

Respuesta al tratamiento de inducción con diferentes esquemas: en nefropatía lúpica clase III y IV

Fortunato Ramírez Guillén¹, Abril Monserrat Torres Arce², Rubí Matilde Santos Hernández³,
Félix Israel Lezama Ávila⁴, Héctor Félix Gómez⁵, Socorro Méndez Martínez⁶

¹ Servicio de Nefrología Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho UMAE. Orcid: 0000-0003-3891-2868.

² Servicio de Nefrología Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho UMAE. Orcid: 0000-0002-9287-9547.

³ Centro de Estudios Superiores de Tepeaca, Departamento de Medicina, Tepeaca Puebla. Orcid: 0000-0001-7686-177X.

⁴ Centro de Estudios Superiores de Tepeaca, Departamento de Medicina, Tepeaca Puebla. Orcid: 0000-0001-5709-3023.

⁵ Instituto Mexicano del Seguro Social, Departamento de Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médico Familiar número 9, Puebla. Orcid: 0000-0001-5041-905X.

⁶ Instituto Mexicano del Seguro Social OOAD, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional, Puebla. Orcid:0000-0001-7643-0580.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La nefritis lúpica (NL) es una afección renal a causa de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), su pronóstico y elevada mortalidad amerita tratamiento oportuno.

OBJETIVO: Determinar la efectividad de respuesta al tratamiento de inducción con tres esquemas de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, de enero 2014 a diciembre 2017, de expedientes con NL, clase III y IV, con tratamiento de inducción con esquemas National Institute of Health (NIH), Euro-Lupus y micofenolato (MMF). Las variables: remisión parcial (RP), remisión completa (RC), fracaso y/o exacerbación renal grave y síndrome nefrótico, evaluando los niveles bioquímicos de proteinuria en 24 horas, creatinina (cr), hemoglobina (hb), complemento C3 y C4, anticuerpos anti-DNA, a los dos, seis y doce meses.

RESULTADOS. 35 expedientes, 88.5% mujeres, con tiempo promedio entre diagnóstico de LES y NL de 3.57±2.86 años. La clase IV presente en 60%. 40% con NIH, 31.4% Euro-Lupus y 28.5% MMF. La RP y RC fueron similares en todos los esquemas, el fracaso renal con 14.2%, exacerbación renal grave en 2.8% y síndrome nefrótico en 57.1%.

CONCLUSIÓN. La respuesta al tratamiento en NL con los diferentes esquemas fue similar para la RP y RC. La falla y/o exacerbación grave al tratamiento fue mínimo.

Abstract

INTRODUCTION: Lupus Nephritis (LN) is a kidney condition caused by Systemic Lupus Erythematosus (SLE), its prognosis and high mortality warrant timely treatment.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of response to induction treatment with three treatment schemes.

MATERIAL AND METHODS: Cross-sectional study, from January 2014 to December 2017, of files with LN, class III and IV, with induction treatment with National Institute of Health (NIH), Euro-Lupus and mycophenolate (MMF) schemes. The variables: partial remission (PR), complete remission (CR), severe renal failure and/or exacerbation and nephrotic syndrome, evaluating the biochemical levels of proteinuria in 24 hours, creatinine (cr), hemoglobin (hb), complement C3 and C4, anti-DNA studies, at two, six and twelve months.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Lupus nephritis; Creatinine; Complement system proteins, Nephritis syndrome

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, Creatinina, sistema del complemento, Síndrome nefrótico

1. INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es la complicación en más del 50% en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), frecuente en mujeres y agresiva en los hombres, con alta mortalidad, comparado con aquellos con LES sin NL [1].

El estándar de oro para el diagnóstico de NL es por medio de biopsia y con base en la clasificación de la EULAR/ACR de 2019, evidencia el daño renal y las agrupa por clases, la clase III, antes denominada “proliferativa” y ahora como “hipercelularidad endocapilar”; así como en la clase IV se elimina la clasificación local y segmentaria, dejando sólo la presencia A/C según sea, aguda o crónica [2-4]. Existen factores predictores en nefritis lúpica, para determinar la gravedad de NL, como el género, el hábito tabáquico, niveles bajos del complemento C3, niveles elevados de proteinuria, anticuerpos Anti DNA (Ac anti-DNA), cr [5-7]. En 2019, la EULAR destaca el manejo de NL en los estadios III y IV. El objetivo de la terapia es regresar a la función renal estable, la disminución de proteinuria <5g/24 horas.

La respuesta al tratamiento es definida como el regreso de la cr a su nivel basal, si hay rango nefrótico 3000mg/g, la mejoría requiere una reducción >50% del radio de la cr, por lo cual requiere una terapia de mantenimiento, de manera prolongada, para evitar exacerbaciones, la ausencia de los signos y síntomas a largo plazo se le conoce como RC, las terapias suelen durar hasta dos años, mientras que la respuesta parcial, también conocido como RP se define como la disminución del radio de la cr a <500 mg/g, la disminución de la creatinina $\pm 25\%$, sin llegar al normal, por lo que, en esta etapa es necesaria una terapia con periodo precoz, con dosis más elevadas, para disminuir el brote de exacerbación renal, la duración puede variar, hasta que los síntomas y signos de exacerbación desaparezcan, pero por lo general constan de meses y es necesario que se complemente con la terapia de mantenimiento, descritas anteriormente. La remisión total (RT) es definida como la suma de la RP y RC [8-13].

Existen diversos regímenes de tratamiento establecidos para terapia de inducción y de mantenimiento; el esquema NIH, incluye esteroides y ciclofosfamida (CIF), el Protocolo de EURO-LUPUS, aplica CIF en fase de inducción y azatioprina (AZA) en fase de mantenimiento. Existe otro esquema a base de MMF, un régimen de Aspreva Lupus Management Study (ALMS), usado en pacientes afroamericanos, por ser mejor tolerado y con menos efectos secundarios en dosis de 2 g/día, además de otros tratamientos, combinados o con agentes biológicos [12, 14-21].

Estudio transversal y retrospectivo, realizado en el Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho UMAE, en el Servicio de Nefrología en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2017. Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de NL clase III y IV por medio de biopsia renal percutánea; se evaluó la respuesta al tratamiento de inducción a la RC y RP con esquema NIH, Euro-Lupus y ALMS, también de la respuesta al mantenimiento con MMF y AZA tomando en cuenta el fracaso, exacerbación por medio de los laboratorios. Se excluyeron pacientes en tratamiento con MMF o CIF durante el año anterior, en diálisis peritoneal/hemodiálisis, con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, infección viral grave, enfermedad cardiovascular grave, insuficiencia de la médula ósea, embarazadas o mujeres lactando, enfermedad psiquiátrica. Las variables registradas fueron la edad, género, hb, cr, complemento C3, complemento C4, Ac anti-DNA, proteinuria en orina de 24 horas, la presencia de síndrome nefrótico.

El análisis estadístico fue descriptivo e inferencial acorde a distribución de las variables, para la comparación

de medias en el tiempo de la respuesta y parámetros bioquímicos se utilizó ANOVA para muestras repetidas, para la comparación de los anticuerpos en relación con el esquema de tratamiento se utilizó Chi cuadrado de Pearson, se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

2. METODOLOGIA

Estudio transversal y retrospectivo, realizado en el Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho UMAE, en el Servicio de Nefrología en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2017. Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de NL clase III y IV por medio de biopsia renal percutánea; se evaluó la respuesta al tratamiento de inducción a la RC y RP con esquema NIH, Euro-Lupus y ALMS, también de la respuesta al mantenimiento con MMF y AZA tomando en cuenta el fracaso, exacerbación por medio de los laboratorios. Se excluyeron pacientes en tratamiento con MMF o CIF durante el año anterior, en diálisis peritoneal/hemodiálisis, con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, infección viral grave, enfermedad cardiovascular grave, insuficiencia de la médula ósea, embarazadas o mujeres lactando, enfermedad psiquiátrica. Las variables registradas fueron la edad, género, hb, cr, complemento C3, complemento C4, Ac anti-DNA, proteinuria en orina de 24 horas, la presencia de síndrome nefrótico. El análisis estadístico fue descriptivo e inferencial acorde a distribución de las variables, para la comparación de medias en el tiempo de la respuesta y parámetros bioquímicos se utilizó ANOVA para muestras repetidas, para la comparación de los anticuerpos en relación con el esquema de tratamiento se utilizó Chi cuadrado de Pearson, se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

3. RESULTADOS

Un total de 35 expedientes de pacientes con NL, con edad media de 34.2 años, el tiempo entre el diagnóstico de LES y la biopsia renal fue de 3.57 ± 2.86 años, 88.5% género femenino, 48.5% con hipertensión arterial sistémica (HAS) y 20% con diabetes mellitus (DM). De acuerdo a la clasificación de EULAR/ACR de NL, 60% estuvieron en clase IV, los laboratorios basales mostraron CR de 1.2 ± 0.39 , proteinuria 4.12 ± 2.98 , complemento C3 0.75 ± 2.47 , C4 0.106 ± 0.042 , Ac anti DNA 0.94 ± 0.236 , Hb 13.4 ± 1.13 . Ver tabla 1.

Del total, 40% fueron tratados con esquema NIH, 31.4% con Euro-Lupus y 28.5% con micofenolato. En la terapia de inducción, la RP se presentó, con el esquema NIH a los dos meses en 11.4%, a los seis meses 8.5% y a los doce meses 5.7%; con EURO-LUPUS a los dos meses no hubo remisión, a los seis meses en 8.5%, a los doce meses en 5.7%; con MMF 20% a los dos meses, sin remisión a los seis ni doce meses. La RC con esquema NIH a los dos meses no hubo remisión, a los seis meses en 11.4% y a los doce en 8.5%. En EURO-LUPUS a los dos meses en 5.7%, a los seis meses 11.4% al igual de a los doce meses; con el esquema de micofenolato a los dos meses 5.7%, a los seis meses en 14.2% a los seis meses y a los doce meses en 8.5%. La RT se presentó en 28.5% en cada uno de los esquemas, con un total de 85.7%. El 2.8% de los pacientes presento exacerbaciones renales graves, 14.2% total de fracaso al tratamiento y 57.1% de síndrome nefrótico. Ver tabla 2. En la etapa de mantenimiento el micofenolato se usó en 68.5%, con el esquema MMF la RP a los 12 meses se presentó en un total de 14.2% y la RC en 54.2%, con el esquema AZA la RP se presentó en 8.5% y RC en 22.8%. La proteína basal en orina en 24 horas disminuyó del basal versus a los dos, seis y doce meses en los tres tratamientos: NIH del basal 5.3 ± 4.0 grs/ 24 hrs versus a los doce meses 0.8 ± 2.1 grs/ 24 hrs, $p < 0.05$, Euro-lupus el basal 4.1 ± 1.8 grs/ 24 hrs versus a los doce meses 1.8 ± 3.0 grs/ 24 hrs, $p < 0.05$, Micofenolato basal de 2.4 ± 0.5 grs/ 24 hrs versus a los doce meses 0.2 ± 0.4 grs/ 24 hrs, $p = 0.035$. Se observó un aumento en el complemento C4, con un promedio basal de 0.1 ± 0.04 versus

a los doce meses con un promedio de 0.2 ± 0.07 , $p=0.010$. No hubo diferencias en los valores de Hb, complemento C3, al inicio del tratamiento vs el final del tratamiento, en los esquemas de NIH, Euro-lupus y MMF, $p < 0.005$. En relación a los Ac anti-DNA se observó un cambio de positivo a negativo a los 2 meses y al año con los 3 tipos de tratamiento, valor de $p=0.010$ y $p=0.043$, respectivamente, Ver tabla 3. Los valores de creatinina a los dos, seis y doce meses, al inicio y final de cada esquema fueron similares. Las infecciones estuvieron presentes en todos los esquemas, las infecciones respiratorias agudas (IRA) se presentaron en 40% a los doce meses, la gastroenteritis probablemente infecciosa (GEPI) en 11.4% a los seis y doce meses y las infecciones de vías urinarias el 17.1% a los doce meses, sin embargo, no hubo relación entre los tratamientos y las infecciones, $p=ns$.

Tabla 1. Se muestran las características generales, así como características clínicas iniciales de cada expediente

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes con Nefritis Lúpica.	
Característica	Población n=35
Edad (años)	34.2 + 12.23
Género masculino n (%)	4 (11.4%)
Género femenino n (%)	31 (88.6%)
Características clínicas	
Tiempo de evolución LES y diagnóstico NL en años, media + DE	3.57 ± 2.86
Nefropatía Lúpica clase III n (%)	14 (40)
Nefropatía Lúpica clase IV n (%)	21 (60)
Comorbilidades	
Hipertensión n (%)	17 (48.5)
Diabetes Mellitus n (%)	7 (20)
Laboratorios basales	
Creatinina sérica media ± DE	1.2 ± 0.39
Proteinuria media ± DE	4.12 ± 2.98
Complemento C3 media ± DE	0.75 ± 2.47
Complemento C4 media ± DE	0.106 ± 0.042
Anticuerpos anti ADN media ± DE	0.94 ± 0.236
Hemoglobina (mg/dl)	13.4 ± 1.13

Tabla 2. Análisis de la terapia de inducción, muestra los resultados de RP, RC y RT, además de las exacerbaciones y/o fracasos renales

TABLA 2. TERAPIA DE INDUCCIÓN EN REMISIÓN COMPLETA Y PARCIAL											
Esquema	n(%)	Remisión parcial			Remisión completa			Remisión total n (%)	Exacerbaciones n(%)	Fracaso n(%)	Síndrome nefrótico n(%)
		2 meses n(%)	6 meses n(%)	12 meses n(%)	2 meses n(%)	6 meses n(%)	12 meses n(%)				
NIH	14(40)	4(11.4)	3(8.5)	2(5.7)	0(0)	4(11.4)	3(8.5)	10(28.5)	1(2.8)	4(11.4)	10(28)
Euro-Lupus	11(31.4)	0(0)	3(8.5)	2(5.7)	2(5.7)	4(11.4)	4(11.4)	10(28.5)	0(0)	1(2.8)	5(14.2)
Micofenolato	10(28.5)	7(20)	0(0)	0(0)	2(5.7)	5(14.2)	3(8.5)	10(28.5)	0(0)	0(0)	5(14.2)
Total	35(100)	11(31.4)	6(17.1)	4(11.4)	4(11.4)	13(37.1)	10(28.5)	30(85.7)	1(2.8)	5(14.2)	20(57.1)

Análisis con ANOVA de muestras repetidas. $p = ns$

Tabla 3. Muestra el comportamiento de Ac anti-DNA. *Chi cuadrado de Pearson $p < 0.005$

TABLA 3. COMPORTAMIENTO DE ANTICUERPO ANTI-DNA, HEMOGLOBINA Y COMPLEMENTO C3			
Esquema	Anticuerpo anti-DNA*		
	Tiempo	Positivo	Negativo
NIH	0 meses	14	0
	2 meses*	14	0
	6 meses	9	5
	12 meses*	6	8
Euro-Lupus	0 meses	10	1
	2 meses*	9	2
	6 meses	3	8
	12 meses*	2	9
Micofenolato	0 meses	9	1
	2 meses*	5	5
	6 meses	2	8
	12 meses*	0	10

4. DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz entre LES y NL, debe ser oportuno para mejorar el pronóstico [22,23]. La NL clase III y IV, amerita tratamiento de inducción a la remisión total y parcial, así como de mantenimiento para limitar el daño. En este trabajo se reporta una remisión parcial del 77.1% y una remisión completa total del 68.5% y una remisión total del 85.7%, no encontramos respuestas diferentes con los esquemas de tratamiento utilizados, similar a estudio en 2020, donde utilizaron en un grupo MMF y en otro CIF, en la terapia de inducción, la terapia con MMF presentó una tasa más alta de supervivencia [18]. Diferente a otro estudio donde con MMF como tratamiento de mantenimiento mostró una mejor respuesta [24].

Un estudio retrospectivo de seguimiento a 8 años en 2021 en 106 pacientes con NL en estadio III, IV y V; en tratamiento de mantenimiento con CIF, otro grupo con MMF y el último AZA, presentaron una respuesta similar [25]. Otro estudio en pacientes con NL, observaron mejora en la actividad de la enfermedad cuando recibieron terapia de inducción y mantenimiento con MMF y el otro grupo con tacrolimus (TAC) [26]. En contraste con otro estudio donde los pacientes tuvieron una terapia de inducción; un grupo con multiterapia (TAC, MMF, Prednisona) y otro grupo con CIF; el cual dio resultados superiores a la CIF intravenosa en el tratamiento de inducción, además de tener menos efectos adversos y tasa de recaída [27].

En nuestro estudio y en un estudio por Argolini LM y cols., no hubo un cambio en la proteinuria en 24 horas [25].

En este trabajo, menos de una cuarta parte presentó una exacerbación renal en esquema NIH, similar a un estudio en 2012, donde los pacientes fueron de razas diferentes, con NL en estadio III, IV y V, sólo una minoría de los pacientes presentó exacerbación y falla renal [24]. Otro estudio menciona el fracaso renal en menos de la cuarta parte de los pacientes con todos los esquemas de tratamiento, pero la exacerbación renal, se presentó en menos de una décima parte sólo para esquema AZA, mientras que en nuestro estudio el fracaso en la terapia de mantenimiento fue en el esquema de MMF, esto puede deberse ya que la terapia de inducción que recibieron MMF con dosis más elevadas y CIF con menor dosis que nuestro estudio [18].

El promedio de la medición de complemento C4 en el tiempo mostró una disminución en este estudio y el complemento C3 se mantuvo sin cambios, contrastando, el estudio de 2011, el complemento C4 tuvo niveles más bajos en el grupo de AZA que el grupo que estuvo en terapia de mantenimiento con MMF [18]. En este estudio la cr no mostró diferencia significativa; similar a un trabajo publicado en 2017 [27].

El Ac anti-DNA presentó una disminución en los casos positivos, sin embargo, otro estudio mostró que en los pacientes que estuvieron en tratamiento con MMF, tuvieron más casos positivos de Ac anti-DNA, comparado con el grupo de TAC [26]. No se reportaron infecciones asociadas al tratamiento en nuestro estudio, en otro estudio un paciente que presentó leucopenia, desarrolló infección por herpes zóster [27]. En nuestro estudio la Hb se mantuvo sin cambios, contrario a otro estudio, donde la Hb disminuye en pacientes con NL [22].

5. CONCLUSIÓN

Existen diversos esquemas para la remisión de la NL, que nos permiten reducir la mortalidad en estos pacientes, a pesar de que hubo determinado tiempo en el que los esquemas no presentaron RP, como es el caso de EURO-LUPUS y MMF, los resultados fueron favorables, en la RT, por lo que se considera que todos los esquemas son efectivos en la terapia de inducción y mantenimiento.

REFERENCIAS

- [1] Parikh, S. V., Almaani, S., Brodsky, S., & Rovin, B. H. (2020). Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 76(2), 265–281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- [2] Aringer, M., & Johnson, S. R. (2020). Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(Suppl5), v4–v11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa379>
- [3] Revision of the International Society of Nephrology/renal Society classification for lupus nephritis *Kidney-international.org*. [citado el 4 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2817%2930859-1>
- [4] Moroni, G., Vercelloni, P. G., Quaglini, S., Gatto, M., Gianfreda, D., Sacchi, L., Raffiotta, F., Zen, M., Costantini, G., Urban, M. L., Pieruzzi, F., Messa, P., Vaglio, A., Sinico, R. A., & Doria, A. (2018). Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(9), 1318–1325. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212732>
- [5] Reyes-Thomas, J., Blanco, I., & Putterman, C. (2011). Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 40(3), 138–150. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8197-z>
- [6] Estévez del Toro, M., Varela Ceballos, I., Chico Capote, A., Kokuina, E., Sánchez Bruzón, Y., & Casas Figueredo, N. (2021). Factores predictores del desarrollo de nefritis lúpica después del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. *Reumatología clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.08.004>
- [7] Rekvig, O. P. (2019). The dsDNA, anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis: What we agree on, what must be done, and what the best strategy forward could be. *Frontiers in Immunology*, 10, 1104. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01104>
- [8] Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., Anders, H.-J., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J., Frangou, E., Houssiau, F. A., Hollis, J., Karras, A., Marchiori, F., Marks, S. D., Moroni, G., Mosca, M., Parodis, I., Praga, M., Schneider, M., Smolen, J. S., Boumpas, D. T. (2020). 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 713–723. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- [9] Miguel Angel Frutos Nefrología Hospital Universitario Carlos Haya, Adoración Martin-Gomez Nefrología Hospital Universitario Carlos Haya, & De Ra, E. (2007). Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*, 27(1), 12–22. <https://www.revistanefrologia.com/es-ciclofosfamida-intravenosa-en-nefritis-lupica-veinte-aos-reduciendo-dosis-articulo-X0211699507020826>
- [10] Tamirou, F., & Houssiau, F. A. (2021). Management of lupus nephritis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 670. <https://doi.org/10.3390/jcm10040670>

- [11] Tunnicliffe, D. J., Palmer, S. C., Henderson, L., Masson, P., Craig, J. C., Tong, A., Singh-Grewal, D., Flanc, R. S., Roberts, M. A., Webster, A. C., & Strippoli, G. F. (2018). Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD002922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>
- [12] Silva Fernández L, Andréu Sánchez JL, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin* [Internet]. 2008 [citado el 4 de julio de 2022];4(4):140–51. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-tratamiento-nefritis-lupica-articulo-S1699258X08718230>
- [13] Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado el 6 de junio de 2022];99(33):e21121. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000021121>
- [14] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* [Internet]. 2019 [citado el 5 de julio de 2022];95(2):281–95. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-Conference-Report-Part-2.pdf>
- [15] Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía lúpica [Internet]. *Nefrologiaaldia.org*. [citado el 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica-263>
- [16] Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 [citado el 5 de julio de 2022];31(6):904–13. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/6/904/1751757?login=false>
- [17] Bankole AA, Nwaonu JN. The shifting landscape of lupus nephritis management: A review. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 5 de julio de 2022];14(1):e20950. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20950>
- [18] Prasad N, Kurian J, Agarwal V, Bhaduria D, Behera M, Yacha M, et al. Long-term outcomes of lupus nephritis treated with regimens based on cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Lupus* [Internet]. 2020;29(8):845–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320926256>
- [19] Ponticelli, C., & Moroni, G. (2017). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(3), 411–419. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>
- [20] Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H.-J., Zhang, D., & Brunetta, P. G. (2010). Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and Rheumatism*, 62(1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>
- [21] Collins, C. E., Dall’Era, M., Kan, H., Macahilig, C., Molta, C., Koscielny, V., & Chang, D. J. (2016). Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Science & Medicine*, 3(1), e000118. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000118>
- [22] Kwon OC, Park JH, Lee SW, Song JJ, Park YB, Park MC. Worse renal presentation and prognosis in initial-onset lupus nephritis than early-onset lupus nephritis. *Yonsei Med J* [Internet]. 2020 [citado el 9 de mayo de 2022];61(11):951–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2020.61.11.951>
- [23] Parodis, I., Tamirou, F., & Houssiau, F. A. (2022). Treat-to-target in lupus nephritis. What is the role of the repeat kidney biopsy? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 70(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s00005-022-00646-9>
- [24] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Icophenolate versus Azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(20):1886–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>
- [25] Argolini LM, Frontini G, Elefante E, Saccon F, Binda V, Tani C, et al. Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J Nephrol* [Internet]. 2021 [citado el 6 de junio de 2022]; 34(2):389–98. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-020-00753-w>
- [26] Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N, Chawanasantorapoj R, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus* [Internet]. 2018;27(4):647–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317739131>
- [27] Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [citado el 6 de junio de 2022];28(12):3671–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017030263>

Correo autor: soco_6914@hotmail.com