

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad renal terminal en lupus eritematoso sistémico

End-Stage Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus

Luis Alonso González Naranjo¹, Gloria María Vásquez²,
Luis Alberto Ramírez Gómez³

Resumen

La enfermedad renal terminal (ERT) se presenta entre un 5% y un 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en los primeros 10 años luego del diagnóstico de nefritis lúpica (NL). La actividad clínica y serológica disminuye o mejora dramáticamente una vez la NL progresa a ERT. La tasa de supervivencia de los pacientes con LES en diálisis es comparable a la de los pacientes no-lúpicos en diálisis y mejor que la de pacientes con otras enfermedades reumáticas en diálisis. Tras el trasplante renal, no hay diferencias en la supervivencia de los pacientes o del injerto en pacientes lúpicos comparado con pacientes no-lúpicos. Al igual que en pacientes no-lúpicos, los resultados son mejores con trasplante de donante vivo que con trasplante de donante cadavérico. La tasa de recurrencia de la NL en riñones trasplantados es baja y rara vez es responsable de la pérdida del injerto.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, enfermedad renal terminal.

Summary

End-stage renal disease (ESRD) occurs in 5%-20% of all systemic lupus erythematosus (SLE) patients within 10 years after diagnosis of lupus nephritis (LN). Both clinical and serological lupus activities decrease or dramatically improve once ESRD ensues. The survival rate of lupus patients on dialysis is comparable to that of the non-SLE dialysis patients and is better than that of several other rheumatic diseases. Following renal transplantation, there is no difference in patient and graft survival in lupus versus non-lupus patients. Like their non-lupus counterparts, SLE transplant patients do better with living relative grafts. The recurrence rate of LN in transplanted allografts is low and rarely responsible for graft loss.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, end-stage renal disease.

Introducción

La nefropatía lúpica (NL), una de las complicaciones más graves del LES, ocurre en el 60% al

80% de los pacientes con LES y es una causa importante de morbilidad en estos pacientes¹. Un 5% a un 20% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal terminal (ERT) en los primeros diez años luego del diagnóstico de la NL^{2,3}. En los Estados Unidos, la NL representa el 1,3% de los pacientes que desarrollan ERT⁴. La ERT en el LES se caracteriza por una tendencia a menor

1 Profesor Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Clínica Universitaria Bolivariana.

2 Grupo de Reumatología, Universidad de Antioquia, Grupos de Inmunología celular e inmunogenética. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

3 Profesor Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Recibido: mayo 3 de 2009
Aceptado: junio 24 de 2009

actividad clínica y serológica del LES. Según las guías establecidas por la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), la enfermedad renal crónica (ERC) se define como: (1) daño estructural y/o funcional del riñón, por un período de ≥ 3 meses, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (RFG), que se manifiesta por anomalías patológicas, o marcadores de daño renal como alteraciones en sangre, en orina o en estudios de imagen; (2) una RFG < 60 mL/min/ $1,73$ m² por ≥ 3 meses, con o sin daño renal (10). La ERT se presenta cuando la RFG es < 15 mL/min/ $1,73$ m² y se requiere terapia de reemplazo renal con diálisis⁵.

El presente artículo tiene como objetivo revisar: la disfunción inmune en ERT, cambios en la incidencia de ERT por NL, la progresión de la NL a ERT, actividad del LES en ERT, la supervivencia del paciente y del injerto posterior al trasplante renal y la recurrencia de NL en riñones trasplantados.

Disfunción inmune en enfermedad renal terminal

La uremia se asocia con alteraciones de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa y con un estado de inactivación, lo que desencadena una alta prevalencia de infecciones y un proceso inflamatorio que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respectivamente. Las complicaciones cardiovasculares e infecciosas son responsables de hasta un 70% de todas las muertes en pacientes con ERT⁶.

Sistema inmune innato. Tiene como función el reconocimiento, la fagocitosis y digestión de patógenos, la inducción de inflamación y la presentación de antígenos. Sus componentes son las barreras epiteliales, las células efectoras circulantes [neutrófilos, macrófagos, células dentríticas, células NK (natural killer)], receptores de reconocimiento específicos de patrones (secretados, endocíticos y de señalización), proteínas efectoras circulantes (complemento, proteína C reactiva, lectina ligadora de manosa) y citocinas [resistencia a infecciones virales (IFN- α , IFN- β), citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1), citocinas que esti-

mulan la proliferación y actividad de las células NK (IL-15, IL-2) y activan macrófagos (IFN- γ), citocinas antiinflamatorias (IL-10)]⁷.

El reconocimiento de patógenos por el sistema inmune innato es rápido y se caracteriza por la identificación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) mediante los receptores de reconocimiento específicos de patrones, los cuales son expresados en células efectoras como las células presentadoras de antígenos (CPA); una vez que los receptores de reconocimiento de patrones identifican los PAMPs, las células efectoras se activan para desempeñar sus funciones inmediatamente⁶.

De acuerdo a sus funciones los receptores de reconocimiento de patrones se dividen en tres clases: secretados, endocíticos y de señalización⁷. Las moléculas de reconocimiento de patrones secretadas funcionan como opsoninas al unirse a la pared de los patógenos y permitir su reconocimiento por el sistema del complemento y las células fagocíticas. El mejor ejemplo de estos receptores son las lectinas ligadoras de manosa que se unen a carbohidratos microbianos e inician la activación del complemento por la vía de la lectina.

Los receptores de reconocimiento de patrones endocíticos, localizados en la superficie de las células fagocíticas, reconocen los PAMPs en la pared bacteriana e inducen la fagocitosis de patógenos y su liberación a los lisosomas donde son destruidos. Las proteínas derivadas de los patógenos son procesadas y los péptidos resultantes son presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) en la superficie de los macrófagos⁷. Los receptores scavenger del macrófago pertenecen a este tipo de receptores de reconocimiento⁸.

Los receptores de señalización reconocen los PAMPs y activan la transducción de señal que induce la expresión de genes implicados en la respuesta inmune, incluyendo genes de citocinas inflamatorias. En esta clase de receptores están los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLRs) que inducen señales de transducción que activan el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) conduciendo a una respuesta inflamatoria e inmunológica. Los TLRs es-

tán ligados a la inmunidad innata y adaptativa⁹. Entre los PAMPSs que reconocen estos receptores están lipopolisacáridos (LPSs), peptidoglicanos y oligodeoxinucleótidos bacterianos⁶. El primer receptor tipo toll humano caracterizado, el TLR4, induce la activación de la señalización para el NF- κ B y la expresión de citocinas y moléculas coestimuladoras importantes en la respuesta inmune adaptativa. Polimorfismos del TLR4 se han asociado con una alta susceptibilidad a infecciones, incluyendo el shock séptico¹⁰.

Sistema inmune adaptativo. Es responsable de la producción de anticuerpos y de la memoria inmunológica donde cada patógeno es recordado por un antígeno característico y propio de ese patógeno en particular. La respuesta inmune adaptativa es antígeno específica y requiere el reconocimiento de antígenos mediante un proceso denominado presentación antigénica. Se basa en la activación de los linfocitos T y B. En el timo y en otros reservorios, las células T "naive" son activadas por señales, tales como péptidos bacterianos procesados unidos a moléculas del MCH en las células presentadoras de antígenos. Esto las convierte en células T funcionales (linfocitos T asesinos ó T killer y células T ayudadoras). Las células B unen antígenos específicos y se convierten en plasmocitos que producen anticuerpos específicos. Luego de eliminar los patógenos, ciertos linfocitos memorizan aquellos patógenos invasores, lo cual permite una fuerte respuesta inmune una vez el patógeno es detectado de nuevo⁶. Para ser activadas, las células T requieren por lo menos dos señales del sistema inmune innato. Una es la producida por el reconocimiento del complejo péptido-molécula del MCH, y la otra es una señal co-estimuladora mediada por la expresión de moléculas como el CD80 y CD86 en la superficie de las CPA¹¹. La expresión de las moléculas CD80 y CD86 es controlada por el sistema inmune innato, especialmente por las vías de señalización a través de los TLR⁷.

Alteraciones del sistema inmune innato en ERT

La hipercitocinemia de la uremia se da por la acumulación de citocinas pro-inflamatorias (IL-

6, TNF- α) y citocinas antiinflamatorias (IL-10) como resultado de una disminución en la eliminación renal y/o una alta producción inducida por toxinas urémicas, estrés oxidativo, comorbilidades y sobrecarga de volumen¹². Además, la uremia está asociada con un estado de inmunosupresión debido a su impacto sobre las células inmunocompetentes. Estos trastornos se resumen en la Tabla 1.

Los tres tipos de receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmune innato son afectados en la ERT. Niveles elevados de lectina ligadora de manosa se han encontrado en ERT y se han asociado con una pobre supervivencia del paciente y del injerto luego de trasplante simultáneo de páncreas y riñón. Pacientes en hemodiálisis que presentan infecciones tienen bajos niveles de lectina ligadora de manosa¹³. La expresión de ciertos receptores scavenger en los macrófagos (SR-A y CD36) se encuentra elevada en pacientes con ERT. Esto se debe a una estimulación crónica de los receptores scavenger en los macrófagos inducida por procesos inflamatorios y por estrés oxidativo¹⁴. Los receptores de señalización también presentan alteraciones en la uremia. La capacidad de presentación de antígenos de los macrófagos y las células dendríticas está disminuida por alteraciones en las moléculas coestimuladoras (CD80, CD86), lo cual indica que la expresión y/o actividad de los TLRs está alterada dado que la expresión de estas moléculas está regulada por los TLRs¹⁵. Pacientes con ERT previo a la diálisis tienen baja expresión de TLR4, lo que los predispone a infecciones. La disminución en la expresión de TLR4 se asocia con una baja producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en respuesta a la exposición a LPSs⁶.

Las alteraciones en los receptores de reconocimiento de patrones en pacientes urémicos llevan a disfunción del sistema inmune innato. Los monocitos de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria son hiporreactivos luego de ser estimulados con LPSs, ya que producen menos IL-1 β y TNF α ¹⁶. Células dendríticas derivadas de los monocitos de pacientes con ERT poseen una baja capacidad de endocitosis. La capacidad bactericida de los neutrófilos de pacientes en hemodiálisis está disminuida, debido al impacto

Tabla 1. Trastornos del sistema inmune en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT)⁶.

Inmunidad Innata	
Componentes	Trastornos en ERT
Receptores de reconocimiento específicos de patrones	
Secretados	Regulación-positiva
Endocíticos	Regulación-positiva
De señalización	Regulación-negativa
Células	
Monocitos	Hipo-reactivos
Neutrófilos	Disminución en sus capacidades bactericidas
Citocinas	Altos niveles como consecuencia de una baja depuración renal, producción estimulada por infecciones recurrentes, procedimientos de diálisis; producción ineficiente para proteger de las infecciones
Complemento	Activado
Inmunidad Adaptativa	
Linfocitos T	Alteración en la activación
Linfocitos B	Aumento en la relación Th1/Th2
Células presentadoras de antígenos	Disminución en el recuento celular (función preservada)
	Estimuladas (función alterada)

de las toxinas urémicas en el balance entre apoptosis y necrosis de los neutrófilos. Algunas toxinas urémicas retrasan la apoptosis mientras que otras la promueven⁶.

Las membranas bioincompatibles y la retrofiltración de endotoxinas producen activación del complemento y de leucocitos en pacientes en hemodiálisis. La activación de leucocitos promueve su adhesión a las membranas de hemodiálisis, causando leucopenia¹⁷.

Alteraciones del sistema inmune adaptativo en ERT

La proliferación de células T está disminuida en la uremia⁶. Pacientes en hemodiálisis tienen altos niveles de células Th1, lo cual lleva a un aumento en la relación Th1/Th2. Este aumento en la relación Th1/Th2 se debe a un aumento en la producción de IL-12, una citocina que actúa en los linfocitos T mediante un aumento en la producción de INF- α y disminución en la producción de IL-4, promoviendo su diferenciación en células Th1, las cuales activan macrófagos y neutrófilos. Las

células Th1 producen citocinas proinflamatorias (TNF α , INF- γ e IL-12) y las células Th2 producen IL-4 e IL-5 y están involucradas en la estimulación de la inmunidad humoral¹⁸. La disminución en la expresión de los TLRs afecta la función de las CPA y por lo tanto la activación de los linfocitos T. Los pacientes con ERT presentan disminución de los linfocitos B, lo cual está relacionado con apoptosis acelerada; sin embargo, la producción de isotipos de IgG y la producción de IgM e IgA es normal en pacientes en diálisis⁶.

Cambios en la incidencia de enfermedad renal terminal debido a nefritis lúpica

A pesar de la introducción de regímenes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la NL, la tasa de incidencia estandarizada de ERT debido a NL en los Estados Unidos, según datos obtenidos del US Renal Data System (USRDS), aumentó de 1,16 casos por millón de personas-año en 1982 a 3,08 casos por millón de personas-año en 1995¹⁹ (Figura 1). Recientemente el mismo autor, Michael M. Ward, utilizando la

Figura 1. Incidencia de ERT debido a NL (casos por millón de personas-año) en los Estados Unidos, 1982 a 1995. Las tasas están ajustadas por edad, género y composición étnica de la población de los Estados Unidos de 1990¹⁹.

misma base de datos (USRDS) no encontró cambios significativos en la tasa de incidencia de ERT por NL desde 1996 a 2004, 4,4 casos por millón en 1996 y 4,9 casos por millón en 2004²⁰ (figura 2). Si bien la estabilización en la incidencia puede interpretarse como un cambio positivo luego de un aumento constante en las tasas de incidencia a través de los años ochenta hasta mediados de los años noventa, parte del aumento en la incidencia durante estos años fue probablemente por una mejoría en el diagnóstico y reporte de casos nuevos de ERT debido a NL. Estos resultados no reflejan la contribución de micofenolato mofetil y rituximab ya que posterior a este estudio ha habido un mayor uso de estos medicamentos para tratar la NL. Otros factores que pueden explicar la no disminución en la incidencia de ERT por NL son las limitaciones en el acceso, uso o adherencia al tratamiento así como diagnósticos erróneos, retrasos en el tratamiento y dosis y duración sub-óptima del tratamiento²⁰. En un estudio brasileño²¹, la NL fue la causa de ERT en el 1,8% de los pacientes con ERT.

Progresión de la nefritis lúpica a enfermedad renal terminal

En la ERT hay una reducción severa, irreversible e incompatible con la vida de la filtración glomerular a menos que se inicie terapia dialítica o trasplante renal²². El requerimiento de diálisis en formas graves de NL no necesariamente indica que se ha progresado a una fase terminal de la insuficiencia renal. Un 10% a 28% de los pacientes con NL que desarrollan insuficiencia renal que requiere diálisis recuperan posteriormente la función renal y suspenden la diálisis²³⁻²⁷. Esta evolución favorable se presenta especialmente en pacientes con LES de inicio reciente que presentan deterioro rápido de la función renal. Sin embargo, pacientes con lupus de larga data, lesiones severas en la histología renal y con poca actividad clínica al momento de iniciar la diálisis, también han presentado remisión de la falla renal. En algunos pacientes la remisión coincidió con el uso de pulsos intravenosos de metilprednisolona^{24, 25} mientras que en otros la remisión espontánea ocurrió a pesar de reducir o suspender el tratamiento inmunosupresor²³; por lo tan-

Figura 2. Incidencia de ERT debido a NL en los Estados Unidos (casos por millón de personas-año) en 1996-2004 ²⁰.

to, ni los hallazgos en la histología renal, ni el grado de actividad lúpica, ni el tratamiento inmunosupresor son buenos predictores de inducción de la remisión²².

La mayoría de los pacientes con NL que progresan a ERT presentan deterioro lento y progresivo de la función renal durante varios años. En un 60% a 70% de estos pacientes, la enfermedad renal progresa a una fase terminal a pesar de que el LES se encuentra clínicamente inactivo^{23,28-30}. Dado que la enfermedad renal puede progresar a pesar de la inactividad del lupus²⁹, es posible que el estadio terminal de la enfermedad renal en estos pacientes sea mediado tanto por mecanismos inmunológicos como por mecanismos no inmunológicos como la hiperperfusión de los glomérulos restantes por la hiperglicemia relativa, aumento de productos del catabolismo por los esteroides, la hipertensión arterial sistémica, drogas nefrotóxicas, proteinuria, hiperlipidemia y sepsis²².

En pacientes con NL proliferativa difusa cuya expresión clínica es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva, se utilizan terapias

inmunosupresoras más agresivas; sin embargo, esta conducta puede llevar a una mayor morbimortalidad sin lograr mejoría clínica^{22,24,27,31}. Por lo tanto en pacientes con NL en fase terminal tratados con diálisis o trasplante es prudente reducir y retirar la inmunosupresión, siempre y cuando no haya actividad lúpica extra-renal que requiera tratamiento.

Actividad del lupus eritematoso sistémico en enfermedad renal terminal

Fries y cols.³² fueron los primeros en describir el fenómeno de "burn-out" de la actividad del lupus en la NL en fase terminal. Luego, varios estudios también informaron que la actividad lúpica clínica y serológica disminuye en ERT^{23,24,26,31-38}. En algunos de esos estudios se encontró disminución en la frecuencia de artritis/artralgias ($89,5\% \pm 11,4\%$ a $24,8\% \pm 22,4\%$), brote ($72,5\% \pm 20,9\%$ a $21,3\% \pm 19,5\%$) y serositis ($52,5\% \pm 13,4\%$ a $26\% \pm 7,1\%$)^{23,26,29,30,32,34-38}. La actividad serológica también disminuyó, así como el uso de prednisona e inmunosupresores (Tabla 2).

Tabla 2. Actividad lúpica antes y después de la enfermedad renal terminal³⁸.

Estudio	N	Porcentaje de pacientes						
		Artritis	Brote	Serositis	ANA	Anti ADN	Prednisona	Inmuno-supresores
Fries ³²	1	100*	92	62	100	89	65	69
	3	0	15	31	62	18	17	15
Brown ³⁵	3	97	80	ND	88	75	100	ND
	0	13	13		25	33	20	
Jarrett ³⁴	1	86	47	43	100	100	NS	ND
	4	36	7	21	67	0		
Coplon ²³	2	79	Sintomático		100	ND	NS	ND
	8	18			54			
Pahl ^{36,37}	1	75	75	83	100	ND	100	75
	2	50	50	ND	64		25	0
Correia ²⁶	2	75	Activo		ND	ND	NS	ND
	6	33						
Cheigh ^{29,30}	5	36	Activo		84	79	68	ND
	9	7			45	29	13	

*La fila superior indica el porcentaje de pacientes pre-ERT/diálisis y la fila inferior los valores post-ERT/diálisis; ND: dato no disponible.

Cheigh y cols.³⁰ informaron que pacientes lúpicos con ERT presentan una regresión continua a través del tiempo de las manifestaciones serológicas y clínicas (Figura 3). Al inicio de la diálisis, el 64% de los pacientes tuvieron LES clínicamente activo; al año luego del inicio de la diálisis el 55,4% presentaban actividad lúpica, al quinto año el 6,5% y a los 10 años ninguno presentaba actividad lúpica. La actividad serológica también disminuyó durante la diálisis (78,6% en el primer año, 29% al quinto año y 22,2% al décimo año). El porcentaje de pacientes tratados con glucocorticoides disminuyó desde un 67,9% en el primer año, a un 12,9% y 5,6% en el quinto año y décimo año, respectivamente. Nossent y cols.²⁸ encontraron que durante la diálisis, el número de pacientes con alta actividad lúpica no-renal (SLEDAI > 10) disminuyó y el número de pacientes sin actividad aumentó; sin embargo, el número de pacientes con baja actividad no renal (SLEDAI 1-10) no cambió significativamente (Tabla 3). El promedio de la máxima actividad lúpica no-renal fue significativamente mayor antes de la diálisis (SLEDAI 8,2 ± 6,3) que durante la diálisis (SLEDAI 4,4 ± 5,9;

$P < 0,01$). Los autores concluyeron que la actividad lúpica disminuye durante la diálisis pero no completamente. Lee y cols.³⁹ reportaron una disminución de la actividad lúpica no-renal durante la diálisis. El promedio del máximo SLEDAI no-renal antes de la diálisis ($10,8 \pm 0,9$) fue significativamente mayor que durante la diálisis ($4,8 \pm 0,8$; $P < 0,01$). Sin embargo, la actividad serológica del LES persistió durante la diálisis en la mayoría de pacientes.

La uremia y la disfunción inmune derivada de ésta pueden ser responsables de tales remisiones clínicas. Otros autores consideran que la activación intravascular repetitiva del complemento por las membranas de hemodiálisis o la remoción de complejos inmunes por los sistemas fagocíticos localizados en los pulmones durante la hemodiálisis podría inducir efectos antiinflamatorios. No obstante, en dos tercios de los pacientes lúpicos que desarrollan ERT la enfermedad se encuentra inactiva clínicamente, incluso antes de que desarrollen ERT e inicien diálisis^{23,28,30}. Además, la mayoría de los pacientes a quienes se les realiza un trasplante renal con éxito no presentan recurrencia de la NL, aun

Figura 3. Supervivencia de los pacientes y actividad lúpica. Los números en paréntesis indican el número de pacientes en riesgo. En el porcentaje de pacientes que reciben terapia con esteroides no se incluyen los que recibieron terapia inmunosupresora para el trasplante renal³⁰.

Tabla 3. Número de pacientes con alta (SLEDAI > 10), baja (SLEDAI 1-10), o ausencia (SLEDAI 0) de actividad no renal antes y durante la diálisis²⁸.

Actividad lúpica no renal antes de la diálisis	Actividad lúpica no renal durante la diálisis		
	SLEDAI 0	SLEDAI 1-10	SLEDAI > 10
SLEDAI 0 (n= 2)	1	1	0
SLEDAI 1-10 (n= 36)	14	18	4
SLEDAI > 10 (n= 17)	4	9	4
	19	28	8

cuando no están en un estado urémico ni reciben diálisis. El papel de la uremia, la diálisis y la disfunción inmune en la inducción de la remisión son cuestionados ya que el curso natural de la enfermedad en lugar de la uremia, también “apaga” la actividad del LES²². Otro aspecto importante es que la remisión espontánea de la actividad lúpica no es exclusiva de los pacientes que desarrollan ERT. La remisión espontánea de la actividad lúpica puede tener lugar en un número importante de pacientes lúpicos, independientemente de la presencia de ERT⁴⁰.

Contrario a aquellos estudios que mostraron una disminución en la actividad clínica y/o serológica del lupus luego del desarrollo de la ERT, otros autores han informado que la actividad lúpica persiste en ERT^{37,41-43}. Por ejemplo, Krane y cols.⁴² informaron la persistencia de actividad lúpica clínica y serológica en ERT; los eventos clínicos más comunes fueron artritis, fiebre, pericarditis y pleuritis. Catorce pacientes (74%) requirieron dosis de 30 mg de prednisona y cuatro (21%) ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento de la actividad lúpica persistente en ERT.

Dado que el 84% de esta población eran mujeres afro-americanas, la raza pudo haber sido un factor de pobre pronóstico en esta serie. Szeto y cols.⁴⁴ encontraron que el 50% de una serie de 18 pacientes lúpicos en diálisis desarrollaron 20 exacerbaciones en el primer año de la diálisis y cuatro de ellos permanecieron activos durante el segundo año. Una edad más joven, tanto al diagnóstico del LES como al inicio de la diálisis, y una historia de actividad lúpica cerebral se asociaron con un mayor riesgo de presentar exacerbaciones durante la diálisis. Asimismo, en un estudio multicéntrico en una población brasilera de pacientes lúpicos en tratamiento con diálisis, la edad fue el principal determinante de actividad lúpica en ERT²¹.

Hallazgos clínicos del LES como serositis, anemia, leucopenia y fiebre son también complicaciones de la uremia y la diálisis; por lo tanto pueden atribuirse erróneamente a actividad lúpica en lugar de la uremia, o infección como en el caso de la fiebre. En tales circunstancias, cuando manifestaciones como serositis ocurren en presencia de otros hallazgos clínicos o serológicos del LES y/o no responden a la diálisis, lo más probable es que sean por actividad lúpica y no por uremia.

Tratamiento con diálisis

Entre 1% y 4% de los pacientes que requieren diálisis a largo plazo o trasplante renal son pacientes con LES^{9,20}. Estos pacientes lúpicos son principalmente mujeres (80%) y más jóvenes (edad promedio de 28 años) que la población general en diálisis³⁰. En pacientes con múltiples comorbilidades y una fuerte historia de síndrome antifosfolípido, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal podrían ser formas más apropiadas de terapia de reemplazo renal⁴⁵.

Supervivencia de pacientes con LES en diálisis. La supervivencia a cinco años de los pacientes lúpicos en diálisis es del 78,7% \pm 11,5% en estudios sin controles y de 65% \pm 5,5% en estudios donde se utilizaron controles y de 73,4% \pm 12,1% cuando se combinan los datos de estudios con y sin controles³⁸ (Tabla 4). La tasa de supervivencia a largo plazo de pacientes lúpicos

en diálisis es comparable a la de la población general en diálisis y mejor que la de pacientes con diabetes mellitus u otras enfermedades sistémicas como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y esclerosis sistémica^{39,46}. Los resultados favorables en pacientes lúpicos en diálisis pueden deberse a la baja actividad de la enfermedad y a que son sometidos a este procedimiento a una edad más joven²². Factores asociados con una menor tasa de supervivencia son el género masculino, una edad mayor y una rápida progresión de la insuficiencia renal⁴⁶.

Las causas más comunes de muerte en los pacientes con LES en los primeros tres meses en diálisis son las infecciones y la actividad lúpica^{24,26,31,37}, y en aquellos tratados con diálisis por más de tres meses son las infecciones y la enfermedad cardiovascular^{23,30,46}. Mojciak y Klippel³⁸ en una revisión de la literatura encontraron que 18 de 70 muertes (25,7%) en pacientes con LES eran directamente atribuibles a la actividad lúpica (Tabla 4).

Con respecto a diferencias encontradas según el tipo de diálisis, datos informados en dos estudios no mostraron diferencias con respecto a la supervivencia y la actividad lúpica en los pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria y los tratados con hemodiálisis^{28,30}. Sin embargo, otros autores han informado que las exacerbaciones lúpicas son frecuentes en pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria⁴¹. Su y cols.⁴⁷ encontraron que el 50% de los pacientes continuaban con actividad clínica del LES después del inicio de la diálisis peritoneal, además la dosis semanal de eritropoyetina (Epo) en pacientes lúpicos fue significativamente mayor que la del grupo control (pacientes no diabéticos con otras formas de glomerulopatías primarias), hallazgo que se explica por actividad lúpica persistente en pacientes en diálisis peritoneal continua, lo cual puede llevar a un aumento en la destrucción periférica de eritrocitos y supresión medular. Además, los pacientes con LES en diálisis peritoneal continua pueden tener anticuerpos circulantes anti-Epo, que pueden producir resistencia parcial a la Epo⁴⁸. Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal tienen más riesgo de peritonitis e infecciones no re-

Tabla 4. Supervivencia de pacientes con LES y enfermedad renal terminal en diálisis³⁸.

Estudio	n	Pacientes fallecidos(n)	Muertes		Tasa de supervivencia a 5 años (%)	Tiempo promedio en diálisis
			LES	Infección		
Estudios no controlados						
Fries ³²	13	3	ND	ND	76,9	18 meses
Brown ³⁵	20	5	0	2	83,3	23 meses
Coplon ²³	28	6	1	3	78,6	ND
Pahl ^{36,37}	12	2	0	ND	83,3	31 meses
Correia ²⁶	24	12	9	9	50	23 meses
Cheigh ³⁰	59	14	0	8	81,1	6,5 años
Nossent ²⁸	55	6	ND	ND	89	60 meses
Fodby ⁴¹	8	1	0	1	87,5	21 meses
Estudios controlados						
Kimberly ²⁴	39*	15	8	ND	ND	4 meses- 9 años
	36	3	0	ND	ND	
Ziff ²⁷	30	ND	ND	ND	67	34 meses
Jarret ³⁴	14	6	0	4	58,6	3,1 años
	12	9	0	1	88,5	3,1 años
Pollock ⁴⁶	63	ND	ND	ND	71	ND
	44	ND	ND	27%	65	ND
Lee ³⁹	26	5	0	4	73	58 meses
	78	5	0	1	95	

ND: no datos; * la fila superior corresponde a los pacientes con LES y la fila inferior a los controles.

lacionadas con el catéter; los bajos niveles de albúmina sérica antes y después del inicio de la diálisis peritoneal son factores de riesgo independientes para el desarrollo de peritonitis en estos pacientes⁴⁷, así como el uso de glucocorticoides e inmunosupresores y defectos inmunológicos intrínsecos y genéticos.

Trasplante renal

Dado que la mayoría de los pacientes con LES son jóvenes, el trasplante renal ha sido considerado como la mejor forma de terapia de reemplazo renal. Sin embargo, en el pasado, el LES era considerado como una contraindicación para el trasplante renal debido a la alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad y a la alta morbilidad. Este punto de vista cambió hace más de 30 años cuando en 1975, el Advisory Committee to the Renal Transplantation Registry

of the American College of Surgeons (ACS) y el National Institute of Health (NIH) concluyeron que el trasplante renal en lupus era exitoso y con resultados similares a los obtenidos con las causas más frecuentes de ERT. A los dos años las tasas de supervivencia de los pacientes y del injerto fueron del 66% y 55% respectivamente, ninguno de los receptores presentó recurrencia de la NL en sus injertos, casi la mitad de los injertos (27 de 56) eran de donante pariente-vivo y ninguno de los receptores experimentó enfermedad renal recurrente en sus injertos⁴⁹. Desde entonces, diversos estudios (Tabla 5) han mostrado que las tasas de supervivencia del injerto y de los pacientes en LES a cinco y quince años es comparable a las de los pacientes no lúpicos⁵⁰⁻⁵⁵, mientras que otros estudios informaron una peor supervivencia del injerto en pacientes con LES^{56,57}. Por lo tanto, el pronóstico a largo plazo de los receptores de tras-

Tabla 5. Supervivencia del injerto en pacientes con LES y controles en estudios con receptores de trasplante con LES comparados con grupos control⁵¹.

Referencia	Seguimiento (años)	Supervivencia del injerto	
		Pacientes con LES	Controles
Stone y cols. ⁵⁶ , 1998	6,2, LES; 6,1, controles	106 TR* 18,5% a 10 años	106 TR34,5% a 10 años
Nyberg y cols. ⁵⁷ , 1990	1 – 21	38 TR43% a 3 años	62 TR68% a 3 años
Bumgardner y cols. ⁵⁰ , 1988	7,1 ± 4,6, LES; 7,2 ± 4,1; controles	33 TR62% a 10 años	66 TR73% a 10 años
Grimbert y cols. ⁵² , 1998	ND	60 TR69% a 5 años	106 TR70% a 5 años
Azevedo y cols. ⁵³ , 1998	> 2	48 TR80,7% a 5 años	48 TR70,2% a 5 años
Ward ⁵⁴ , 2000 (Donantes cadavéricos)	4,9 LES; 5, controles	772 TR58,1% a 5 años	32664 TR61,9% a 5 años
Ward ⁵⁴ , 2000 (Donantes vivos)	4,9 LES; 5, controles	390 TR77% a 5 años	10512 TR76,9% a 5 años
Deegens y cols. ⁵⁵ , 2003	6,2 ± 6,1, LES; 7,1 ± 6,2 controles	23 TR38% a 5 años	23 TR46% a 5 años
Moroni y cols. ⁵¹ , 2005	7,6 ± 4,9, LES; 7,5 ± 5,3	35 TRa 69% a 15 años	70 TR67% a 15 años

Trasplante renal

plante renal con LES y la tasa de recurrencia de la NL después del trasplante son todavía objeto de controversia.

De esos estudios, el realizado por Moroni y cols.⁵¹ es el de más largo seguimiento, 91 meses en promedio. Las tasas de supervivencia a 15 años de los pacientes y del injerto fueron similares en los pacientes con LES y en los controles: 80% y 69% en pacientes con LES y 83% y 67% en los controles. La recurrencia de la NL se documentó en 3 de 35 injertos renales (8,6%), pero ninguna pérdida del injerto fue por NL recurrente.

En otro estudio, Ward⁵⁴ utilizó datos del USFDS e informó que las supervivencias del injerto y de los pacientes luego del primer trasplante de donante fallecido o de donante pariente-vivo fueron similares en pacientes con ERT debido a NL y en pacientes con ERT debido a otra etiología.

Mojcik y Klippel³⁸ realizaron un análisis de 24 estudios reportados en la literatura hasta entonces^{23,26,27,29,33-35,46,50,57-71}. El promedio de supervivencia de los pacientes y del injerto tras el trasplante renal en el LES fue de 87,4% y 63,1%, respectivamente. Con respecto a la influencia del

tipo de injerto (donante pariente-vivo versus donante fallecido), la supervivencia del injerto fue mejor con donante vivo que con donante fallecido (69,1% versus 56,3%) (Tabla 6). Similar a estos resultados, la experiencia en la Universidad de Wisconsin muestra una supervivencia a cinco años mejor del injerto con trasplante de donante vivo (89%) que con trasplante de donante cadavérico (41%; $P= 0,03$)⁷². Estos resultados fueron confirmados en los análisis realizados con datos del USFDS donde la supervivencia a cinco años del injerto y del paciente en los pacientes con LES con trasplante de donante vivo fue de 77% y 94,4%, respectivamente comparado con una supervivencia del injerto y del paciente del 58,1% y 83,8%, respectivamente en los pacientes lúpicos con trasplante de donante cadavérico⁵⁴. Por lo tanto, dados los mejores resultados se prefiere el trasplante con injerto de donante vivo en pacientes con LES y ERT.

Mortalidad luego de trasplante renal en pacientes con ERT causada por NL. Desde 1981 varios estudios han informado bajas tasas de mortalidad después del trasplante renal en pacientes con ERT causada por NL, con una

Tabla 6. Supervivencia del injerto y de los pacientes con LES luego del trasplante renal³⁸.

Estudio	N*	Seguimiento (meses)	Supervivencia de los pacientes %			Supervivencia del injerto %		
			IDV	CAD	Total	IDV	CAD	Total
Estudios pequeños n < 20								
Amend ⁵⁹	13/11	29,8	100	100	100	100	50	62
Brown ³⁵	7/6	ND			50			29
Jarrett ³⁴	3/3	1-69†			100			33
Coplon ²³	14/12	0,5-120	100	86	92	80	44	57
Ziff ²⁷	8/ND	64						63
Correia ²⁶	10/8	3-60			75	0	44	40
Poth ⁶⁰	15/15	37			93			84
Rivera ⁶¹	8/8	12-87		100	100		87	87
Catran ⁶²	11/11	ND			93			53
Goss ⁵⁸	16/14	44			93	75	50	63
Contreras ⁶³	16/16	64			93			78
Bitker ⁶⁴	11/10	ND		100	100		80	100
Sokunbi ⁶⁵	6/6	0-84		83	83		50	50
Promedio					90,8	76,5	59	65,2
Estudios grandes n > 20								
Mejía ⁶⁶	20/18	32	100	100	100	82	33	59
Cats ⁶⁷	117/ND	ND				63	52	57
Pollock ⁴⁶	22/19	41			95			78
Bumgardner ⁵⁰	33/32	85			91			82
Zara ⁶⁸	46/38	4-14	100	84	89	86	41	54
Schechner ⁶⁹	20/19	ND			94	0	22	20
Nyberg ⁵⁷	38/31	ND			81			50
Cheigh ^{29, 30}	21/18	53			78			61
Nossent ³³	28/28	32			87			68
Krishnan ⁷⁰	138/13 8	ND					68	68
Sumrani ⁷¹	43/40	58	100	100	100	100	75	84
Promedio					86	67,7	55,6	62,5
Promedio total					87,4	69,1	56,3	63,1

*Número de trasplantes/número de pacientes; † números en *itálica* se refieren al rango y no al promedio; IDV = injerto de donante vivo; CAD = injerto de donante fallecido o cadavérico; ND: no datos.

supervivencia a cinco años a menudo mayor del 90%^{33,46,50,52,53,56,57}. Ward⁵⁴ informó una supervivencia de los pacientes con ERT debida a NL después del primer trasplante de donante fallecido de 94,4% a un año, 89,6% a tres años y del 83,8% a cinco años; mientras que para quienes recibieron trasplante de donante vivo la supervivencia fue de 99,2% a un año, 97,2% a tres años y 94,4% a cinco años.

Momento del trasplante. Varios autores han recomendado un período mínimo de tres meses y preferiblemente de seis meses en diálisis antes del trasplante renal, debido a la alta tasa de recuperación de la función renal en pacientes con LES^{22, 25}. Coplon y cols.²³ informaron que 8 de 28 (28,6%) de los pacientes presentaron una recuperación de la función renal luego de 4,3 meses en promedio de haber desarrollado ERT e iniciado la hemodiálisis. Igualmente, en el estudio de Kimberly y cols.²⁵ 10 de 39 (25,6%) pacientes recuperaron la función renal y discontinuaron la diálisis. Por lo tanto, un período de mínimo tres meses desde el inicio del tratamiento de la ERT hasta el trasplante puede ser necesario para excluir aquellos pacientes con falla renal aguda que requieren diálisis temporalmente y que luego recuperan su función renal y dejan el tratamiento dialítico²³⁻²⁷. Además este período de espera permite que la actividad de LES disminuya o desaparezca de modo que la evolución pos-trasplante no se vea complicada por la actividad lúpica.

Evaluación pre-trasplante. Debido a que los pacientes con lupus tienen una alta incidencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular, ellos deben ser evaluados para detectar la presencia de enfermedad arterial coronaria. Además es necesario evaluar la actividad clínica y serológica de LES. Si la enfermedad se encuentra activa, el trasplante se debe posponer hasta que no haya actividad. Se debe evaluar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPLs), ya que su positividad se relaciona con un mayor riesgo de microangiopatía trombótica en el aloinjerto renal y trombosis de los vasos del trasplante. No está claro si los pacientes con aPLs positivos deben ser tratados con anticoagulantes durante el peri y el pos-operatorio. Además, la anticoagulación en el período perioperatorio puede lle-

var a complicaciones hemorrágicas. Algunos autores recomiendan tratar los receptores de trasplante renal con dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular durante la primera semana luego del trasplante⁷².

Los pacientes con LES tienen una alta prevalencia de anticuerpos anti-linfocitos (30%-90%)⁷³, los cuales pueden causar reacciones cruzadas positivas. En el caso de que el receptor posea en el momento del implante aloanticuerpos contra el donante, se produce una reacción aguda con microtrombosis y necrosis celular denominada rechazo hiperagudo. Esta complicación se puede prevenir mediante la realización de una prueba cruzada antes del trasplante (*cross-match*)⁷⁴.

Dado que los pacientes con LES son tratados con esteroides por períodos prolongados, es necesario medir la densidad mineral ósea antes del trasplante y cada seis meses con el fin de detectar pacientes con baja densidad mineral ósea y evitar la osteoporosis inducida por glucocorticoides⁷⁴.

Recurrencia de la NL después del trasplante renal. La recurrencia de la NL en riñones trasplantados es baja en comparación con otras enfermedades glomerulares y rara vez es responsable de la pérdida del injerto³⁸. La tasa de recurrencia de la NL en aloinjertos renales en pacientes con LES oscila entre un 0% y un 10%, lo cual es reflejo de una baja actividad inmunológica^{38,49,51,74,75}. En el reporte inicial del ASC/NIH no se informaron recurrencias en ninguno de los 56 pacientes⁴⁹. Mojciak y Klippel³⁸ informaron la presencia de NL recurrente en 13 de 346 (3,8%) injertos renales informados en varios estudios publicados hasta ese momento. En una serie de pacientes lúpicos⁷⁵ que se sometieron a un total de 106 procedimientos de trasplante renal, se demostró mediante histología NL recurrente en nueve de ellos (8,5%): glomerulonefritis mesangial en cuatro casos, proliferativa focal en un caso, proliferativa difusa en dos casos y membranosa en 2 casos. Esta recurrencia contribuyó a la pérdida del injerto en cuatro de los nueve casos (3,8%).

Por diversas razones la tasa de recurrencia es, sin duda, un poco baja: en primer lugar, puede haber un subregistro de las recurrencias, ya que en muchos estudios publicados, la frecuencia de

la recurrencia no fue la pregunta principal; en segundo lugar, seguimientos insuficientes para detectar todas las recurrencias, las cuales han sido reportadas hasta ocho años pos-trasplante⁷¹; finalmente, la dificultad para diferenciar, en ausencia de una biopsia renal, NL recurrente de otras causas de disfunción del injerto renal tales como rechazo agudo o nefropatía crónica del aloinjerto. Por lo tanto, el diagnóstico de NL recurrente requiere de la biopsia y del estudio histopatológico con inmunofluorescencia y microscopía electrónica para diferenciar NL recurrente de otras entidades responsables de la disfunción del riñón trasplantado⁷⁴.

Factores de riesgo para pérdida del injerto renal en pacientes con LES. Varios estudios han informado una alta incidencia (35% a 40%) de pérdida temprana (en el primer mes luego del trasplante) del injerto renal en pacientes con LES^{33,50,57,58,62,64-66}.

Diversas razones pueden explicar la pérdida temprana del trasplante renal en pacientes con LES. En primer lugar están las infecciones que juegan un papel en la pérdida temprana del injerto^{23,74}. Los aPLs a través de su asociación con eventos trombóticos, también pueden jugar un papel en la pérdida temprana del injerto. Los eventos trombóticos en la arteria renal o en la vena renal suelen resultar en la pérdida del injerto ya que los órganos trasplantados no tienen vasos colaterales^{56,58,72}.

La causa más importante de pérdida temprana del injerto en pacientes con LES es el rechazo del trasplante. Esto se debe en parte a una alta incidencia de anticuerpos preformados en pacientes con LES⁶. Lochhead y cols.⁷² informaron una mayor incidencia de rechazo en el primer año en pacientes con LES que en los controles (69% vs 56%; $P = 0,01$), aun luego de ajustar edad, género, raza y uso de ciclosporina. El rechazo agudo y crónico fueron las principales causas para la pérdida del injerto en los pacientes con LES. Igualmente, en un estudio de la UCSF las principales causas de pérdida del injerto renal en LES fueron el rechazo crónico, responsable de 26 de 52 (50%) pérdidas y el rechazo agudo, responsable de nueve casos (17,3%)⁵⁶.

Conclusión

La actividad clínica y serológica del LES tiende a disminuir cuando la NL progresa a ERT, sin embargo, en algunos estudios se ha informado la persistencia de actividad durante la ERT. La supervivencia a largo plazo de los pacientes lúpicos en diálisis es comparable a la de la población general en diálisis y mejor que la de pacientes con diabetes mellitus y otras enfermedades reumáticas. Las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes lúpicos en diálisis. Con respecto al trasplante renal, las tasas de supervivencia del injerto y de los pacientes en el LES a 5 y 15 años es comparable a las de los pacientes no lúpicos. Finalmente, la NL lúpica puede recurrir en riñones trasplantados pero su tasa de recurrencia es baja en comparación con otras enfermedades glomerulares y rara vez es responsable de la pérdida del injerto.

Referencias

1. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. In: Rheumatology and the kidney, edited by Adu D, Emery P, Madaio M, New York, Oxford University Press, 2001; 17-32.
2. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25:601-611.
3. Goulet JR, MacKenzie T, Levinton C, Hayslett JP, Ciampi A, Esdaile JM. The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J Rheumatol* 1993; 20:59-65.
4. United States Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1998.
5. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 (Suppl 1); 39: S1-S266.
6. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-1533.
7. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
8. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*. 1997; 386:292-296.
9. Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Microbes Infect.* 2004; 6: 1382-1387.
10. Schroder NW, Schumann FR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 156-164.

11. Slavik JM, Hutchcroft JE, Bierer BE. CD28/CTLA-4 and CD80/CD86 families: signaling and function. *Immunol Res* 1999; 19: 1-24.
12. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216-1233.
13. Berger SP, Roos A, Mallat MJ, et al. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2416-2422.
14. Ando M, Gafvels M, Bergstrom J, Lindholm B, Lundkvist I. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in the human monocytic cell line U937. *Kidney Int* 1997; 51: 785-792.
15. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001; 59: 1382-1389.
16. Ando M, Shibuya A, Yasuda M, et al. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20. 2005; 2497-2503.
17. Hernandez MR, Galan AM, Cases A, et al. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *Am J Nephrol* 2004; 24: 235-241.
18. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1217-1223.
19. Ward MM. Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis, 1982-1995. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3136-3140.
20. Ward MM. Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* 2009; 36: 63-67.
21. Ribeiro FM, Leite MAP, Velarde GC. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005; 25: 596-603.
22. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 2-8.
23. Copley NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983; 27(308): 186-190.
24. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Beary JF, Mouradian J, Cheigh JS. "End-stage" lupus nephritis: clinical course to and outcome on dialysis. Experience with 39 patients. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:277-287.
25. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Mouradian J, Saal S. Reversible "end-stage" lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis. *Am J Med* 1983; 74:361-368.
26. Correia P, Cameron JS, Ogg CS, Williams DG, Bewick M, Hicks JA. End-stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis. *Clin Nephrol* 1984; 22:293-302.
27. Ziff M, Helderman JH. Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N Engl J Med* 1983; 27; 308:218-219.
28. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990; 89:169-174.
29. Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL, Chami J, Sullivan JF. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 1983; 75:602-606.
30. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:189-195.
31. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982; 25:612-617.
32. Fries JF, Powers R, Kempson RL. Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol* 1974; 1:166-175.
33. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. *Ann Intern Med* 1991; 114:183-188.
34. Jarrett MP, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983; 143:1353-1356.
35. Brown CD, Pao TKS, Maxey RW, et al. Regression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus (SLE) consequent to the development of uremia. *Kidney Int* 1979; 16: 884.
36. Pahl MV, Vaziri ND. Maintenance hemodialysis in end-stage lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 243-244.
37. Pahl MV, Vaziri ND, Saiki JK, et al. Chronic hemodialysis in end-stage lupus nephritis: changes of clinical and serological activities. *Int J Artif Organs* 1984; 8: 423-428.
38. Mojcić CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996; 101:100-107.
39. Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003; 12:827-832.
40. Swaak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, et al. Systemic lupus erythematosus. II. Observations on the occurrence of exacerbations in the disease course: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:455-460.
41. Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 1987; 83: 613-618.
42. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:872-879.
43. Okano K, Yumura W, Nitta K, et al. Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001; 40:598-602.

44. Szeto CC, Li PK, Wong TY, Leung CB, Lui SF. Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease. *J Rheumatol* 1998; 25:1520-1525.
45. Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus* 1998; 7: 654-659.
46. Pollock CA, Ibels LS. Dialysis and transplantation in patients with renal failure due to systemic lupus erythematosus. The Australian and New Zealand experience. *Aust N Z J Med* 1987; 17:321-325.
47. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2797-2802.
48. Tzioufas AG, Kokori SI, Petrovas CI, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2212-2216.
49. Barnes BA, Bergen JJ, Braun WE et al. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases. A report from the ASC/NIH Renal Transplant Registry. Prepared by the Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. *JAMA* 1975; 232: 148-153.
50. Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W, et al. Single-center 1-15-year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 1988; 46:703-709.
51. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:903-911.
52. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Transplantation* 1998; 27(66):1000-1003.
53. Azevedo LS, Fomão JE Jr, Malheiros D, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2894-2898.
54. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 57:2136-2143.
55. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transpl Int* 2003; 16:411-418.
56. Stone J.H., Amend W.J.C., Criswell, L.A. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1438-1445.
57. Nyberg G, Karlberg I, Svalander C, Hedman L, Blohmé I. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: Increased risk of early graft loss. *Scand J Urol Nephrol.* 1990; 24: 307-313.
58. Goss JA, Cole BR, Jendrisak MD, et al. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent lupus nephritis. *Transplant* 1991; 52: 805-810.
59. Amend W, Vincenti F, Covey C, Epstein W, Feduska N, Salvatierra O Jr. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1977; 7:18-22.
60. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Strauss J, Zilleruelo G, Miller J. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: one center's experience. *Am J Nephrol* 1987; 7:367-374.
61. Rivera M, Marcen R, Pascual J, Naya MT, Orofino L, Ortuño J. Kidney transplantation in systemic lupus erythematosus nephritis: a one-center experience. *Nephron* 1990; 56:148-151.
62. Cattran DC, Aprile M. Renal transplantation in lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 114:991.
63. Contreras-Rodríguez JL, Bordes-Aznar J, Alberú J, Mancilla E, Peña JC. Kidney transplantation in systemic lupus erythematosus: experience from a reference center in Mexico. *Transplant Proc* 1992; 24:1798-1799.
64. Bitker MO, Barrou B, Ourhama S, et al. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 1993; 25:2172-2173.
65. Sokunbi D, Wadhwa NK, Waltzer WC, Rapaport FT. Renal transplantation in patients with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 1993; 25:3328-3333.
66. Mejía G, Zimmerman SW, Glass NR, Miller DT, Sollinger HW, Belzer FO. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983; 143:2089-2092.
67. Cats S, Terasaki PI, Perdue S, Mickey MR. Increased vulnerability of the donor organ in related kidney transplants for certain diseases. *Transplantation* 1984; 37:575-579.
68. Zara CP, Lipkowitz GS, Perri N, et al. Renal transplantation and end-stage lupus nephropathy in the cyclosporine and precyclosporine eras. *Transplant Proc* 1989; 21:1648-1651.
69. Schechner RS, Greenstein SM, Glicklich D, et al. Renal transplantation in the black population with systemic lupus erythematosus: a single center experience. *Transplant Proc* 1989; 21:3937-3938.
70. Krishnan G, Thacker L, Angstadt JD, Capelli JP. Multicenter analysis of renal allograft survival in lupus patients. *Transplant Proc* 1991; 23:1755-1756.
71. Sumrani N, Miles AM, Delaney V et al. Renal transplantation in cyclosporine-treated patients with end-stage lupus nephropathy. *Transplant Proc* 1992; 24:1785-1787.
72. Lochhead KM, Pirsch JD, D'Allesandro AM, et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1996; 49: 512-517.
73. Osman C, Swaak. Lymphocytotoxic antibodies in SLE: a review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 21-27.
74. Stone JH, Amend WJC, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 17-26.
75. Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJ, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum* 1998; 41:678-686.
76. Katznelson S, McClelland J, Cecka J. Primary disease effects and associations, in Terasaki E editor. *Clinical transplants, UCLA Tissue Typing Laboratories, Los Angeles, CA: 1994; 403-419.*