el testeo del depósito de los isotipos IgG, IgA e IgM, cadenas livianas kappa y lambda, y los componentes C3 y C1q del complemento. Los depósitos inmunes glomerulares atribuibles a la NL deben contener al menos IgG policlonal, C3 y en algunas oportunidades C1q, con componente variable de IgA e IgM. Con una biopsia adecuadamente procesada para microscopía de luz convencional, con buenas tinciones (Hematoxilina/Eosina (H&E), plata-metenamina, Ácido Periódico de Schiff (PAS) y tricrómica de Masson (T. Masson)) y una buena IF se puede hacer una adecuada y completa clasificación de la NL, sin necesidad de la microscopía electrónica; aun así, es ideal disponer de microscopía electrónica como una herramienta académica y de investigación. En casos sin IF, la microscopía electrónica es crucial. Si bien el rol del microscopio electrónico está subestimado en el diagnóstico de la glomerulonefritis lúpica, es necesario en algunas ocasiones.

La presencia de depósitos subendoteliales en capilares glomerulares es crucial en la inducción de daño severo y se correlacionan con las lesiones proliferativas endocapilares, la necrosis, cariorrexis y proliferación extracapilar.²⁰

Todas las estructuras del riñón pueden verse afectadas en el LES, por lo que el término nefropatía es más adecuado que el de glomerulopatía o glomerulonefritis.

El compromiso glomerular es probablemente la lesión más conocida del compromiso renal en el LES. Las lesiones glomerulares son altamente variables. La alteración más común es la presencia de depósitos inmunes mesangiales y/o capilares. Las otras lesiones incluyen: incremento de la matriz y/o celularidad mesangial, proliferación endocapilar, engrosamiento de paredes capilares, necrosis del penacho, proliferación extracapilar (semilunas), cariorrexis, trombos hialinos (acúmulos micronodulares, intracapilares, de complejos inmunes) y esclerosis glomerular (segmentaria o global). Algunas lesiones son sugerentes de NL: trombos hialinos y "asas de alambre" (engrosamiento homogéneo y "rígido" de paredes capilares por acúmulos inmunes subendoteliales), sin embargo, la única alteración considerada por muchos autores como patognomónica de nefritis lúpica son los cuerpos hematxilínicos: son inclusiones de color lila con la tinción de hematoxilina-eosina, se ven como células homogenizadas con aspecto degenerado; probablemente representan núcleos degenerados y corresponden a las células LE descritas en la sangre de pacientes con LES; es muy inusual encontrarlos actualmente, por lo que su utilidad es muy limitada (sensibilidad cercana al 2%). La variabilidad en la presencia, combinación y extensión de estas lesiones es la que permite clasificar la NL desde el punto de vista histológico;²¹ el compromiso túbulo-intersticial constituye el principal determinante de progresión de la enfermedad renal, independientemente de la nefropatía implicada. Las células del epitelio tubular proximal constituyen el tipo celular predominante del compartimiento túbulo-intersticial. Existe evidencia creciente de que estas células proximales juegan un rol central en la inmunopatogenia de múltiples enfermedades parenquimatosas, en particular como efectoras-reguladoras de procesos de inflamación y fibrosis inmunomediados. Asociado al compromiso túbulo-intersticial autoinmune, la respuesta tubular secundaria a la proteinuria mantenida juega un importante rol en la instalación y perpetuación de las lesiones túbulo-intersticiales. En esta

línea, en pacientes con NL existe una correlación positiva entre los niveles crecientes de proteinuria y la presencia de macrófagos intratubulares, infiltrado inflamatorio, fibrosis túbulo-intersticial y elevación de los valores de creatinina plasmática.^{20,21}

En el área de la investigación clínica, múltiples estudios sugieren que el grado de nefritis intersticial y atrofia tubular guardan una buena correlación con los niveles de creatinina plasmática al momento de la biopsia y más aún con el riesgo de desarrollar subsecuentemente injuria renal aguda y enfermedad renal crónica.

El NIH activity index, que evalúa el grado de inflamación glomerular, usualmente no guarda correlación con el pronóstico renal, en contraste, el grado de deterioro túbulo-intersticial presente en la biopsia renal se correlaciona con la presencia de insuficiencia renal subsecuente. Esta afectación túbulo-intersticial puede ocurrir de manera independiente a la lesión glomerular y no guarda correlación con los títulos de anticuerpos anti DNA. Se ha asociado el compromiso túbulo-intersticial con alteración de la función tubular, acidosis metabólica, hipopotasemia y/o alteraciones de la concentración urinaria.²²

La afectación vascular es frecuente en la NL y condiciona negativamente el pronóstico. Las lesiones más frecuentes están dadas por: depósitos vasculares de complejos inmunes generalmente benignos pero que ocasionalmente pueden producir necrosis fibrinoide e hipertensión arterial. y microangiopatía trombótica y trombosis de vena o arteria renal generalmente asociadas a síndrome antifosfolípido.²³

Nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolipídicos: El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoimmune sistémica caracterizada por la combinación de trombosis arterial o venosa y pérdidas fetales en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos denominados inhibidor lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos dirigidos a la β 2-glicoproteína I. Puede presentarse en pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes, o hacerlo en forma independiente a cualquier enfermedad subyacente denominándose SAF primario.^{22,23}

La microangiopatía trombótica es la lesión histológica más típica y representa un evento temprano. Por el contrario, la hiperplasia fibrosa intimal, la oclusión arterial fibrocelular, la atrofia focal cortical y la tiroidización tubular reflejan la

presencia de lesión tisular secuelar a la microangiopatía trombótica. La presencia de N-SAF en el contexto de NL se asocia a peor pronóstico funcional a mediano y largo plazo.²⁴

rápidamente progresiva en el contexto de una crisis crioglobulinémica.⁵⁷

Los principales subtipos histológicos de lesiones vasculares en pacientes con NL se clasifican en:^{21,}

1. *Vasculopatías necrotizantes no inflamatoria:*
2. *Microangiopatía trombótica*
3. *Vasculitis renal*
4. *Engrosamiento fibroso de la íntima y arterioesclerosis*

La clasificación de la NL ha evolucionado mucho en las últimas tres décadas; desde las primeras propuestas en los setenta hasta hoy se ha aprendido mucho sobre la correlación entre la histología y la evolución clínica y respuesta al tratamiento.²⁰⁻²⁴

En todos los casos debe informarse, además, el tipo y la extensión de las lesiones tubulointersticiales (fibrosis e inflamación intersticial y atrofia tubular) y vasculares (angioesclerosis, trombos, vasculitis) y debe ser graduada al menos semicuantitativamente (leve, moderada o severa). Las lesiones agudas en el tubulointersticio (inflamación) y en los vasos (vasculitis) son importantes en la evolución de la enfermedad y deberían anotarse en las líneas del diagnóstico anatómo-patológico. En algunos casos las lesiones histológicas son el resultado de la presencia de anticuerpos antifosfolípido y veremos microangiopatía trombótica.²⁴

La clasificación de la OMS formulada en 1982 y modificada en 1995 fue la más utilizada hasta el 2004, año en que un prestigioso grupo de expertos en el tema, incluyendo patólogos, reumatólogos y nefrólogos, y auspiciada por la ISN / RPS formuló una clasificación revisada, basada en todo el conocimiento clínico y epidemiológico acumulado hasta entonces. Además de esta clasificación, llamada de la ISN/RPS, es importante determinar claramente las lesiones indicadoras de actividad y la severidad de las lesiones crónica.²⁴

En la clasificación de la ISN/RPS se definen, ad hoc, para esta clasificación, algunos términos así: **difuso**: $\geq 50\%$ de los glomérulos; **focal**: $<50\%$ de los glomérulos; **global**: $\geq 50\%$ del penacho glomerular; **segmentario**: $<50\%$ del

penacho; *cariorrexis*: presencia de núcleos apoptóticos, picnóticos o fragmentados; *necrosis*: fragmentación de núcleos o disrupción de la membrana basal glomerular, a menudo asociada con fibrina; *trombos hialinos*: material eosinofílico intracapilar homogéneo que se asocia con depósitos de complejos inmunes por IF; *semilunas*: proliferación extracapilar de más de dos capas de células ocupando un cuarto o más de la circunferencia de la cápsula de Bowman.^{7,10,11}

Clase I: Se reserva esta clase para casos sin alteraciones microscópicas, pero, con depósitos mesangiales inmunes por IF ó microscopía electrónica.^{7,10,11}

Clase II: NL con proliferación mesangial de cualquier grado.

Clase III: En esta clase, usualmente, los depósitos subendoteliales son segmentarios.

Clase IV: Debe tener $\geq 50\%$ de glomérulos con lesiones activas o crónicas. Estas lesiones pueden ser globales o segmentarias (segmentarias: $<50\%$ del penacho).

Clase V: Glomerulonefritis membranosa; puede acompañarse de lesiones mesangiales y/o de algunos depósitos subendoteliales no visibles por microscopía de luz convencional

Clase VI: Se diagnostica en aquellas biopsias con glomeruloesclerosis global en $\geq 90\%$ de todos los glomérulos y en la cual hay evidencia clínica o histológica de que la esclerosis es causada por la NL

Algunos autores no están de acuerdo con esta clasificación, ya que minimiza diferencias histopatológicas y evolución clínica entre las clases IV-S y IV-G lo que se traduce en pérdida de contenido informativo de las biopsias renales. La clasificación ISN/RPS no detecta diferencias patogénicas o clínicas entre los pacientes con NL severa.^{7,10,11}

Conclusiones: La revisión de la literatura científica respecto a la NL evidencia que existe una amplia investigación científica sobre esta entidad, especialmente en lo referente a su patogenia y presentación clínica. Se destaca la importancia de la biopsia renal en el diagnóstico de la NL y como guía para tomar decisiones relacionadas con su manejo terapéutico. Están bien documentados los requisitos necesarios para realizar una biopsia renal efectiva y claramente descritos los hallazgos morfológicos posibles, así como su interpretación. Sin embargo, aunque se reconoce que la afectación vascular influye negativamente en el

pronóstico de la NL, no se encontraron estudios que exploraran la presencia de lesiones vasculares arterioescleróticas extraglomerulares, ni su impacto en la evolución de esta enfermedad. Lo anterior crea un nicho de investigación factible de ser abordado y de interés científico, toda vez que los resultados obtenidos de esta búsqueda puedan ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas que impacten favorablemente en la conservación de la función renal de los pacientes portadores de NL y; por ende, en su calidad de vida y supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- De Rosa GE, Von Stecher F, Alberton V, González G, Nadal MA. Enfermedad vascular renal en el lupus eritematoso sistémico. Nefro Argent [Internet]. 2009 [citado 17 Abr 2018];7(3):245-58. Disponible en: http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2009/vol7_num3/premio_enfermedad_vascular.pdf.

2-González Naranjo LA, Vázquez Duque GM, Uribe Uribe O, Ramírez Gómez LA. Nefropatía Lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. Rev.Colomb.Reumatol 2006 Dic;13(4):307-33.

3. Bacca L, Saldaña-Campos J. Nefritis lúpica y tratamiento. Revisión de la literatura. Salutem Scientia Spiritus [Internet].2016 Jul-Dic [citado 17 Abr 2018];2(2):37-43. Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjdl7H3_dXZAhXMTN8KHWXDD1cQFgggMAE&url=http%3A%2F%2Frevistas.javerianacali.edu.co%2Findex.php%2Fsalutemscientiaspiritus%2Farticle%2Fdownload%2F1482%2Fpdf&usg=AOvVaw2V3ATLi38rtnI2tuSVFmWb

4-D'Agati VD. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, OJL Schwartz M Mea (eds). Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th edn. Lippincott-Raven: Philadelphia, 2007; pp 517-612.

5-Appel GB, D'Agati RJ. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's The Kidney, 8th edn. W.B.Saunders: Philadelphia, 2008; pp 1067-1146.

6-Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project?: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus 2009; 18(10):869-74.

7- Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. Reumatol Clin [Internet]. 2016 Mar [citado 17 Abr

2018];12(4):210-15. Disponible en:
www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/S1699258X16000061/S300/.

8- López-Pedrerá C, Aguirre MA, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Aterosclerosis acelerada en lupus eritematoso sistémico: papel de las citoquinas proinflamatorias y su aplicación terapéutica. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010.doi: 10.1155/2010/607084. url: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-aterosclerosis-acelerada-lupus-eritematoso-sistemico-S0214916811000519>

9- Estévez del Toro M, Chico Capote A, Barahona Jorge RA, Jiménez Paneque R, Hernández Castro J. Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* [Internet]. 2008 Ene-Feb [citado 17 Abr 2018];4(1):13-8. Disponible en: www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/S1699258X0871790X/S300/

10- Navarro M, Acevedo Y, Castillo A, López M, Ruíz M, Bofelli C, et al. Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con Lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2014 Ene-Jun [citado 17 Abr 2018]; 12(1):11-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3757/375740254003.pdf>

11- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.

12- Wu L-H, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. 2013 Jan 715-23 p.].

13- Huang J, Han S-S, Qin D-D, Wu L-H, Song Y, Yu F, et al. Renal Interstitial Arteriosclerotic Lesions in Lupus Nephritis Patients: A Cohort Study from China. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Apr 17];10(11):[About 1-15 p.]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/283543106_Renal_Interstitial_Arteriosclerotic_Lesions_in_Lupus_Nephritis_Patients_A_Cohort_Study_from_China.

14- Descombes D, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 1997;76: 355-368.

15- Silvariño R, Ottati G, Noboa O. Nefropatía lúpica. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2015 Mar [citado 17 Abr 2018];31(1):64-78. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v31n1/v31n1a10.pdf>.

-
16. Leyva de la Torres C. Nefritis Lúpica. En: Magrans Buch C, Llerena Ferrer B, Barranco Hernández E, Bacallao Méndez RA, Leyva de la Torres C, editores. Enfermedades Glomerulares. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017: p. 244-59.
 17. Haladyj E, Mejía JC, Cervera R. Is the renal biopsy still necessary in lupus nephropathy?. Rev.Colomb.Reumatol. [Internet]. 2016 Apr [citado 2019 Sep 05] ; 23(2): 69-72. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232016000200001&lng
 18. Oliva Dámaso N, Sablón González P, Pérez Borges E, Parodis López O. Nefropatías vasculares. Medicine [Internet]. May 2015 [citado 29 Sep 2019]; 11(80):4803-4809. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215001304>
 19. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya Álvarez E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología [Internet]. 2012 [citado 29 Sep 2019]; 13(3): 95-102. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1577356612000310>
 20. Melgarejo Paniagua PA, Denis Doldán AE, Ferreira Gaona MI, Díaz Reissner CV. Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. 2015 June [citado 20 Sep 2019] ; 7(1): 28-31. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742015000100005&lng=en.
 21. Cavalcanti A, Almeida R, Mesquita Z, Duarte ALBP, Donadi EA, Lucena-Silva N. Gene polymorphism and HLA-G expression in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: A pilot study. HLA [Internet]. 2017 Oct [citado 29 Sep 2019];90(4):219-227. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tan.13084>
 22. Bhallil O, Ibrahim A, Ouadghiri S, Ouzeddoun N, Benseffaj N, Bayahia R, et al. HLA Class II with Lupus Nephritis in Moroccan Patients. Immunol Invest [Internet]. 2017 Jan [citado 29 Sep 2019];46(1):1-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08820139.2016.1208218?journalCode=iimm20>
 23. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore) 2014; 83(1):1-17.
 24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Alpers CE, Anthony DC, Chang A, et al. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funciona I[Internet]. 9na ed. Vol. Barcelona: Elsevier Saunders; 2014 Sep [citado 17 Sept 2019]: 938-40 p. Disponible en: <http://booksmedicos.org/robbins-patologia-humana-9a-edicion/>

