



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i6.8517>

Predictores de la respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica

Predictors of treatment response in patients with lupus nephritis associated with thrombotic microangiopathy.

Santiago Córdoba García,¹ Sara Isabel Osorio Mazo,¹ Sara Isabel Martínez Jaramillo,¹ Santiago Castañeda Palacio,¹ Mateo Uribe Ramírez,¹ Lina María Martínez- Sánchez²

Resumen

OBJETIVO: Reunir los biomarcadores identificados en la bibliografía actual capaces de predecir la respuesta al tratamiento de pacientes con nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo basado en la búsqueda bibliográfica de artículos publicados en los últimos cinco años y registrados en las bases de datos PubMed, Science Direct, Clinical Key, Google Scholar, Embase, Lilacs y Scielo con los términos MeSH *lupus nephritis*, *thrombotic microangiopathy* y *systemic lupus erythematosus*, así como los términos clave *treatment* y *predictors*. Se seleccionaron los estudios con resultados de interés para la investigación sin importar el tipo de ensayo.

RESULTADOS: Se encontraron varios biomarcadores actuales útiles para predecir la respuesta al tratamiento de pacientes con nefritis lúpica, entre ellos la proteinuria, que sigue siendo el biomarcador más fuerte para predecir el desenlace renal a largo plazo. Muchas moléculas nuevas han demostrado utilidad para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad, como la proteína quimioattractante de monocitos y la lipocalina asociada con gelatina, entre otras. Algunos biomarcadores como VCAM-1, recuento de linfocitos T-CD8 y la proteína CD11b disminuyen con la remisión clínica.

CONCLUSIONES: La nefritis lúpica es una complicación frecuente del lupus eritematoso sistémico que, junto con la microangiopatía trombótica, empeoran el pronóstico de desenlace clínico del paciente; asimismo, se han identificado diversos métodos diagnósticos y biomarcadores que pueden contribuir a la intervención temprana y exitosa en pacientes con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores; nefritis lúpica; microangiopatía trombótica; lupus eritematoso sistémico.

Abstract

OBJECTIVE: To gather the biomarkers identified in the current literature capable of predicting the response to treatment of patients with lupus nephritis associated with thrombotic microangiopathy.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study based on a bibliographic search of articles published in the last five years and registered in the databases PubMed, Science Direct, Clinical Key, Google Scholar, Embase, Lilacs and Scielo with the terms MeSH *lupus nephritis*, *thrombotic microangiopathy* and *systemic lupus erythematosus*, as well as the key terms *treatment* and *predictors*. Studies with outcomes of interest were selected regardless of study type.

RESULTS: Several biomarkers are currently useful in lupus nephritis; among them proteinuria continues to be the strongest biomarker for predicting long-term renal outcome.

¹ Estudiante de Medicina.

² Bacterióloga, especialista en Hematología. Magíster en Educación. Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 22 de enero 2023

Aceptado: 23 de abril 2023

Correspondencia

Mateo Uribe Ramírez
mateo.uribe@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Córdoba-García S, Osorio-Mazo SI, Martínez-Jaramillo SI, Castañeda-Palacio S, Uribe-Ramírez M, Martínez-Sánchez LM. Predictores de la respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica. Med Int Méx 2024; 40 (5): 305-314.

Many new molecules have proven to be useful in the diagnosis and prognosis of this disease, such as monocyte chemoattractant protein and gelastin-associated lipocalin, among others. Finally, some biomarkers such as VCAM-1, T-CD8 lymphocyte count and CD11b protein decreased with clinical remission.

CONCLUSIONS: Lupus nephritis is a frequent complication of systemic lupus erythematosus that associated with thrombotic microangiopathy worsens the prognosis of clinical outcome of the patient, likewise, several diagnostic methods and biomarkers have been identified that can contribute to early and successful intervention in patients with this disease.

KEYWORDS: Biomarkers; Treatment outcome; Lupus nephritis; Thrombotic microangiopathy; Systemic lupus erythematosus.

ANTECEDENTES

La nefritis lúpica es una complicación mayor del lupus eritematoso sistémico que afecta al 20-60% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y es sumamente variable según la raza y la etnia. Se clasifica en seis estadios que van del I al IV y las clases III y IV describen patrones proliferativos.^{1,2} Se caracteriza por la disposición de inmunocomplejos dentro del glomérulo, que lleva a inflamación y daño endotelial y causar enfermedad renal crónica en estadio terminal en, incluso, el 10% de los pacientes.¹ El depósito de los inmunocomplejos genera proliferación de las células intrínsecas, infiltrado inflamatorio y daño a la membrana basal glomerular; también puede dañar las células endoteliales y a los podocitos.³

La microangiopatía trombótica se refiere a varios síndromes que comparten diferentes manifestaciones patológicas de daño vascular.¹ En ésta, se afectan las paredes de las arteriolas y los capilares principalmente por trombos microvasculares.¹ Es una de las múltiples lesiones vasculares que se manifiestan en la nefritis lúpica y puede observarse en cerca del 7-8% de las

biopsias de riñón de pacientes con lupus eritematoso sistémico; además, se asocia con peores desenlaces con respecto al riñón.¹

La microangiopatía trombótica en el riñón se genera por el daño del flujo sanguíneo por la formación de trombos en los capilares glomerulares, lo que lleva a enfermedad renal aguda.¹ Las principales características patológicas de la microangiopatía trombótica en el riñón son la inflamación de las células endoteliales y el borramiento del espacio subendotelial asociado con microtrombosis con depósitos de fibrina.³ Existen múltiples aspectos etiológicos que se mencionan en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Causa de la microangiopatía trombótica renal²

Causas no hematológicas	Hipertensión maligna
	Inhibidor de calcineurina tóxico
Causas hematológicas	Síndrome antifosfolipídico
	Púrpura trombocitopénica trombótica sistémica
	Síndrome hemolítico urémico
	Microangiopatía trombótica asociada con el complemento



La microangiopatía trombótica y la nefritis lúpica pueden coexistir o manifestarse de forma aislada; cuando coexisten, la enfermedad sobreviene de forma más activa, con mayor severidad y peores desenlaces.³ El síndrome clínico de la microangiopatía trombótica se caracteriza por trombocitopenia asociada con anemia hemolítica, aumento de lactato deshidrogenasa, disminución de haptoglobina y aparición de esquistocitos en el extendido de sangre periférica.²

El objetivo de la revisión fue: reunir los biomarcadores identificados en la bibliografía actual capaces de predecir la respuesta al tratamiento de pacientes con nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo basado en la búsqueda de bibliografía con los términos MeSH: *lupus nephritis*, *thrombotic microangiopathy* y *systemic lupus erythematosus*, así como los términos clave *treatment* y *predictors* en las bases de datos de: PubMed, Science Direct, ClinicalKey, Google Scholar, Embase, Lilacs y Scielo. Se utilizó el intervalo de fecha de publicación de 2017 a 2022.

RESULTADOS

Se seleccionaron 47 artículos relacionados con el tema, sin preferencia por el tipo de estudio y de ahí se extrajo la información.

Relación de microangiopatía trombótica con la nefritis lúpica

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria crónica que puede afectar múltiples órganos, uno de ellos es el riñón donde ocasiona diversos grados de afectación y adquiere importancia por su prevalencia y pronóstico. La nefritis lúpica se clasifica según el patrón histológico de afectación del glomérulo, uno de

ellos es el causado por la microangiopatía trombótica que, aunque no es la característica más común, se relaciona con peores manifestaciones y resultados clínicos.⁴

La microangiopatía trombótica tiene múltiples causas que pueden concurrir en cualquier clase de nefritis lúpica, aunque se asocia más con nefritis lúpica clase IV e incluye cuadros diversos en los que hay anemia por cizallamiento de los eritrocitos, con aparición de esquistocitos y formación de microtrombos plaquetarios, que conduce a trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (Coombs negativo), fiebre, manifestaciones neurológicas y daño renal. Sobreviene porque la circulación glomerular se vuelve propensa al daño endotelial y a la oclusión.^{5,6}

Su fisiopatología aún no está del todo dilucidada, se cree que es multifactorial e implica anomalías genéticas y adquiridas por el proceso inflamatorio. Su respuesta al tratamiento varía según la raza y factores ambientales.² La microangiopatía trombótica renal en nefritis lúpica puede asociarse con autoanticuerpos trombogénicos, como el anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos.⁷

El síndrome antifosfolípido es una afección prevalente en pacientes con lupus eritematoso sistémico que se ha relacionado con la nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica, debido a la coexistencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con o sin lupus eritematoso sistémico.⁸ Otros anticuerpos relacionados son Anti-Sm y Anti-RNP.⁹

Otros mecanismos propuestos en la microangiopatía trombótica asociada con lupus eritematoso sistémico incluyen la producción de autoanticuerpos contra ADAMTS13, que conducen a púrpura trombocitopénica inmunitaria, y la activación de las vías del complemento clásica y alternativa.¹⁰ Además, los autoanticuerpos con actividad de crioglobulinas y los inmuno-

complejos pueden provocar daño tisular a los vasos sanguíneos, lo que ocasiona inflamación e induce lesiones trombóticas.¹¹

Está demostrado que la microangiopatía trombótica incluye la sobreactivación de las vías del complemento mencionadas, lo que puede ser causado por defectos genéticos en las proteínas reguladoras.¹² Asimismo, en la nefritis lúpica las concentraciones de complemento C3 o C4 pueden estar consumidas, lo que también sugiere alteraciones en la activación del complemento; se ha planteado que en ambas afecciones se involucran la vía clásica y la alternativa.¹³

Factores genéticos asociados

Si bien en la actualidad están muy poco esclarecidas las alteraciones genéticas que contribuyen a la microangiopatía trombótica asociada con la nefritis lúpica, algunos estudios han logrado vincular este síndrome con alteraciones en los genes que codifican las proteínas reguladoras del complemento, lo que favorece su sobreactivación.¹²

Un estudio publicado en 2021 evaluó a 8 pacientes que padecían, conjuntamente, microangiopatía trombótica y nefritis lúpica y encontró mutaciones en los genes CFI y CFHR2 que no se encontraron en 200 sujetos sanos evaluados, ni en 8 pacientes con nefritis lúpica sin microangiopatía trombótica.^{11,12,14}

La CFI es una proteína responsable de la inactivación de la fracción C3b del complemento, proceso que implica, también, a la proteína CFHR como cofactor de la acción proteolítica. Una alteración en su funcionamiento impide la correcta inactivación del complemento, lo que interfiere con los mecanismos de control de la vía y permite su sobreactivación.^{12,15,16}

Asimismo, se ha planteado que la proteína ADA-MTS13 tiene una actividad disminuida en los sujetos con microangiopatía trombótica, lo que

favorece la formación de trombos vasculares. Esta proteína es una desintegrina y metaloproteínasa codificada en el cromosoma humano 9q34, cuyo papel principal es la escisión del factor de Von Willebrand, que da origen a diferentes formas moleculares. También participa en la regulación del complemento, por lo que una actividad reducida en su función plantea una posible relación con la aparición de microangiopatía trombótica.^{11,12,17,18}

Además de la disminución en las concentraciones séricas de las proteínas reguladoras del complemento, la existencia de depósitos glomerulares de CD4 y la disminución del factor H se asocian con malos desenlaces renales en pacientes con nefritis lúpica.² La microangiopatía trombótica se asocia, entonces, con la activación de las vías clásica y alternativa del complemento debido a concentraciones bajas de C3 y C4 y, por el contrario, las concentraciones elevadas de C3a, C5a y C5b-9 se asocian con nefritis lúpica.¹¹

La nefritis lúpica es multifactorial e intervienen anomalías del proceso inflamatorio que pueden adquirirse o manifestarse con alteraciones genéticas de base.¹⁹

Características clínicas y población de riesgo

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria en la que hay desequilibrio entre la regulación inmunitaria celular y el aumento en las concentraciones de mediadores inflamatorios circulantes, asociados con otras alteraciones: glomerulonefritis membranosa focal o difusa, seguida de insuficiencia renal y daño a órganos sistémicos acompañado de trombocitopenia.^{11,20}

La microangiopatía mediada por el complemento es un trastorno clínico en el que hay exceso de complemento, seguido de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática que resulta



en daño a órganos sistémicos, como el síndrome urémico hemolítico atípico y la concurrencia de trombocitopenia y lesión renal aguda.^{11,21}

Los estudios disponibles en la actualidad no son concluyentes acerca de la frecuencia de los signos clínicos de la microangiopatía trombótica asociada con la nefritis lúpica. Min-Hua y su grupo refieren que en su estudio prevalecieron las manifestaciones típicas de microangiopatía trombótica que incluyen: anemia, trombocitopenia y lesión renal aguda.¹²

Louzada Strufaldi y su grupo mencionan que al inicio de su estudio solo el 20.9% de los sujetos con microangiopatía trombótica mostraban las manifestaciones típicas; por lo que sostienen que las manifestaciones clínicas clásicas de microangiopatía trombótica son incapaces de predecir la microangiopatía trombótica tisular posiblemente porque ésta estaba restringida al tejido renal.²

En cuanto al perfil de laboratorio, se ha reportado que quienes padecen microangiopatía trombótica asociada con nefritis lúpica tienen, frecuentemente, anemia, trombocitopenia y valores más bajos de haptoglobina comparados con quienes solo padecen nefritis lúpica.^{2,22} Además, se han evidenciado valores más altos de presión arterial, así como de LDH, creatinina y proteinuria comparados con los que solo padecen nefritis lúpica.^{2,19,22}

Además, algunos ensayos clínicos evidencian que la recaída de la enfermedad renal ocurre con mayor frecuencia en la población que padece conjuntamente microangiopatía trombótica y nefritis lúpica, mientras que la tasa de remisión fue mayor en este grupo.¹² Asimismo, las manifestaciones clínicas son más graves cuando ambas alteraciones (microangiopatía trombótica y nefritis lúpica) coexisten de manera simultánea y se asocian con peores desenlaces clínicos que cuando se padece únicamente nefritis lúpica.²

En cuanto a los factores de riesgo, un estudio realizado por Gómez Puerta comparó la tasa de mortalidad entre pacientes hispanos con lupus eritematoso sistémico y negros, blancos y nativos estadounidenses; encontró que la población hispana con lupus eritematoso sistémico tuvo menor probabilidad de padecer microangiopatía trombótica.³ Esta última puede causar trombos en los glomérulos, las arteriolas y los capilares, lo que disminuye la función renal. Según algunos estudios, la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal inicial es más baja, éste es el factor de riesgo más importante, seguido de hipertensión, cirrosis y dislipidemias.²³

El sistema inmunitario, principalmente los interferones tipo 1, neutrófilos y trampas extracelulares de neutrófilos, son factores indispensables en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico. Se asocian con daño vascular, y por ende, daño cardiovascular y aterosclerosis prematura, lo que aumenta significativamente el riesgo de padecer lupus eritematoso sistémico, principalmente en mujeres jóvenes.²⁴

Métodos diagnósticos

La manifestación clínica de la nefritis lúpica varía de asintomática a síndrome nefrótico grave o síndrome de nefritis aguda. Por eso las manifestaciones clínicas no siempre se correlacionan con la gravedad de la lesión renal causada y se necesitan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico y el grado de gravedad de la nefritis lúpica.²⁵

Las guías *American College of Rheumatology* (ACR), *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) y *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) señalan que para establecer el diagnóstico de nefritis lúpica deben cumplirse ciertos criterios clínicos y de laboratorio urinario, entre ellos una relación proteína-creatinina en orina puntual mayor de 500 mg/g, proteína de

24 horas mayor de 0.5 mg y sedimento urinario activo con más de 5 glóbulos rojos, más de 5 glóbulos blancos en ausencia de infección o cilindros celulares (tubulares, hemoglobina granular glóbulos rojos, glóbulos blancos o mixtos).^{25,26,27}

La biopsia renal es actualmente el patrón de referencia para diagnosticar nefritis lúpica, cuya eficacia diagnóstica y pronóstica no puede ser reemplazada por otras pruebas clínicas o de laboratorio.^{25,26} Las guías EULAR/ERA-EDTA sugieren la toma de biopsia a pacientes con evidencia clínica de nefritis lúpica activa sin tratamiento previo, con anomalías en los estudios de laboratorio urinarios mencionados (hematuria, cilindros celulares, relación proteína-creatinina en orina > 500 mg/g o proteinuria de 0.5 mg/24 horas) o disminución inexplicable en la tasa de filtración glomerular.^{2,26,28,29}

Los hallazgos histológicos en las muestras de biopsia renal determinan el grado de actividad inflamatoria y la extensión del daño tisular, así mismo, dan información y orientación útil para el tratamiento. Otro objetivo importante de la histología renal es excluir enfermedades distintas a la nefritis lúpica que también pueden afectar los riñones en pacientes con lupus eritematoso sistémico, como la nefropatía IgA, la nefropatía diabética, la nefropatía asociada con anticuerpos aPL, la nefrosclerosis hipertensiva y la enfermedad de la membrana basal delgada.^{2,27,29}

Otro método de diagnóstico es el uso de marcadores no invasivos que puede facilitar la vigilancia longitudinal de los pacientes con nefritis lúpica. Actualmente los marcadores utilizados son los anticuerpos anti-dsDNA, el complemento plasmático (C3 y C4), cadenas ligeras libres (κ y λ), moléculas de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1); sin embargo, se ha evidenciado que la sensibilidad y la es-

pecificidad de estas pruebas no son confiables, por tal motivo la biopsia renal es el patrón de seguimiento para diagnosticar nefritis lúpica.^{25,26,27,30,31} **Figura 1**

Biomarcadores predictores del tratamiento de la nefritis lúpica

Los biomarcadores son características biológicas que pueden medirse y evaluarse como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuesta a la intervención.^{32,33}

Los biomarcadores pueden ayudar a estratificar el tratamiento del paciente con nefritis lúpica, haciendo realidad la medicina de precisión; además, pueden identificar fallas terapéuticas tempranas para que los regímenes de tratamiento puedan modificarse reduciendo el riesgo de lesiones crónicas.^{32,34} Otra utilidad es que proporcionan información de lo que está sucediendo en el tejido, lo que evita la necesidad de repetir las biopsias renales que, además de ser un procedimiento invasivo con riesgo de complicaciones, solo está disponible en centros asistenciales de mayor complejidad, lo que limita su uso.^{32,34}

La creatinina sérica elevada, la proteinuria y la hematuria siguen siendo biomarcadores importantes en la nefritis lúpica y las alteraciones en estos exámenes de laboratorio pueden conducir a una biopsia renal.³² De estos biomarcadores, la proteinuria parece ser el predictor más fuerte del resultado renal a largo plazo.³²

La relevancia de la afectación renal en la nefritis lúpica hace necesario el desarrollo de fármacos y nuevos biomarcadores que permitan mejorar la práctica clínica y la optimización de los desenlaces de la enfermedad. Varias moléculas nuevas se han investigado por su perspectiva como posibles biomarcadores de diagnóstico, vigilancia o pronóstico. Entre éstos, la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1) y la

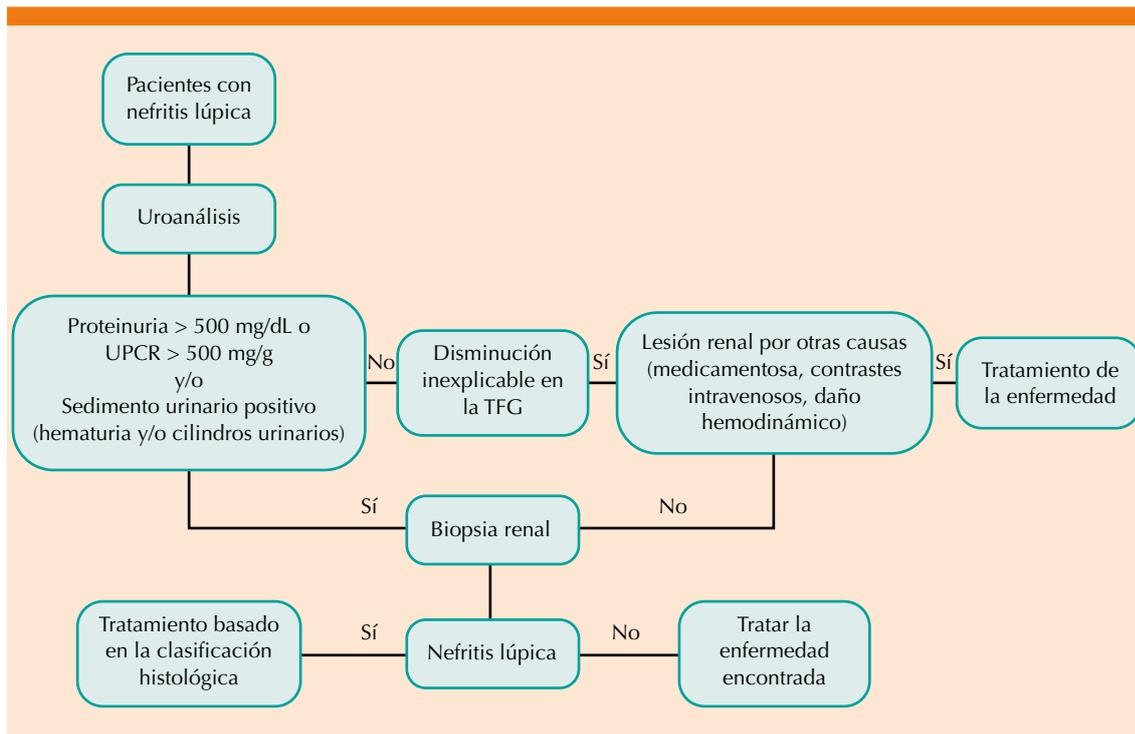


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la nefritis lúpica^{26,27}

UPCR: relación proteína/creatinina en orina puntual; TFG: tasa de filtración glomerular. Elaboración propia.

lipocalina asociada con la gelatinasa neutrófila mostraron adecuada capacidad de diagnóstico y de predicción de la respuesta al tratamiento.³⁵

Cuadro 2

Todos los mediadores inmunológicos de la patogenia de la nefritis lúpica se han detectado en la orina de los pacientes y en la mayoría de los casos se ha demostrado su correlación con la gravedad, la actividad o la respuesta al tratamiento.³⁰ **Cuadro 3**

CONCLUSIONES

La nefritis lúpica es una enfermedad que genera infiltrado inflamatorio y daño endotelial en el glomérulo, causando enfermedad renal crónica,

daño a las células endoteliales y podocitos, lo que se relaciona con la microangiopatía trombótica porque genera en el riñón la formación de trombos con depósitos de fibrina lo que a su vez causa una enfermedad renal aguda.

La nefritis lúpica es una complicación frecuente del lupus eritematoso sistémico que, asociada con microangiopatía trombótica, empeoran el pronóstico de desenlace clínico del paciente, asimismo, se han identificado diversos métodos diagnósticos y biomarcadores que pueden contribuir a la intervención temprana y exitosa de la enfermedad.

Algunos de los factores principales que se relacionan con el lupus eritematoso sistémico y la

Cuadro 2. Biomarcadores en nefritis lúpica^{32,34,36-41}

Tipo	Biomarcador	Características
Biomarcadores urinarios	Lipocalina asociada con la gelatinasa neutrófila (NAGAL)	La proteína glicosilada de 25 kDa se ha estudiado ampliamente como biomarcador de lesión renal aguda
	Molécula de lesión renal-1 (KIM-1)	Glicoproteína transmembrana que generalmente se expresa en concentraciones bajas en el riñón. Está altamente regulada en la lesión renal aguda
	Proteína de monocitos (MCP-1)	Quimioquina leucocitaria que media las respuestas inflamatorias
	Inductor débil de apoptosis (TWEAK)	Citocina multifuncional que participa en las vías inflamatorias, fibróticas y apoptósicas
	Angiostatina, el fragmento N-terminal del plasminógeno	Potente inhibidor de la angiogénesis que inhibe específicamente la proliferación e induce la apoptosis de las células endoteliales vasculares; además, tiene propiedades antiinflamatorias
Biomarcadores genómicos	Molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1)	Su expresión es inducida por citocinas producidas en los tejidos y tasas elevadas de especies reactivas de oxígeno
	Firma de interferón (<i>IFN signature</i>)	Citocina que forma parte de la respuesta inmunitaria. Los pacientes con mayor expresión de genes de IFN se clasifican con una firma de IFN alta y quienes tienen expresión normal se clasifican con firma de IFN baja

Cuadro 3. Biomarcadores y respuesta al tratamiento^{34,42-47}

Biomarcador	Respuesta
Cadenas livianas libres de inmunoglobulinas (FCL)	Las cadenas λ y κ disminuyen después del tratamiento
Componentes del complemento	Las concentraciones de C3d disminuyen después del tratamiento
Interleucina 6 (IL-6)	Disminuye significativamente después del tratamiento
VCAM-1	La terapia efectiva reduce las concentraciones de VCAM-1 con el tiempo
Leucocitos	El recuento de linfocitos T CD8 disminuye en remisión
CD163	Disminuye después del tratamiento en respondedores a fármacos
CD11b	Disminuye con la remisión clínica

microangiopatía trombótica son el síndrome anti-fosfolipídico, la producción de autoanticuerpos y la sobreactivación de las vías clásica y alternativa del complemento que generan múltiples alteraciones.

Los factores de riesgo más sobresalientes son: padecer alteraciones en el sistema inmunitario, ser

hispano, negro, blanco, nativo, así como haber tenido insuficiencia renal inicial, hipertensión, cirrosis y dislipidemias.

Hay varios métodos que ayudan a establecer el diagnóstico de nefritis lúpica, como la relación proteína-creatinina en orina, la medición de



proteínas en orina durante 24 horas, biopsia renal y biomarcadores, que ayudan a identificar el nivel de gravedad de la lesión en los pacientes con este tipo de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Massicotte-Azarniouch D, Kotzen E, Todd S, Hu Y, Hogan SL, Jain K. Kidney thrombotic microangiopathy in lupus nephritis: Impact on treatment and prognosis. *Lupus* 2022; 31 (10): 1175-185. doi:10.1177/09612033221106301
2. Strufaldi FL, Menezes Neves PDM, Dias CB, Yu L, Woronik V, Cavalcante LB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol* 2021; 34 (4): 1147-156. doi:10.1007/s40620-020-00938-3
3. Chen W, Liang S, Zuo K, Yang L, Zeng C, Hu W. Clinicopathological features and outcomes of SLE patients with renal injury characterised by thrombotic microangiopathy. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (7): 2735-743. doi:10.1007/s10067-021-05627-5
4. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen Y-B, Li H, Tang C, et al. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol* 2019; 46 (11): 1478-84. DOI: 10.3899/jrheum.180773
5. Hansen DL, Nilsson AC, Frederiksen H. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ugeskr Laeger* 2021; 183 (42).
6. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13 (2): 300-17. DOI: 10.2215/cjn.00620117
7. Domingues V, Chock EY, Dufrost V, Risse J, Seshan SV, Barbhaya M, et al. Increased risk of acute and chronic microvascular renal lesions associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022; 21 (10):103-58. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103158
8. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26 (5): 376-86. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
9. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2017; 74: 139-60. DOI:10.1016/j.jaut.2016.07.001
10. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (2): 312-22. DOI: 10.1111/jth.13571
11. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018; 16: 2090-4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018019596
12. Tseng M-H, Fan W-L, Liu H, Yang C-Y, Ding J-J, Lee H-J, et al. Complement factor I mutation may contribute to development of thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 609-21. DOI: 10.3389/fmed.2020.621609
13. Alkhatib MH, Kant S, Menez S, Lakhani L, Sperati CJ, Fine DM, et al. Thrombotic microangiopathy versus class IV lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* 2021; 34 (6): 1907-13. DOI: 10.1007/s40620-021-01010-4
14. Kello N, Khoury L El, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Microangiopatía trombótica secundaria en lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido, papel del complemento y uso de eculizumab:serie de casos y revisión de la literatura. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 74-83. Doi:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
15. Eberhardt HU, Buhlmann D, Hortschansky P, Chen Q, Böhm S, Kemper MJ, et al. La proteína 2 relacionada con el factor H humano (CFHR2) regula la activación del complemento. *PLoS One* 2013. doi 10.1371/journal.pone.0 078617
16. de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMPP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2859-67. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
17. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2020; 136 (3): 353-61. doi: 10.1182/blood.2019004221
18. Moake JL. Microangiopatías trombóticas. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600. doi: 10.1056/NEJMra020528
19. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, Li XM, Li XW, Chan TM. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol* 2019; 46 (11): 1478-484. doi: 10.3899/jrheum.180773
20. Curado Borges M, de Miranda Moura Dos Santos F, Weiss Telles R, Melo de Andrade MV, Toulson Davisson Correia MI, Lanna CCD. Omega-3 fatty acids, inflammatory status and biochemical markers of patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017; 57 (6): 526-34. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.014
21. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021; 137 (18): 2438-449. doi: 10.1182/blood.2020009280
22. Chen X, Cheng W, Wang G, Qi Y, Xiao J, Wang X, Zhao Z. Clinical characteristics and prognosis of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Iran J Kidney Dis* 2021; 15 (3): 169-176.

23. Pivovarova AI, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kaewput W, Qureshi F, Boonpheng B, et al. Thrombotic microangiopathy among hospitalized patients with systemic lupus erythematosus in the United States. *Diseases* 2020; 9 (1): 3. doi: 10.3390/diseases9010003
24. Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Ensayo de seguridad aleatorizado doble ciego de fase 1 del inhibidor de la quinasa Janus tofacitinib en el lupus eritematoso sistémico. *Nat Comun* 2021; 12: 3391. <https://doi-org.consultaremota.upb.edu.co/10.1038/s41467-021-23361>
25. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (5): 4-11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
26. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2022; 132: 102871. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102871
27. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
28. Norby GE, Lerang K, Holdaas H, Gran JT, Strøm EH, Draganov B, et al. Lupusnephritt--diagnostikk og behandling [Lupus-nephritis--diagnosis and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130 (11): 1140-4. doi: 10.4045/tidsskr.09.0583
29. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G. An update on the diagnosis and management of lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (7): 30. doi: 10.1007/s11926-020-00906-7
30. Morell M, Pérez F, Marañón C. Immune-related urine biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (13): 7143. doi: 10.3390/ijms22137143
31. Mejia JM, Gómez IA, Cruz C, Méndez RA, Comunidad RA, Uribe NO, et al. Alternative complement pathway activation in thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (6): 2233-42. doi: 10.1007/s10067-020-05499-1
32. Caster DJ, Powell DW. Utilization of Biomarkers in Lupus Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26 (5): 351-59. doi: 10.1053/j.ackd.2019.09.001
33. Biomarkers Definitions Working Group.. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3): 89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
34. Gasparin AA, Pamplona Bueno de Andrade N, Hax V, Tres GL, Veronese FV, Monticielo OA. Urinary biomarkers for lupus nephritis: the role of the vascular cell adhesion molecule-1. *Lupus* 2019; 28 (3): 265-72. doi: 10.1177/0961203319826695
35. Palazzo L, Lindblom J, Mohan C, Parodis I. Current insights on biomarkers in lupus nephritis: A systematic review of the literature. *J Clin Med* 2022; 11 (19): 5759. doi: 10.3390/jcm11195759
36. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 207 (4): 663-72. doi: 10.1111/apha.12054
37. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018; 820: 65-76. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.016
38. Kaplan MJ, Lewis EE, Shelden EA, Somers E, Pavlic R, McCune WJ, et al. The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol* 2002; 169 (10): 6020-9. doi: 10.4049/jimmunol.169.10.6020
39. Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to bedside review. *J Autoimmun* 2012; 39 (3): 130-42. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.003
40. Aulakh GK, Balachandran Y, Liu L, Singh B. Angiostatin inhibits activation and migration of neutrophils. *Cell Tissue Res* 2014; 355 (2): 375-96. doi: 10.1007/s00441-013-1753-0
41. Mok CC, Soliman S, Ho LY, Mohamed FA, Mohamed FI, Mohan C. Urinary angiostatin, CXCL4 and VCAM-1 as biomarkers of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 6. doi: 10.1186/s13075-017-1498-3
42. Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y, Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (12): 2149-57. doi: 10.1093/rheumatology/ket108
43. Ganguly S, Majumder S, Kumar S, Gupta R, Muhammed H, Shobha V, et al. Urinary C3d is elevated in patients with active Lupus nephritis and a fall in its level after 3 months predicts response at 6 months on follow up. *Lupus* 2020; 29 (13): 1800-06. doi: 10.1177/0961203320950019
44. Iwano M, Dohi K, Hirata E, Kurumatani N, Horii Y, Shiiki H, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1993; 40 (1): 16-21.
45. Enghard P, Rieder C, Kopetschke K, Klocke JR, Undeutsch R, Biesen R, et al. Urinary CD4 T cells identify SLE patients with proliferative lupus nephritis and can be used to monitor treatment response. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 277-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202784
46. Gupta R, Yadav A, Aggarwal A. Urinary soluble CD163 is a good biomarker for renal disease activity in lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (3): 941-8. doi: 10.1007/s10067-020-05343-6
47. Kitagawa A, Tsuboi N, Yokoe Y, Katsuno T, Ikeuchi H, Kajiyama H, et al. Urinary levels of the leukocyte surface molecule CD11b associate with glomerular inflammation in lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95 (3): 680-92. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.025