Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

Nefropatía Lúpica. Lupus Eritematoso Sistémico

Jorge E. Rojas-Rivera [a], Manuel Praga Terente[b]

[a] Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

[b] Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Enlaces de Interés

- Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el Diagnóstico y Tratamiento de la Nefritis Lúpica NEFROLOGIA 2023
- ATLAS de Histopatología Renal. Nefropatía Lúpica. Nefrología al Día
- Recidiva de la Nefritis Lúpica en el Trasplante renal. Grupo Prometeo. Nefrología al Día

Fecha actualización: 12/04/2023

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por exacerbaciones y remisiones clínicas que comprometen diversos órganos y tejidos, y que afectan la calidad y la expectativa de vida. Es más frecuente en las mujeres de edad fértil, en negros, mestizos y asiáticos [1]. En su patogenia intervienen factores genéticos, cromosómicos y

medioambientales que producen una desregulación del sistema inmunitario, con pérdida de la tolerancia inmune y formación de diversos autoanticuerpos [1][2]. Esto condiciona inflamación crónica, así como daño celular y tisular progresivo. La afectación renal por el LES se conoce como nefritis lúpica (NL) y constituye la afectación orgánica grave más frecuente, dado que hasta el 60% de los pacientes con LES pueden llegar a tener NL durante el curso de su vida. En años recientes, se ha producido un avance importante en la comprensión de los mecanismos patogénicos del LES y la NL, así como en la progresión de la enfermedad renal. Esto ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos biológicos dirigidos a bloquear dianas específicas de la respuesta inmunitaria y del daño renal y a la realización de ensayos clínicos controlados de alta calidad que han confirmado su eficacia. La publicación reciente de nuevas guías de práctica clínica y documentos de consenso han incorporado todos estos importantes avances en la práctica clínica con nuevas recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico [3][4][5]. Por todo ello, consideramos pertinente hacer una actualización apropiada y rigurosa del enfoque diagnóstico, del seguimiento y de las nuevas opciones de tratamiento en el paciente con NL. En esta revisión, además de los puntos señalados, también incluimos algunas situaciones especiales de la NL, como la enfermedad refractaria, la enfermedad recidivante, la presencia de microangiopatía trombótica (MAT) y el embarazo, finalizando con el tratamiento no inmunosupresor y las medidas dirigidas a mejorar el daño crónico y los efectos adversos del tratamiento.

PARTE 1 Epidemiología

La incidencia y prevalencia de LES y de NL varían según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados. El LES es más prevalente en mujeres en edad reproductiva (relación mujer/hombre 6,1-13,3:1). La incidencia varía de 1 a 8,7 casos/100000 personas-año y la prevalencia de 8 a 180 casos/100 000 personas [6][7], pero esta puede ser mayor en algunas partes de América del Norte [8]. En pacientes no seleccionados con LES, aproximadamente 25-50% tienen signos o síntomas de enfermedad renal al inicio del LES y hasta un 60 % de los pacientes adultos con LES desarrollan clínica renal durante el curso de la enfermedad [9][10][11][12][13]. Los estudios de cohorte muestran una mayor frecuencia de NL en hombre que en mujeres con LES (relación hombre/mujer 1,1 a 1,7/1), sin variación por grupo étnico [14][15][16][17]. La NL también es más prevalente si el LES se inicia en la edad joven (50-82%) que en la adulta (34-53%) [18][19] y varía según el origen étnico, siendo mayor la probabilidad de desarrollar NL en afroamericanos, en hispanos o mestizos y en asiáticos que en individuos caucásicos [20][21][22][23][24][25]. En general, los pacientes con LES de menor edad, sexo masculino y etnia africana, asiática o hispana tienen

mayor probabilidad de desarrollar NL [20][24][25].

Patogénesis

El LES es una enfermedad autoinmune crónica en cuya patogénesis están implicados factores genéticos, cromosómicos y medioambientales, que favorecen la desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, con activación y proliferación de células T, B, plasmocitos, producción de citocinas inflamatorias y activación del complemento. La consecuencia final es la perdida de la tolerancia inmune, el desarrollo de autoanticuerpos patogénicos y la inflamación sistémica y local [1] [2]. A nivel renal, los complejos inmunes, la activación local del complemento, el reclutamiento de leucocitos y la señalización de citocinas intrarrenales contribuyen a la lesión glomerular y tubulointersticial [26].

La base genética del LES muestra una heredabilidad de 43,9% y un riesgo relativo en familiares de primer grado de 5,9%3 [1]. La mayoría de los casos tienen origen poligénico, aunque los casos de inicio temprano pueden ser monogénicos o familiares, con genes implicados en la eliminación del ADN y la vía del complemento [27][29][30]. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 100 genes asociados con el LES y han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican proteínas involucradas en la detección de ácidos nucleicos, en la producción de interferón tipo I, en la señalización y función de las células B y T y en la inflamación. También se han identificado variantes genéticas que predisponen al daño renal en el LES (proliferación mesangial y compromiso de la integridad y estabilidad de la membrana basal glomerular [26][31][32]. Puede darse la coexistencia de pacientes con NL y que presentan alteraciones genéticas que favorecen la progresión de la ERC, independientemente de la actividad de la NL, como las variantes del gen APOL1 o del gen MYH9 (Tabla 1)**.**

El predominio del LES en las mujeres parece relacionarse con el número doble de genes en el cromosoma X, especialmente el gen TLR7, implicado en la respuesta inmunitaria innata asociado con el LES que explicaría la hiperactividad de los leucocitos en las mujeres [33][34].

Factores medioambientales como el tabaquismo, productos industriales, pesticidas, medicamentos hormonales, la luz ultravioleta, infecciones y más recientemente, la disbiosis intestinal, pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desarrollo de autoinmunidad [35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45].

Todos los factores mencionados producen la activación continua de la inmunidad innata que

favorece la proliferación de células B autoreactivas y la señalización persistente del interferón tipo I (IFN-I). La señalización del IFN-I es detectable en sangre periférica cuando existe actividad sistémica y renal [46] y parece ser clave en las formas proliferativas de NL, pero no en las formas membranosas, sugiriendo una patogénesis diferente entre las clases histológicas [47]. La abundancia de neutrófilos también indica actividad de la NL [48].

La hiperactivación y proliferación de células B autoreactivas son claves en la autoinmunidad del LES y la NL, ya que producen anticuerpos anti-ADN y otros anticuerpos antinucleares. Un factor clave es el exceso del factor activador de células B soluble (BAFF o BLyS), que además de favorecer la supervivencia de las células B autorreactivas, induce la formación de órganos linfoides terciarios en el tejido renal [49]. Belimumab (un inhibidor del BAFF) ha demostrado su beneficio clínico en pacientes con LES y NL (ver tratamiento).

Las células T también son esenciales en la patogénesis del LES y la NL, ya que ayudan a las células B a producir autoanticuerpos y producen varias citocinas inflamatorias que inducen daño sistémico y renal, como las células Th productoras de IL-17 y las células Th foliculares que activan las células B del centro germinal [50][51].

Diversos autoanticuerpos nefritogénicos producen complejos inmunes in situ y se asocian a las clases histológicas [52][53][54][55][56]. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden producir MAT renal [57], mientras que los ANCAs pueden relacionarse a una NL con semilunas (crescéntica), promoviendo la presencia de neutrófilos, daño microvascular glomerular e hiperplasia de células parietales [58][59]. Los depósitos epimembranosos de exostosina 1 y 2 son antígenos presentes en la NL clase V (membranosa), aunque no se han detectado anticuerpos circulantes [60].

Las células T de memoria de larga duración y las células plasmáticas de vida larga residentes en la médula ósea podrían estar implicadas en la autoinmunidad crónica, la refractariedad al tratamiento convencional y las recaídas [61]. En concordancia con ello, se han utilizado tratamientos dirigidos a las células plasmáticas como los inhibidores de proteasoma, inhibidores del CD38 y el trasplante de médula ósea (TMO), con resultados inicialmente alentadores, aunque no exentos de riesgos en el caso del TMO [62][63][64][65][66].

Las proteínas del complemento están involucradas en la patogenia de la NL. Su disminución en la circulación y el depósito y/o activación de la vía clásica del complemento intrarrenal están asociados con NL y sirven como biomarcadores de diagnóstico [67][68][69][70], pero la vía alterna también

puede estar implicada en su desarrollo [71]. Así, el eculizumab, un inhibidor de la formación del complejo final C5b-9, es una alternativa de tratamiento en algunos casos de NL refractaria, con o sin MAT asociada [72][73]. Por ello, nuevos ensayos clínicos están evaluando la eficacia de diversos inhibidores del complemento. Por último, las nuevas técnicas de transcriptómica están investigando activamente los mecanismos de daño intrarrenal en la NL, intentando buscar nuevos biomarcadores de actividad y de pronóstico [1]. La (Figura 1) muestra una representación esquemática de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de LES y de la NL.

Factores de progresión y de pronóstico en la nefritis lúpica

Existen diversos factores implicados en la progresión y el pronóstico de la NL, como los relacionados a la propia ERC (peso al nacer, número de nefronas) [74][75], a la base genética (APOL1, MYH9) [76][77], a la actividad inmunológica persistente (hipocomplementemia, tipo de autoanticuerpos nefritogénicos) [1][2][53], al tipo de daño renal (clase histológica, índices de actividad y cronicidad) [78-80] y factores relacionados con el tratamiento (tipo de inmunosupresores, duración, adherencia y respuesta al tratamiento, recaídas, tratamiento nefroprotector, etc.) [81][82][83]. Estos se muestran resumidamente en la (Tabla 2).

Diagnóstico del LES y de nefritis lúpica

El LES es una enfermedad autoinmune crónica y heterogénea, con diversas manifestaciones orgánicas. El diagnóstico está basado en signos y síntomas característicos que forman parte de los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 [84].

La NL es un tipo de glomerulonefritis producida por el depósito de inmunocomplejos en un paciente con LES. Se caracteriza por la aparición de proteinuria en grado variable (40-100% de los casos), alteraciones en el sedimento urinario (hematuria hasta en el 80%), deterioro de la función renal (40-80%) y en algunos casos, desarrollo de hipertensión arterial (15-50%) [85]. Se requiere la biopsia renal para hacer un diagnóstico preciso según la última clasificación histológica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) [86] (Tabla 3) **y** (Tabla 4). Esto permite identificar la clase histológica, establecer el pronóstico y planificar el tratamiento más apropiado.

Papel de la biopsia renal en la nefritis lúpica a) Biopsia inicial

Con fines diagnósticos, se recomienda realizar la biopsia renal en todo paciente con LES que presente: proteinuria > 0.5 g/24-horas (o un cociente proteína/creatinina en orina >0.5 g/g),

sedimento activo (hematuria, leucocituria o cilindruria) y/o un deterioro inexplicado de la función renal. Cuando no existe proteinuria, siempre debe descartarse causas de afectación renal distintas al LES [1][87][88] (Figura 2).

El estudio histológico requiere la intervención de un nefropatólogo experto y realizar microscopia óptica e inmunofluorescencia (IF), pero también se recomienda realizar microscopia electrónica (ME) para detectar formas atípicas de afectación renal en el LES [1]. Es importante remarcar que las lesiones histológicas pueden cambiar en el tiempo, de manera espontánea o inducidas por el tratamiento, pero también puede haber más de una clase histológica presente. En la biopsia renal inicial se deben valorar diversos parámetros de actividad y de cronicidad a nivel glomerular, así como el compromiso túbulointersticial y vascular (Tabla 4). A pesar de que la clasificación histológica de la NL es "glomerulocéntrica", las lesiones túbulointersticiales y vasculares tiene una importancia clave en el pronóstico de la NL [80][89][90]. También es posible detectar lesiones que no se consideran dentro de la clasificación ISN/RPS, como la podocitopatía, la invaginación podocitaria, la microangiopatía trombótica (MAT), la vasculitis y la nefritis tubulointersticial aguda [91][92].

La podocitopatía lúpica (PL) es una manifestación infrecuente del LES (<1% de los casos). Se presenta con síndrome nefrótico y con glomérulos normales o lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con o sin proliferación mesangial. La IF no detecta depósitos subepiteliales o subendoteliales y la ME evidencia borramiento difuso de los procesos podocitarios [91]. Su evolución clínica es similar a la enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y se presume que su mecanismo patogénico es diferente al de una GN por complejos inmunes.

La glomerulopatía por invaginación podocitaria (PIG del inglés "podocytic infolding glomerulopathy") es una lesión podocítica rara, que se ha descrito en población principalmente asiática y más recientemente europea. Se caracteriza por la invaginación de la membrana celular de los podocitos hacia la membrana basal glomerular, siendo la presencia de microesferas y/o microtúbulos en la ME el hallazgo característico. Puede coexistir en el paciente con LES/NL y en otras enfermedades autoinmunes. Se desconoce su patogenia y sus características clínicas, pero las formas de presentación con proteinuria nefrótica pueden responder a los corticoides [92][93][94][95][96].

b) Biopsia repetida

Aunque no existe acuerdo general sobre cuando repetir la biopsia renal en la NL, se puede considerar en los casos refractarios al tratamiento, cuando requerimos determinar si la proteinuria o el deterioro renal persistente se deben a lesiones activas o crónicas, en casos de recaídas frecuentes o cuando se sospecha una nefropatía no relacionada con el LES [5][97][98][99][100]. La biopsia repetida por protocolo es más controvertida. Existe discrepancia entre la respuesta clínica y la histológica, pues se ha documentado actividad histológica entre un 20-50% de casos de NL en remisión clínica entre 6-8 meses postratamiento. De manera similar, se ha reportado que entre el 40-60% de los pacientes con proteinuria persistente >0.5 g/24-horas, presentan remisión histológica [100]. La biopsia por protocolo podría ayudar a decidir la retirada del tratamiento inmunosupresor, sobre todo si se descarta la presencia de actividad histológica o esta es muy baja (<2) [97][98][99][101][102] (Figura 3). En este sentido, el ensayo en curso ReBioLup evaluará prospectivamente si la modificación del tratamiento inmunosupresor basado en los hallazgos de una biopsia renal de protocolo a los 12 meses de iniciado el tratamiento guía mejor las modificaciones de tratamiento que si se basara sólo en parámetros clínicos y serológicos (www.rebiolup.com).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

En todos los pacientes con NL es fundamental la identificación, valoración y seguimiento de las manifestaciones clínicas extrarrenales. Para ello se suele utilizar sistemas estandarizados y validados de actividad del LES como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [10][85][103][104].

La NL representa una de las complicaciones más graves y frecuentes del LES [104][105][106], por lo que su diagnóstico precoz es clave en el manejo de la enfermedad. Puede tener un inicio asintomático [85], por lo que se recomienda una determinación periódica de sangre y orina para valorar función renal (creatinina sérica y filtrado glomerular), la presencia de proteinuria y/o albuminuria y las alteraciones del sedimento urinario. Debe prestarse especial atención a la aparición reciente de edemas y/o hipertensión arterial. Actualmente, la proteinuria en orina de 24-horas y los cocientes urinarios de albúmina/creatinina y proteínas/creatinina se utilizan más frecuentemente que la tira reactiva. La detección de albuminuria le da un valor añadido por su relación directa con el riesgo cardiovascular. Esto es relevante, dado que los pacientes con LES presentan una prevalencia y un desarrollo más acelerado de complicaciones ateroscleróticas [107][108], aún en situaciones de remisión clínica. La periodicidad de estas determinaciones debe de ajustarse a la situación clínica de los pacientes, pero deberían de ser más frecuentes (al menos 1-2 veces al año) en pacientes con mayor propensión de desarrollar NL (inicio precoz del LES, población

no caucásica, clínica extrarrenal y actividad serológica persistente) [10][22][85][104][105][106][108]. En los pacientes diagnosticados de NL, la proteinuria, el sedimento urinario y el filtrado glomerular son los parámetros más relevantes para valorar la eficacia del tratamiento y la evolución de la enfermedad, siendo la proteinuria el marcador pronóstico más importante [109][110][111][112].

Aunque en general existe correlación entre la gravedad y tipo de NL y sus manifestaciones analíticas (Tabla 5), también puede haber cierta discrepancia clínico-histológica [113]. Existen factores independientes de la actividad lúpica que pueden influir en los parámetros renales que deben de ser descartados, especialmente la variación del peso corporal y los cambios en las dosis y tipo de fármacos antiproteinúricos y/o antihipertensivos, que impactan directamente en los niveles de proteinuria (Tabla 6).

Respecto a los marcadores serológicos, los anticuerpos anti-dsDNA son utilizados como criterio diagnóstico de LES y para el seguimiento de la actividad lúpica. En la NL son más frecuentes en las clases proliferativas (III y IV) que en las clases no proliferativas (clase I, II y V) [114]. La variación de sus niveles en el tiempo y no valores aislados permiten evaluar mejor la respuesta al tratamiento y detectar precozmente una posible recidiva renal. Los anticuerpos anti-C1q también son útiles para el diagnóstico y seguimiento de la NL [115], especialmente para las formas proliferativas. Sus niveles suelen disminuir postratamiento [114]. Los cambios paralelos en los niveles de anti-dsDNA y anti-C1q predicen mejor el riesgo de recidiva que los cambios aislados [114] [115] [116]. La disminución de los niveles séricos de los componentes del complemento C3 y C4 son marcadores clásicos de diagnóstico y monitorización de actividad inmunológica en el LES, pero su correlación con la actividad de la NL es imprecisa y subóptima [117]. En general, la determinación conjunta de anti-dsDNA, anti-C1q y C3/C4 tienen mejor especificidad que sensibilidad para identificar una posible recaída renal, de tal manera que ante valores normales, es muy improbable el brote renal [118].

La NL con anticuerpos antifosfolípidos o con síndrome antifosfolípido tiene peor pronóstico [119], por lo que es recomendable realizar la determinación del anticoagulante lúpico y de anticuerpos antifosfolípidos en el suero (anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína 1). Las formas proliferativas de NL con necrosis fibrinoide, actividad lúpica intensa y deterioro de la función renal basal pueden tener asociada la presencia de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), lo que implica un peor pronóstico [120].

El biomarcador ideal en LES que identifique de manera sensible y específica el riesgo de desarrollar NL, de recaída renal, de progresión, o de respuesta al tratamiento no existe. Es posible que en el futuro lo logremos con un panel de biomarcadores que incluya parámetros clínicos, serológicos, urinarios, histológicos y aquellos desarrollados por técnicas de genómica, proteómica y metabolómica, en un abordaje de “medicina de precisión” [121].

Definiciones de los objetivos de tratamiento y de las recaídas

Los objetivos fundamentales tras el tratamiento administrado en los pacientes con NL son alcanzar la remisión completa (RC) o la remisión parcial (RP) (Tabla 7). Esto implica la mejoría de la proteinuria y la recuperación de la función renal si el debut fue con fracaso o insuficiencia renal aguda [4] [5] [111] [122]. Si bien la mayoría de las guías clínicas no incluyen al sedimento urinario dentro de las definiciones de respuesta renal, la hematuria en especial puede ser un marcador sensible de actividad clínica y de utilidad en pacientes con recaídas previas y con proteinuria residual asociada a lesiones crónicas. El objetivo deseable en todos los casos es alcanzar la RC lo más rápidamente posible, dado que la supervivencia renal a largo plazo es significativamente mayor que los casos que alcanzan RP (Figura 4) (Tabla 7).

El tiempo trascurrido hasta la obtención de una RC o RP también es un marcador pronóstico importante. Así, la reducción de proteinuria basal >50% a los 6 meses se asocia a una mejor supervivencia renal [123] y un nivel de proteinuria <0.7 g/24 horas a los 12 meses predice de manera fiable y a largo plazo, la probabilidad de llegar o no a ERC terminal [109] [110]. La monitorización periódica de los parámetros clínicos y analíticos es clave en el seguimiento del paciente, pero los márgenes de tiempo necesarios para alcanzar los objetivos terapéuticos deben ajustarse a la situación previa del paciente y a la gravedad de cada brote de NL [111] [124] [125]. En pacientes que debutan con formas clínicas graves, estos límites de tiempo pueden extenderse, pero siempre que se observe una tendencia positiva hacia la mejoría progresiva de los parámetros clínicos y analíticos.

Entre el 10 y el 50% de los pacientes con NL presentan recaídas, siendo más frecuentes en los pacientes con RP que con RC [82][126][127]. El riesgo de recaída es mayor en los primeros años tras el debut de la NL, especialmente al reducir o suspender el tratamiento inmunosupresor, pero las recaídas se pueden presentar incluso tras años de inactividad clínica. Los controles periódicos son claves para detectar precozmente las recaídas.

Existe controversia en la definición exacta de recaída [3][4][128][129], pero generalmente supone la reaparición o incremento de la proteinuria, de la hematuria y en los casos más graves, deterioro de la función renal sin otra causa que la explique (Tabla 7). Siempre deben descartarse causas ajenas a la actividad lúpica si el deterioro de la función renal no se acompaña de cambios en la proteinuria, el sedimento urinario o la actividad serológica (Tabla 6). En los pacientes con proteinuria residual y lesiones crónicas, especialmente si sólo han alcanzado RP o han tenido recaídas previas frecuentes, el diagnóstico de recaída es más difícil y en esos casos, la repetición de la biopsia renal puede ser de ayuda para valorar la presencia y el grado de actividad histológica.

PARTE 2 Tratamiento de inicio de la nefritis lúpica.

Como se comentaba anteriormente, el tratamiento de la NL debe de ajustarse a los hallazgos de la biopsia renal, según la clase de NL y la presencia de lesiones de actividad y/o cronicidad.

El tratamiento consiste en la mayoría de los casos en fármacos inmunosupresores. No obstante, existe acuerdo general en que todos los pacientes, independientemente de la clase histológica, deben de recibir un fármaco antimalárico, siendo la hidroxicloroquina (HCQ) el más usado. Aunque no existen apenas estudios prospectivos, la HCQ ha demostrado su eficacia en pacientes con LES en numerosos estudios observacionales en los que se observó su capacidad para disminuir la actividad lúpica, evitar los rebrotes e incrementar la supervivencia de los enfermos; se ha observado también su efecto favorable en las complicaciones vasculares y óseas de los pacientes con LES [130][131][132][133]. En cuanto a la NL, la HCQ reduce el riego de recaídas y mejora en general el pronóstico renal [134][135][136][137][138].

La HCQ es bien tolerada en general, aunque puede inducir cambios pigmentarios en la mácula. Por tanto, es esencial la realización de controles oftalmológicos, al inicio del tratamiento y posteriormente anuales. La dosis máxima recomendada es de 4-5 mg/kg/día hasta un máximo de 400 mg/día. En pacientes con ERC estadios 4-5 no se debe sobrepasar la dosis de 200 mg/día. Puede producir también alteraciones cardíacas, miopatía y neuropatía periférica [139][140][141].

Tratamiento de las clases I y II

Las NL tipo I y II son consideradas formas leves de afectación renal del LES con buen pronóstico. No existen estudios controlados acerca de las mejores opciones terapéuticas, pero se acepta que en la mayoría de los casos el tratamiento debe de ser conservador, sin emplear inmunosupresores [142]. No obstante, debe de tenerse siempre en cuenta la posibilidad de cambios clínicos e

histológicos a formas más agresivas de NL (clases III/IV). En todos los casos se debe de emplear HCQ y medidas cardioprotectoras generales (dieta, evitar tabaquismo y sobrepeso, vigilancia periódica de tensión arterial y dislipemia). Por otra parte, las manifestaciones extrarrenales lúpicas deberán ser tratadas siguiendo las guías específicas.

Mientras que en la clase I no suelen detectarse anomalías analíticas, en la clase II es frecuente la microhematuria y la proteinuria, generalmente de escasa cuantía. En ausencia de estudios específicos enfocados a estas clases de NL, se acepta que los pacientes con proteinuria <1g/24h sean tratados de forma conservadora, fundamentalmente con fármacos antiproteinúricos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II juega un papel predominante en estos casos, por su efecto antiproteinúrico, antihipertensivo y potencialmente antiinflamatorio [142][143].

El manejo es más difícil en los casos de NL clase II que presentan proteinuria > 1g/24 h a pesar de tratamiento con IECA/ARA-II. La adición de inhibidores del co-trasportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) puede reducir más la proteinuria, pero es recomendable en estos casos revisar la biopsia renal para confirmar que se trata de una Clase II ó, si ha trascurrido bastante tiempo desde la misma, plantearse una nueva biopsia para descartar cambio a formas más graves de NL [98]. Pero si se confirma el diagnóstico de NL clase II y la proteinuria persiste en valores >1 g/24h a pesar del abordaje conservador, es razonable prescribir un ciclo de tratamiento inmunosupresor, sobre todo si existe microhematuria de origen glomerular acompañando la proteinuria. Se han publicado pocos trabajos sobre este tipo de casos, pero se ha descrito un efecto favorable de ciclos cortos de corticoides acompañados o no de micofenolato mofetil (MMF) o análogos del ácido micofenólico (MPAA), de unos 6-12 meses de duración y seguidos de una retirada gradual de estos fármacos [144][145].

Podocitopatía Lúpica

La patogenia de la podocitopatía lúpica, una forma infrecuente de NL, no está aclarada. Su presentación clínica es muy similar a la de las lesiones mínimas, es decir un síndrome nefrótico completo de instauración generalmente brusca. Al igual que en esta entidad, la mayoría de los casos presentan una rápida respuesta a los corticoides, con desaparición completa de la proteinuria. No obstante, son frecuentes las recaídas y de nuevo como en las lesiones mínimas, puede existir córticodependencia [146][147][148][149]. Por todo ello, el tratamiento recomendado es similar al de las lesiones mínimas, con corticoides como fármacos de primera línea e inhibidores de calcineurina en los casos córticorresistentes. En caso de recaídas frecuentes o córticodependencia el

MMF/MPAA, los inhibidores de calcineurina o el rituximab son efectivos en muchos casos.

Tratamiento de las Clases III/ IV ± V.

Tanto la clase III como la IV pueden ser puras o presentar manifestaciones histológicas características de la clase V (principalmente depósitos de inmunocomplejos subepiteliales). En la (Figura 5) se presenta un algoritmo terapéutico para estas clases de NL, las más frecuentes y graves.

Además de la HCQ, el tratamiento recomendado consiste en corticoides junto a otro inmunosupresor. Los corticoides son fármacos de probada eficacia en la NL y deben de administrarse en todo paciente con clases III/IV ± V salvo contraindicaciones evidentes [139][150]. La pauta de administración ha evolucionado en los últimos años hacia una preferencia por dosis elevadas en los primeros días y una rápida disminución hacia dosis bajas de mantenimiento. La mayoría de las guías clínicas recomienda bolos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día) durante tres días consecutivos, para conseguir una rápida reversión de las lesiones inflamatorias características de estas clases histológicas. En los últimos estudios, estos bolos van seguidos de pautas de prednisona oral en dosis menores a las tradicionales (Tabla 8). Con ellas se consiguen beneficios similares a las dosis tradicionales y con una menor dosis acumulada [3][4][151].

Como acompañantes de los corticoides, MMF/MPAA ó ciclofosfamida son los fármacos preferentemente usados. MMF/MPAA han demostrado una eficacia similar [152][153] o incluso superior a la ciclofosfamida [154], junto con una mejor tolerancia y menos complicaciones a corto y largo plazo. Por este motivo, MMF/MPAA son el tipo de inmunosupresor más frecuentemente usado en las NL clases III/ IV ± V [3][4]. Sin embargo, la ciclofosfamida continúa teniendo un lugar importante en el tratamiento [155][156][157][158][159][160], sobre todo en pacientes con un incumplimiento terapéutico reiterado. Dado que los corticoides y MMF/MPAA se administran por vía oral, un número significativo de pacientes no toma las dosis prescritas de estos fármacos o las toman de forma discontinua. Diversos estudios han mostrado que la falta de un seguimiento continuo del tratamiento es una de las principales causas de mala evolución final de las NL graves. La ventaja de la ciclofosfamida en estas situaciones es su administración intravenosa hospitalaria, con lo que se asegura la recepción del fármaco por el paciente.

Existen pautas de administración oral de ciclofosfamida en la NL, pero se prefieren los bolos intravenosos, dado que han demostrado una eficacia similar y la dosis acumulada es menor con ellos.

Dentro de las pautas de administración intravenosa, la conocida como “pauta Eurolupus” (6 bolos de 500 mg de ciclofosfamida cada 15 das, lo que equivale a una dosis total de 3 gramos) es la más utilizada hoy en día. El estudio Eurolupus demostró que esta pauta es de similar eficacia a la pauta tradicional de bolos intravenosos mensuales con dosis más altas de ciclofosfamida [155][158]. Aunque en el estudio Eurolupus se usó la azatioprina como fármaco de mantenimiento tras los bolos de ciclofosfamida, actualmente se prefiere MMF/MPAA.

Otros tipos de fármacos han demostrado recientemente su eficacia en las NL clases III/ IV ± V cuando se añaden a los corticoides y a MMF/MPAA ó ciclofosfamida. Uno de ellos son los inhibidores de calcineurina. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus han demostrado a lo largo de las últimas décadas su potencial inmunosupresor y, de hecho, continúan siendo, particularmente el tacrolimus, la base de la terapia antirrechazo en los trasplantes de órganos sólidos [161][162][163]. Además, los anticalcineurínicos poseen una especial propiedad que los hace muy atractivos en perfiles determinados de NL: un potente efecto antiproteinúrico, en gran medida independiente del efecto inmunosupresor, y que se debe a su efecto estabilizador sobre el citoplasma de los podocitos [161][162][163]. Con tacrolimus existe evidencia retrospectiva y prospectiva sobre su eficacia como tratamiento de inducción de la NL [164][165]. Estudios realizados en China han demostrado que la así llamada “multi-target therapy”, consistente en una triple terapia con corticoides+MMF+Tacrolimus, lograba un número de remisiones completas significativamente mayor que el tratamiento con corticoides+ciclofosfamida intravenosa [166][167]. Más recientemente, la introducción de voclosporina ha representado un importante avance en este terreno. La voclosporina es un análogo de la ciclosporina con modificaciones en su estructura que le confieren mayor efectividad, menos efectos secundarios y la posibilidad de administrar dosis fijas sin realización de niveles. En los estudios prospectivos AURA-LN y AURORA-1 [168][169], la adición de voclosporina a los corticoides+MMF indujo un porcentaje de remisiones completas significativamente mayor que el tratamiento con corticoides+MMF+placebo y sin un mayor número de efectos adversos. Seguimientos a más largo plazo sugieren que la voclosporina no causa nefrotoxicidad a diferencia del tacrolimus ó ciclosporina cuando se administran prolongadamente y a dosis elevadas, aunque se requieren estudios a más largo plazo.

El belimumab es un anticuerpo monoclonal anti-BLYS, un factor estimulante de la proliferación de linfocitos B [170] [171]. Su eficacia para disminuir las manifestaciones extrarenales del LES, así como su actividad inmunológica, habían sido demostradas previamente [172][173][174]. El estudio BLISS-LN demostró que la adición de belimumab a los corticoides+otro fármaco inmunosupresor

(ciclofosfamida o MMF) inducía un significativo mayor número de remisiones que el placebo [175]. Este efecto beneficioso del belimumab no se observó en los subgrupos con proteinuria significativa, pacientes de raza negra o que habían recibido ciclofosfamida. Análisis posteriores del estudio BLISS-LN mostraron que el belimumab prevenía además la aparición de recaídas y enlentecía la pérdida de función renal [176].

Como se muestra en la (Figura 5) este arsenal terapéutico de que disponemos hoy en día debería de administrarse en función del perfil del paciente. Los corticoides junto a MMF/MPAA serían el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, salvo en aquellos con un acusado perfil de incumplimiento terapéutico en los que la ciclofosfamida (en pauta Eurolupus) sería preferible a MMF/MPAA. Si al cabo de 2-3 meses de tratamiento no se consigue mejoría (sobre todo una reducción de proteinuria de al menos un 25%) es aconsejable añadir belimumab (sobre todo si persisten manifestaciones extrarenales con intensa actividad serológica) o un anticalcineurínico (sobre todo si persiste proteinuria significativa). No obstante, es necesario destacar que en los estudios recientes se está comparando triple con doble terapia inmunosupresora desde un inicio, generalmente corticoides+MMF+ICN o belimumab versus corticoides+MMF+placebo [168][169][175]. Dado que la eficacia de la triple terapia es superior y sin una tasa de efectos secundarios mayor, parece razonable iniciar triple terapia inmunosupresora en determinados perfiles clínicos: corticoides + MMF/MPAA + anticalcineurínicos en casos con proteinuria > 3 g/día o síndrome nefrótico completo, ó corticoides + MMF/MPAA +belimumab en casos con intensa actividad serológica, hipocomplementemia marcada y manifestaciones lúpicas extrarenales.

Tratamiento inicial de la Clase V (Nefropatía Membranosa)

La clase V se presenta entre el 15-20% de todos los pacientes con NL y frecuentemente con síndrome nefrótico [85]. En esos casos la indicación de tratamiento inmunosupresor es clara y se recomienda desde el inicio la triple terapia con corticoides, ICN (tacrolimus, voclosporina, ciclosporina) y MPAA [3][4][5][177]. Sin embargo, la inmunosupresión en pacientes con proteinuria no nefrótica (1-3.5 g/24h) es más controvertido, pudiendo considerarse la inmunosupresión si la proteinuria persiste > 1 g/24h a pesar del bloqueo optimizado del SRAA [177][178]. En estos casos se puede administrar doble terapia con corticoides e ICN (tacrolimus, voclosporina, ciclosporina). Si tras 3-4 meses de tratamiento no se ha obtenido una reducción de la proteinuria de al menos un 25%, y especialmente cuando coexiste actividad inmunológica persistente, puede añadirse MPAA. En pacientes con proteinuria <1 g/24h, no se recomienda iniciar tratamiento inmunosupresor, pero es mandatorio el uso de HCQ, nefroprotección y tratamiento del LES según las manifestaciones

extrarrenales [3][4][5][177] (Figura 6).

PARTE 3 Tratamiento de mantenimiento

Los objetivos durante la terapia de mantenimiento son mantener la remisión clínica y serológica a largo plazo con el menor número y la menor dosis efectiva posible de inmunosupresores, evitando la aparición de recaídas y el daño orgánico acumulativo por la enfermedad y por el tratamiento administrado. En ese sentido, los regímenes basados en una dosis reducida de corticoides (2,5-5 mg/d) han demostrado una eficacia similar a los basados en dosis más altas, con una menor tasa de efectos secundarios [172] [175]. Así, una vez alcanzada la remisión clínica y serológica, se recomienda la suspensión de los corticoides después de 18-24 meses de tratamiento, especialmente en pacientes en tratamiento con HCQ u otro agente inmunosupresor [5] [177].

No se recomienda ciclofosfamida intravenosa como terapia de mantenimiento debido al riesgo de eventos adversos graves relacionados con una dosis acumulada excesiva. MPAA o azatioprina han demostrado una mayor eficacia con una menor tasa de efectos secundarios [179], siendo el MMF superior a la azatioprina en la prevención de recaídas post-remisión [180]. La azatioprina (1,5-2 mg/Kg/día) es una alternativa eficaz en pacientes que no toleran los MPAA.

En pacientes que alcancen la remisión clínica y serológica con MPAA o con azatioprina, se recomienda una reducción progresiva y lenta de la dosis después de 18-24 meses de tratamiento y la duración total del tratamiento debe ser de al menos 3-5 años [3][4][5].

Para pacientes con recaídas frecuentes, intolerancia o contraindicaciones a la HCQ o manifestaciones extrarrenales persistentes, belimumab es una alternativa válida, dado que reduce el riesgo de recaídas [175][176].

El régimen óptimo de mantenimiento en la NL clase V no está bien establecido dado la escasez de ensayos clínicos. Ciclosporina puede tener una eficacia clínica incluso mayor que la ciclofosfamida o los corticoides a 12 meses, pero el riesgo de recaídas es mayor [181]. Este riesgo parece ser similar cuando se compara con la azatioprina [182]. Tacrolimus y MPAA tienen una eficacia similar como terapia de mantenimiento [165]. En cualquier caso, en pacientes con NL clase V que hayan alcanzado la remisión clínica tras el tratamiento inicial con ICN y corticoides, se sugiere una duración del tratamiento entre 12 a 18 meses, seguidos de una disminución gradual de la dosis de los ICN durante 6 a 12 meses si alcanzaron RC o de 12 a 18 meses si los pacientes alcanzaron RP y persisten con proteinuria significativa [177].

El tratamiento no inmunosupresor (Figura 7) es clave durante la fase de mantenimiento, debiendo enfatizarse estilos de vida saludables (ejercicio físico regular, evitar el sobrepeso y el tabaquismo) y el control de todos los factores de riesgo cardiovascular [183][184]. El uso de HCQ debe mantenerse para reducir el riesgo de recaídas [135][136) y mejorar el pronóstico renal [131][132].

El tratamiento con bloqueadores del SRAA y la restricción de sal son fundamentales para el control óptimo de la presión arterial y de la proteinuria [185]. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) y los bloqueadores de los receptores de aldosterona y endotelina [186][187][188][189] son opciones lógicas para optimizar los niveles de proteinuria y el riesgo cardiovascular. Aunque la evidencia específica de su beneficio en pacientes con NL aún es escasa, datos preliminares sugieren un importante efecto antiproteinúrico en pacientes con NL, particularmente en aquellos con RP [190][191]. La (Figura 7) os muestra lo comentado de manera esquemática.

Prevención y tratamiento de las recaídas

Aunque no existen estudios concluyentes, aproximadamente un 20-30% de los pacientes con NL presentan recaídas. Aunque son más frecuentes en los primeros años de evolución, sobre todo tras suspender el tratamiento inmunosupresor, pueden presentarse tras muchos años de inactividad del LES. El tratamiento de las recaídas debería de ajustarse a las recomendaciones apuntadas en la (Figura 8) según el perfil clínico de la recaída. Las recaídas tienen un gran impacto sobre la evolución a largo plazo, puesto que empeoran la reserva de nefronas funcionantes y la mayoría de los casos que finalmente evolucionan a ERC terminal son aquellos que han presentado al menos una recaída.

Un aspecto fundamental para la prevención de recaídas es el cumplimiento terapéutico estricto. El tratamiento indefinido con HCQ es importante en este sentido, pues se ha comprobado un menor riesgo de recaídas con su administración prolongada [134][135][136]. Tras lograr remisión de la recaída, es aconsejable mantener MPAA como mantenimiento (o azatioprina en caso de intolerancia a MPAA) por un período de tiempo muy prolongado, más allá de los 3-5 años que se recomiendan tras el primer brote de la NL. Incluso puede ser recomendable mantener dosis relativamente bajas de MPAA de manera indefinida en aquellos casos con recaídas repetidas.

El belimumab ha demostrado en análisis post-hoc del estudio BLISS-LN disminuir la incidencia de recaídas [176], por lo que es otro agente terapéutico interesante para pacientes con recaidas,

particularmente en aquellos que no toleran la HCQ.

Aunque no es necesaria la biopsia renal en cada caso de recaída, ésta puede estar indicada en casos con una presentación clínica muy diferente a la del primer brote. En los casos con recaídas repetidas, es frecuente la presencia de proteinuria mantenida y deterioro de función renal. Una nueva biopsia puede ofrecer información crucial acerca de si la proteinuria y el deterioro de función renal se deben a NL activa o a lesiones de cronicidad.

PARTE 4 Situaciones especiales en el paciente con nefritis lúpica Nefritis lúpica refractaria

Hasta el 20-30% de los pacientes con NL pueden ser refractarios al tratamiento inicial [192]. Aunque no existe un acuerdo general sobre la definición de NL refractaria [193][194], la tendencia actual es considerar la enfermedad refractaria en caso de no respuesta al menos a dos esquemas diferentes de tratamiento inmunosupresor o tras 3 meses de tratamiento inmunosupresor basado en la triple terapia [177]. En cualquier caso, es fundamental descartar previamente un posible incumplimiento terapéutico, dosis subóptimas de tratamiento, factores genéticos que influyan en la respuesta y la presencia de lesiones crónicas, especialmente en pacientes con brotes previos de NL [97][98][99][195].

En pacientes cuyo tratamiento inicial se basó en MPAA, puede añadirse rituximab o cambiar MPAA por ciclofosfamida (pauta Eurolupus). Si el tratamiento inicial fue con ciclofosfamida, se puede añadir rituximab o extender los pulsos de ciclofosfamida hasta completar 6 meses de tratamiento. Aunque rituximab no ha demostrado superioridad como terapia adicional a MPAA+corticosteroides en pacientes nuevos [196], varios estudios observacionales que incluyen pacientes de diversos grupos étnicos han demostrado que rituximab puede ser utilizado eficazmente como terapia de rescate en NL refractaria [197][198][199][200][201][202].

Los pacientes que no responden a la terapia con rituximab o ciclofosfamida prolongada podrían beneficiarse de las nuevas terapias anti-CD20 (obinutuzumab) o anticélulas plasmáticas (bortezomib, daratumumab) [203] [204] [205]. La terapia celular con células CAR-T podría ser una alternativa para pacientes con NL refractaria a varias líneas de tratamiento [206] [207]. En estos pacientes es recomendable lograr su inclusión en los ensayos clínicos en curso que están evaluando nuevas terapias (Figura 9).

Microangiopatía trombótica

Los pacientes con NL, sobre todo los casos con clases III/ IV ± V pueden presentar lesiones de MAT

en la biopsia renal y en algunos casos se acompañan de las características repercusiones hematológicas de MAT (anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, con esquistocitos y LDH elevada). La causa de MAT asociada a NL es variable: por una parte, el depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares puede inducir un daño endotelial lo suficientemente grave como para desencadenar una MAT. En estos casos, el tratamiento debe de consistir fundamentalmente en los inmunosupresores recomendados para la NL. No obstante, algunos pacientes desarrollan autoanticuerpos contra ADAMTS-13, un enzima que previene la agregación de multímeros de von Willebrand. En estos casos, la patogenia es por tanto similar a la de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), entidad en la que se requiere una actividad de ADAMTS-13 inferior al 5-10% de la normalidad para establecer el diagnóstico [208]. La determinación de ADAMTS-13 es por tanto necesaria en todo paciente con NL y lesiones de MAT en la biopsia renal o MAT hematológica. Si no es posible su determinación, el score PLASMIC ha demostrado su validez en diversos estudios [209]. Cuando se comprueba una actividad de ADAMTS-13 anormalmente baja, la adición de plasmaféresis al tratamiento inmunosupresor puede ser eficaz para resolver la MAT más rápidamente

Hasta un 30-40% de pacientes con LES pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos, y un número significativo de ellos pueden desarrollar un síndrome antifosfolípido (SAF) [209][210][211][212][213][214][215]. En el SAF, además de la predisposición a las trombosis venosas e incluso arteriales, pueden observarse lesiones renales muy similares a las de la MAT [215][216]. La inmunosupresión no es efectiva para tratar o prevenir las lesiones vasculares del SAF, siendo el tratamiento anticoagulante permanente la opción obligada en pacientes con SAF y lesiones renales [217][218].

Se han empleado bloqueantes del complemento (eculizumab) en pacientes con NL y MAT de presentación agresiva (fallo renal agudo, MAT hematológica y afectación de otros órganos) con resultados variables [72][73][219][220][221][222][223][224][225]. Se necesitan estudios prospectivos controlados para determinar si el bloqueo del complemento puede ofrecer beneficios adicionales al tratamiento inmunosupresor en este tipo de casos.

Nefritis lúpica y embarazo

Las pacientes con NL tienen un riesgo más elevado de presentar preeclampsia, prematuridad y otras complicaciones materno-fetales durante el embarazo [226][227][228]. Además, existe el riesgo de una recaída de la NL o bien, la aparición de esta durante el embarazo en pacientes con LES. Por

todo ello, el embarazo debe de ser cuidadosamente planificado y controlado en unidades de embarazo de alto riesgo, con la colaboración continuada del nefrólogo.

Los criterios para diagnosticar NL durante el embarazo son los mismos que fuera del mismo. Puede presentarse en cualquier momento del embarazo, pero su aparición en el último trimestre plantea el problema de su diagnóstico diferencial con la preeclampsia, dado que ambas entidades comparten síntomas y datos analíticos (hipertensión, proteinuria). En la (Tabla 9) se resumen aspectos importantes para la diferenciación entre NL y otras complicaciones del embarazo, En los casos dudosos o cuando la situación clínica lo aconseje, se puede realizar biopsia renal siempre que no existan contraindicaciones [229][230].

Por el riesgo de recidiva de la NL y la aparición de preeclampsia en el último trimestre, se recomienda mantener el tratamiento con HCQ y la toma de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) [4]. Cuando se requiere la toma de inmunosupresores durante el embarazo, bien por el riesgo de recaída de la NL o por diagnosticarse un nuevo brote, los esteroides a dosis bajas, la azatioprina y los ICN son las opciones indicadas, dado que es fundamental evitar todo fármaco con potencial teratogénico. En la (Tabla 10) se resumen los fármacos permitidos y prohibidos durante el embarazo.

PARTE 5 Medidas terapéuticas no inmunosupresoras

Las medidas dietéticas y un estilo de vida saludable son cruciales para el buen manejo del paciente con LES, sobre todo en las fases de mantenimiento. Una dieta equilibrada mediterránea, el ejercicio físico regular y el evitar obesidad, tabaquismo o consumo de otros tóxicos tienen un gran impacto en el pronóstico a largo plazo [231][232]. Es importante destacar que los pacientes con LES tienen un riesgo muy elevado de desarrollar arteriosclerosis precoz y complicaciones cardiovasculares graves, debido por una parte a la inflamación sostenida asociada al LES y por otra, a los efectos secundarios de los tratamientos, principalmente las dosis acumuladas de esteroides. El control adecuado de tensión arterial y de la dislipemia, frecuente en los pacientes con NL, son importantes para prevenir eventos cardiovasculares [185][186][187][233].

La cuantía de la proteinuria durante el seguimiento a largo plazo es el mejor predictor de una buena ó mala evolución renal. Se ha demostrado que una proteinuria inferior a 0.7 g/día durante el seguimiento es un excelente predictor de estabilidad renal [234][235]. Por ello, además del tratamiento inmunosupresor que precise el paciente, es fundamental el uso adecuado de fármacos

no inmunosupresores renoprotectores y antiproteinúricos, muchos de los cuales tienen además un potente afecto antihipertensivo. Los bloqueantes del SRAA, cuyas dosis deben de ajustarse a los objetivos de tensión arterial y proteinuria, continúan siendo el eje fundamental de este tipo de tratamiento [185]. Aunque no existen estudios específicamente dedicados a la NL, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 del túbulo proximal (SGLT2) han demostrado un gran impacto en la reducción del riesgo cardiovascular y renal tanto en la nefropatía diabética como en muy diversas nefropatías crónicas [186], poseyendo además un notable efecto antihipertensivo y antiproteinúrico.

Prevención del daño crónico y de los efectos adversos del tratamiento

Los objetivos en el tratamiento de pacientes con NL van más allá de la remisión renal. El LES es una enfermedad inflamatoria crónica y autoinmune que afecta a diferentes órganos y sistemas. La disfunción inmunitaria y la aterosclerosis acelerada son condiciones asociadas con el LES y la NL [3][84][107][108]. Todo ello, sumado al desarrollo de una ERC progresiva, con persistencia de la proteinuria y del deterioro de la función renal y los efectos adversos asociados al tratamiento, tienen un impacto clínico significativo en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas. Así, los pacientes con NL tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones y neoplasias, eventos cardiovasculares, alteraciones metabólicas, afectación del sistema osteo-musculoesquelético, daños cutáneo y ocular e infertilidad, afectando la calidad y la esperanza de vida [236]. Por ello, la prevención y el tratamiento adecuado de todas estas complicaciones dentro de un enfoque holístico y multidisciplinar, es fundamental.

PARTE 6 Nuevos fármacos en el tratamiento de la nefritis lúpica

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la progresión de la NL a fases avanzadas de ERC con necesidad de recibir terapias de sustitución renal, así como el daño orgánico acumulado debido a los efectos adversos de los tratamientos convencionales, aún constituyen un problema clínico importante en los pacientes con NL.

La investigación básica, los modelos animales experimentales y el uso de técnicas genómicas y proteómicas nos han permitido comprender mejor la patogénesis del LES y la NL [1][2] y nos está llevando a desarrollar en un tiempo relativamente corto nuevos y mejores fármacos biológicos dirigidos a bloquear o inhibir dianas celulares y moleculares específicas de la respuesta inmunitaria a nivel sistémico y renal, como la población de células T, B y plasmocitos, la co-estimulación inmunológica célula B-célula T, la señalización del interferón, de los receptores tipo Toll y de quinasas intracelulares, el efecto de citocinas inflamatorias y la activación del sistema del

complemento a diferentes niveles (Figura 1). Aunque el desarrollo de esta terapia emergente se encuentra en curso, ya hay evidencia para alguna de ellas de su eficacia clínica en la NL. La (Tabla 11) muestra de manera resumida las características de esta terapia emergente, así como los ensayos clínicos en curso.

TABLAS

Tabla 1. Alteraciones genéticas que favorecen el desarrollo de LES/NL y ERC

LES monogénico (menor frecuencia)
Genes de proteínas involucradas en la eliminación del ADN: DNasa I, DNasa-γ, DNasa III y TREX1
Genes de proteínas de la vía del complemento (C1q y C4)
Genes que codifican proteínas con otras funciones: ACP5, AGS5 (SAMHD1), ligando de FAS (FASL) y STING (TMEM173)
LES poligénico (polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs) (mayor frecuencia)
Genes de proteínas involucradas en la detección de ácidos nucleicos y la producción de IFN tipo I: IRF5, IRF7, TLR7, TLR8, TLR9 y STAT4
Genes de proteínas implicadas en la señalización y función de células B y células T: BANK1, BLK, LYN, CSK, PTPN22, TNFSF4, BAFF, PRKCBB. RASGRP3. PP2CA. CD44. ETS1 y PRDM1
Genes de proteínas implicadas en la inflamación: TNFAIP3, TNIP3, UBE2L3, IRAK1 y ITGAM
Variantes del número de copias: C4, FCGR3B, TLR7, DEFB4, HLA-DRB5, HLA-DPB2, CFHR4 y CFHR5
Genes metilados de manera diferencial (estudios de asociación epigenómica): IFN tipo I y otros
Nefritis lúpica y ERC
Polimorfismos del gen SDF-1/CXCL12 (recluta células T), calicreína (KLK1 y KLK3) y BAFF
Variantes genéticas que favorecen un estado proinflamatorio: ITGAM, FCGR3A, TNIP1, TNFSF4, IRF5 y NFATC
Variantes genéticas implicadas en la eliminación alterada de los complejos inmunes alterada (FCGR2A)
Variantes genéticas de gen ACE (codifica la ECA) y AGT (codifica el angiotensinógeno)
Variantes genéticas del gen APOL1 (ascendencia africana): desarrollo precoz de NL y progresión rápida a ERCT
Variantes genéticas del gen MYH9 (ascendencia europea)
Variante homozigota del gen NPHS1: causa anomalías en los podocitos y ↑ riesgo de progresión de la ERC
Variantes genéticas que inducen una respuesta intrínseca alterada a la lesión renal: DAB2, PDGFRA y HAS2

Tabla 1.

Tabla 2. Factores de pronóstico en pacientes con nefritis lúpica

Factor de riesgo o de pronóstico	Desenlace clínico		
	Nefritis	ERC	Muerte
Factores genéticos o al nacimiento			
Bajo número de nefronas al nacer (prematuridad, bajo peso al nacer)		↑ riesgo	
Factores genéticos	↑ riesgo	↑ riesgo	
Factores demográficos, sociales, ambientales			
Factores medioambientales	↑ riesgo		
Edad de inicio de LES precoz	↑ riesgo	↑ riesgo	
Sexo masculino	↑ riesgo	↑ riesgo	
Ancestro no caucásico, no europeo (negros, asiáticos, mestizos)	↑ riesgo		
Bajo nivel socioecónimo/acceso sanitario, baja adherencia terapéutica	↑ riesgo	↑ riesgo	
Factores relacionados con la actividad lúpica			
Anti-Ro, Anti-Sm, Anti-RNP	↑ riesgo		
aPLs/APSN/MAT		↑ riesgo	
Actiidad lúpica persistente (↓C3/C4, ↑anti-dsDNA)	↑ riesgo	↑ riesgo	
Brotes o recaídas frecuentes (por falta de adherencia, retiro prematuro o inadecuado de la IS, con pérdida de nefronas		↑ riesgo	
Factores relacionados con el tratamiento y su respuesta			
Uso de antimaláricos	↓ riesgo	↓ riesgo	
Remisión de proteinuria a 6, 12 y 24 meses		↓ riesgo	↓ riesgo
No reducción de proteinuria >50% de 6 y 12 meses		↑ riesgo	
Función renal disminuida en el debut o al inicio del tratamiento		↑ riesgo	
Coexistencia o desarrollo de hipertensión arterial		↑ riesgo	↑ riesgo
Enfermedad refractaria		↑ riesgo	↑ riesgo
Factores relacionados con cambios adaptatios e histológicos			
Hiperfiltración de nefrona única (daño focal y segmentario, HTA, obesidad)		↑ riesgo	
Enejecimiento (pérdida progresia de la resera funcional de nefronas)			
Clases proliferatias III y I		↑ riesgo	↑ riesgo
Actiidad histológica persistente en la biopsia renal (IA > 7)		↑ riesgo	
Daño crónico en la biopsia renal inicial y repetida (IFTA ↑, IC > 2)		↑ riesgo	↑ riesgo
Daño ascular en la biopsia renal		↑ riesgo	↑ riesgo
Uso de nefrotóxicos (AINEs, ICN, hierbas nefrotóxicas)		↑ riesgo	

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; aPLs: Anticuerpos antifosfolipidos; APSN: Nefropatia asociada al síndrome antifosfolipido; ERC: Enfermedad renal crónica; IA: Índice de actividad; IC: Índice de cronicidad; ICN: Inhibidores de la calcineurina; IFTA: Fibrosis intersticial y atrofia tubular; MAT: Microangiopatia trombótica; NL: Nefritis lúpica.

Tabla 2.

Tabla 3: Revisión 2018 de la Clasificación de la Nefritis Lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)

Se corresponde con Tabla 1. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Clase Histológica	Hallazgos histopatológicos	Riesgo de ERCT
• Clase I	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio	Muy bajo
• Clase II	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio e hipercelularidad mesangial	Muy bajo
• Clase III (focal) y IV (difusa)	Hipercelularidad endo o extracapilar, depósitos de complejos inmunes subendoteliales Focal < 50% de glomérulos afectados Difusa > 50% de glomérulos afectados	25%
• Clase V (membranosa)	Engrosamiento de la MBG, presencia de espículas, depósitos de complejos inmunes subepiteliales	< 10%

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal; MBG: membrana basal glomerular

Tabla 3.

Tabla 4. Sistema de Puntaje Modificado de los Índices de Actividad y Cronicidad para la Nefritis Lúpica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE. UU. Se corresponde con Tabla S2. Documento de Consenso GLOSEN.

Índice de actividad	Definición[1]	Puntaje[2]
Hipercelularidad endocapilar	Para cada uno de los hallazgos histopatológicos se puntúa: 1 si se describe como <25% 2 si se describe como 25-50% 3 si se describe como >50%	0-3
Neutrófilos/cariorrexis		0-3
Necrosis fibrinoide		(0-3) x 2
Depósitos hialinos[3]		0-3
Semilunas celulares/fibrocelulares		(0-3) x 2
Inflamación intersticial[4]		0-3
Total		**0-24**
Índice de cronicidad	**Definición**	**Puntaje**
Glomeruloesclerosis total[4]	Para cada uno de los hallazgos histopatológicos se puntúa: 1 si se describe como <25% 2 si se describe como 25-50% 3 si se describe como >50%	0-3
Semilunas fibrosas		0-3
Atrofia tubular[5]		0-3
Fibrosis intersticial[6]		0-3
Total		**0-12**
Otros hallazgos histopatológicos no puntuados		
Podocitopatía Glomerulopatía colapsante		
Lesiones vasculares (arterioesclerosis, depósitos de complejos inmunes por causas no inflamatorias, microangiopatía trombótica, vasculitis)		

Tomado y adaptado de: *Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarifications of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity index. Kidney Int 2018;93:789-96 .*

[1]Indica el porcentaje del glomérulo con presencia del hallazgo histológico específico.

[2]El puntaje puede ser de 0 a 3 y se debe multiplicar por 2 (mayor ponderación), en las alteraciones histopatológicas especificadas en la tabla.

[3]Puede ser lesiones tipo asa de alambre y/o trombos hialinos.

[4]Indica el porcentaje del glomérulo con presencia de leucocitos intersticiales.

[5]Indica el porcentaje de túbulos corticales con atrofia tubular.

[6]Indica el porcentaje de corteza con fibrosis intersticial.

Tabla 4.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas y analíticas habituales según la Clase Histológica

Se corresponde con Tabla S4. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Clase histológica ISN/RPS	Manifestación clínica y/o alteración analítica
Clase I	Función renal normal, proteinuria no nefrótica, microhematuria[1]
Clase II	Función renal normal, proteinuria no nefrótica, microhematuria[1]
Clase III	Proteinuria mayor que en las Clases I y II, aunque generalmente sin síndrome nefrótico. Alteraciones del sedimento urinario (microhematuria, cilindros hemáticos). Disminución de filtrado glomerular e hipertensión ocasionalmente
Clase IV	Proteinuria, hematuria y alteraciones del sedimento en prácticamente todos los casos. Síndrome nefrótico completo en una elevada proporción de casos y hematuria macroscópica no infrecuente. Deterioro de función renal de gravedad variable en una proporción significativa de casos. Hipertensión arterial, sobre todo en casos con insuficiencia renal
Clase V	Síndrome nefrótico completo en la mayoría de los casos, en el resto proteinuria no nefrótica. Función renal y presión arterial normales salvo en fases avanzadas de la enfermedad. Alteraciones del sedimento menos evidentes que en las clases III y IV

[1]En pacientes con clases histológicas I o II y síndrome nefrótico completo, debe pensarse en una podocitopatía lúpica (fusión difusa de procesos podocitarios evidenciados en la microscopía electrónica).

ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.

Tabla 5.

Tabla 6. Principales factores que pueden influir en la cuantía de la proteinuria, en el sedimento urinario y en la función renal independientemente de la actividad lúpica

Se corresponde con Tabla 2. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Parámetro renal	Factor o condición modificadora
Cuantía de la proteinuria	Cambios de peso (incremento de proteinuria con aumento de peso, disminución con la pérdida de peso) Cambios de presión arterial (incremento de proteinuria con cifras eleadas de presión arterial) Cambios en la función renal (incremento de proteinuria con el aumento del filtrado glomerular estimado, reducción con el empeoramiento de la función renal) Cambios en la dosis de fármacos que influyen sobre la hemodinámica glomerular: Bloqueantes del SRAA (IECA, ARA-II), iSGLT2, antagonistas de aldosterona (espironolactona, eplerenona), diuréticos tiazídicos, amiloride, fibratos, antagonistas de endotelina
Sedimento urinario	Infecciones urinarias Litiasis renal, cristaluria, tumores o malformaciones de ías urinarias Microhematuria persistente familiar/anomalias genéticas del colágeno I Nefritis intersticiales inmunoalérgicas a fármacos
Función renal	Disminución del filtrado glomerular estimado al inicio de algunos tratamientos renoprotectores (IECAs, ARA-II, iSGLT2) Disminución del filtrado glomerular estimado por diuréticos Disminución del filtrado glomerular estimado por excesio control de la presión arterial Fracaso renal agudo por causas independientes de la nefritis lúpica

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador tubular de sodio-glucosa tipo 2; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Tabla 6.

Tabla 7. Definiciones de los Desenlaces Renales: Remisión Completa, Remisión Parcial, No Respuesta y Recaída

Se corresponde con Tabla 4. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Desenlace ("Outcome")	Definición
• **Remisión completa (RC)**	Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas o uPCR1 ≤ 0.5 g/g Sedimento urinario inactio (≤5 hematíes/campo) Albúmina sérica ≥ 3.5 g/dL eGFR normal o ≤10% inferior a la existente antes del brote.
• **Remisión parcial (RP)**	Reducción de proteinuria ≥50% con alores entre 0.6-3.5 g/24 horas o uPCR 0.6-3.5 g/g Reducción de hematuria (≤10 hematíes/campo) Albúmina sérica ≥3 g/dL eGFR normal o ≤25% inferior a la existente antes del brote
• **No Respuesta**	Ausencia de RC o RP
• **Recaída**	Reaparición o incremento significatio de la hematuria (>15 hematíes/ campo) con hematíes dismórficos y/o cilindros hemáticos Incremento sostenido de proteinuria: - ≥1 g/24 horas o ≥1 g/g en pacientes en RC - ≥ 50% de la proteinuria basal en pacientes en RP Disminución de la eGFR ≥25% no atribuible a otras causas

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimado; RC: Remisión completa; RP: Remisión parcial; uPCR: cociente proteína/creatinina en orina.

Tabla 7.

Tabla 8. Regímenes o pautas de corticoides para pacientes con nefritis lúpica

Se corresponde con la Tabla 7. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

	Dosis estándar	Dosis moderada	Dosis baja
Bolos o pulsos de metilprednisolona	0.25-0.5 g/día hasta 3 días como tratamiento inicial	0.25-0.5 g/día hasta 3 días, administrado a menudo como tratamiento inicial	0.25-0.5 g/día hasta por 3 días, administrado generalmente como tratamiento inicial
Dosis equivalente de prednisona oral (mg/día)			
Semana 0-2	0.8-1.0 mg/kg (máx. 80 mg)	0.6-0.7 mg/kg (máx. 50 mg)	0.5-0.6 mg/kg (máx. 40 mg)
Semana 3-4	0.6-0.7 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	0.3-0.4 mg/kg
Semana 5-6	30 mg	20 mg	15 mg
Semana 7-8	25 mg	15 mg	10 mg
Semana 9-10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Semana 11-12	15 mg	10 mg	5 mg
Semana 13-14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Semana 15-16	10 mg	7.5 mg	2.5 mg
Semana 17-18	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Semana 19-20	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Semana 21-24	5 mg	< 5 mg	2.5 mg
Semana > 25	< 5 mg	< 5 mg	< 2.5 mg

Tabla 8.

Tabla 9. Diagnóstico diferencial entre brote de nefritis lúpica y preeclampsia en la mujer embarazada

Se corresponde con la Tabla 8. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Característica clínica	Nefritis lúpica	PreEclampsia / Síndrome HELLP[1]
· Deterioro de la función renal	A menudo	Ocasionalmente (HELLP)
· Hipertensión arterial	Ocasionalmente	Sí
· Proteinuria	Sí	Sí
· Hematuria	Sí	No
· Hipocomplementemia	Sí	No
· Elevación de los anti-dsDNA	Sí	No
· Trombocitopenia	Ocasionalmente	Ocasionalmente
· Anemia hemolítica	Ocasionalmente	Ocasionalmente
· Neutropenia	Ocasionalmente	No
· Elevación de las transaminasas	No	Ocasionalmente
· Manifestaciones extrarrenales	Sí	No
· Fiebre	Ocasionalmente	No
· Momento de aparición	Durante el embarazo	A partir de la semana 20

[1]HELLP: **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelets

Tabla 9.

Tabla 10: Fármacos permitidos y prohibidos durante el Embarazo en la paciente con Nefritis Lúpica

Se corresponde con la Tabla S9. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Fármaco	Uso aceptado durante el embarazo	Efectos secundarios
Azatioprina	Sí	Toxicidad hematológica
Inhibidores de la calcineurina	Sí	Hipertensión, diabetes gestacional
Hidroxicloroquina	Sí	Su retirada puede ocasionar recaída
Corticoides	Sí	Diabetes gestacional, rotura prematura de membranas
Ciclofosfamida	No	Teratogenicidad, mielosupresión
Leflunomida	No	Teratogenicidad
Metotrexato	No	Teratogenicidad
MMF/MPA	No	Teratogenicidad
Rituximab	No	Depleción de células B en el neonato

MMF/MPA: Mofetil micofenolato o derivados del ácido micofenólico.

Tabla 10.

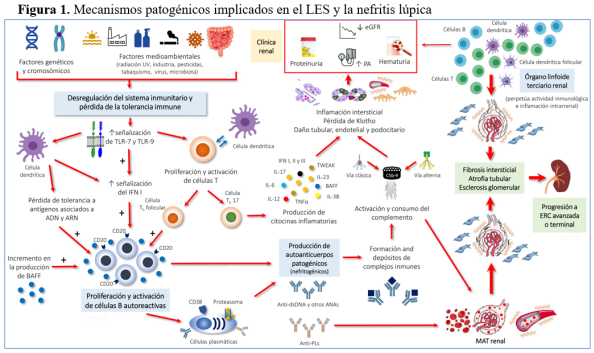
Tabla 11. Fármacos y dianas terapéuticas en ensayos clínicos en nefritis lúpica

Fármaco	Diana terapéutica	Nombre del estudio	Fase	Estado	Referencia
Anifrolumab	IFN-I	TULIP-LN	2	Terminado	NCT02547922
Secukinumab	IL-17A	SELUNE	3	En curso	NCT04181762
Ustekinumab	IL-12/23	-	3	Terminado	NCT03517722
Guselkumab	IL-23	ORCHID-LN	2	En curso	NCT04376827
Iscalimab	CD40	-	2	En curso	NCT03610516
BI 655064	CD40	-	2	En curso	NCT03385564
		-	2	En curso	NCT02770170
Obinutuzumab	CD20	NOBILITY	2	Terminado	NCT02550652
Daratumumab	CD38	-	-	Completado	NCT04868838
Ravulizumab	C5	-	2	En curso	NCT04564339
Narsoplimab	MASP-2	-	2	En curso	NCT02682407
Pegcetacoplan (APL-2)	C3	DISCOVERY	2	Detenido para NL	NCT03453619
ALXN	Factor D	-	2	En curso	NCT05097989

Tabla 11.

IMÁGENES

Figura 1. Mecanismos patogénicos implicados en el LES y la nefritis lúpica



El origen multifactorial del LES/NL lleva a desregulación del sistema inmunitario, pérdida de la autotolerancia y producción autoanticuerpos patogénicos. La señalización aumentada de los TLR 7 y 9, las células T foliculares y el incremento del IFN I, inducen proliferación y activación de células B autoreactivas, células plasmáticas y producción de autoanticuerpos. Las células T producen diversas citocinas proinflamatorias que amplifican el daño celular. Los inmunocomplejos (circulantes e "in situ") activan el complemento e incrementan las citocinas inflamatorias y las quimiocinas renales, produciendo daño renal. Los aPLs pueden producir MAT renal con daño microvascular e isquémico. Clínicamente aparece proteinuria, hematuria, deterioro de la función renal e hipertensión arterial. Un órgano linfoide terciario renal perpetúa la actividad autoinmune y la inflamación. De persistir el daño renal, se progresa a ERC avanzada o terminal.
Anifrolumab inhibe la señalización del IFN-I, belimumab inhibe al factor soluble BAFF (BLyS), induciendo apoptosis de las células B autoreactivas, los fármacos anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab y ofatumumab) depleccionan las células B que expresan CD20 en su superficie, aunque con diferente eficacia y duración, los anti-CD38 (daratumumab y felitarzamab) y los inhibidores de proteosoma (bortezomib, y carfilzomib) depleccionan las células plasmáticas. Diversos inhibidores de citocinas como tocilizumab (anti-IL6), sekuninumab (anti-IL17A), ustekinumab (anti-IL12/23) y guselkumab (anti-IL23) están evaluándose en LES y NL. Diferentes inhibidores del complemento están bajo estudio en LES y NL refractaria con o sin MAT, como eculizumab y ravulizumab (inhiben la formación del complejo C5b-9), avacopan (inhibe C5a), pegcetacoplan (inhibe C3), iptacopan (factor B), nafamostat (inhibe C1q de la vía clásica) y narsoplimab (inhibe la vía MASP-2). ANAs: Anticuerpos antinucleares; aPLs: Anticuerpos antifosfolípidos; eGFR: Tasa de filtrado glomerular, ERC: Enfermedad renal crónica; IL: Interleucina; LES: Lupus eritematoso sistémico; MAT: Microangiopatía trombótica; NL: Nefritis lúpica; PA: Presión arterial; TLR: Receptor tipo Toll; UV: Ultravioleta.

Figura 1.

Figura 2: Diagnóstico de la lesión renal en LES
*Corresponde con la **Figura 1**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

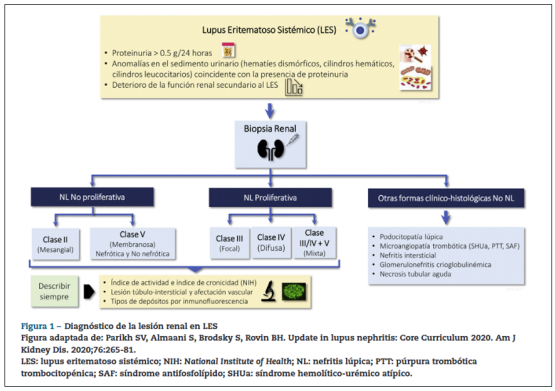


Figura 1 – Diagnóstico de la lesión renal en LES
Figura adaptada de: Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update in lupus nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020;76:265-81.
LES: lupus eritematoso sistémico; NIH: *National Institute of Health*; NL: nefritis lúpica; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SAF: síndrome antifosfolípido; SHUa: síndrome hemolítico-urémico atípico.

Figura 2.

Figura 3: Sugerencia para la repetición de la biopsia renal y biopsias renales por protocolo
*Se corresponde con la **Figura S1**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

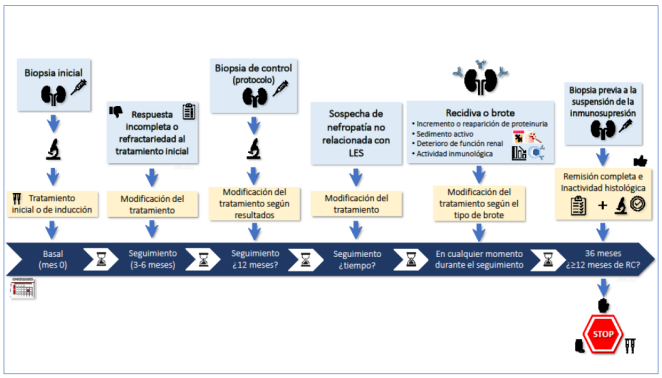


Figura 3.

Figura 4. Objetivos en el tratamiento de la nefritis lúpica según los parámetros renales, inmunológicos y tiempo de seguimiento eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; H/C: hematíes por campo; NL: nefritis lúpica, RC: remisión completa; RP: remisión parcial

*Se corresponde con la **Figura 2**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

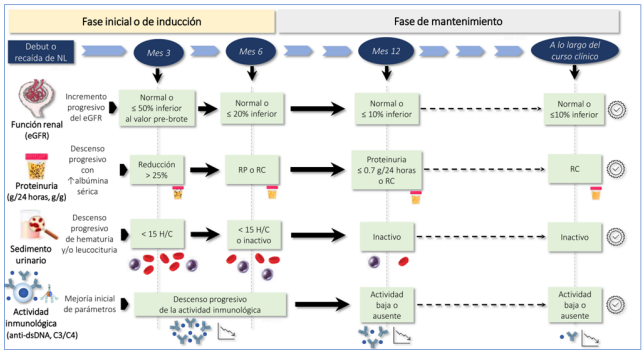


Figura 4.

Figura 5: Tratamiento inicial o de inducción en las clases histológicas III/IV ± V eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; ICN: inhibidores de la calcineurina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; MMF: mofetil micofenolato; MPAA: análogos del ácido micofenólico; TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina

*Se corresponde con la **Figura 6**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

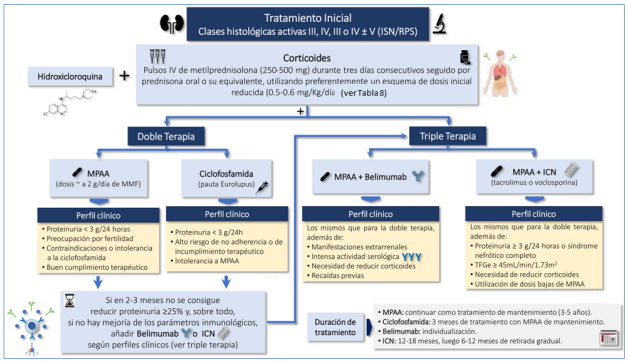
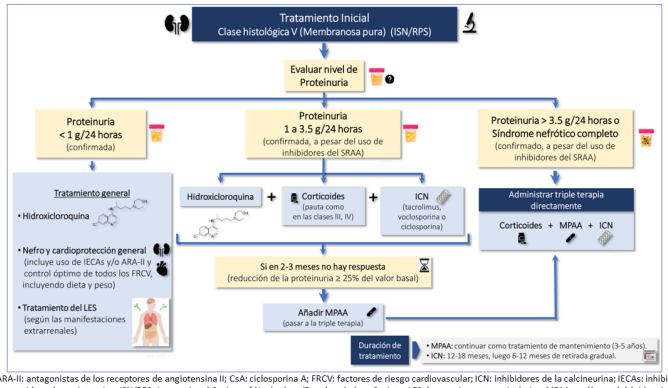


Figura 5.

Figura 6: Tratamiento de inducción en la clase V (membranosa pura).

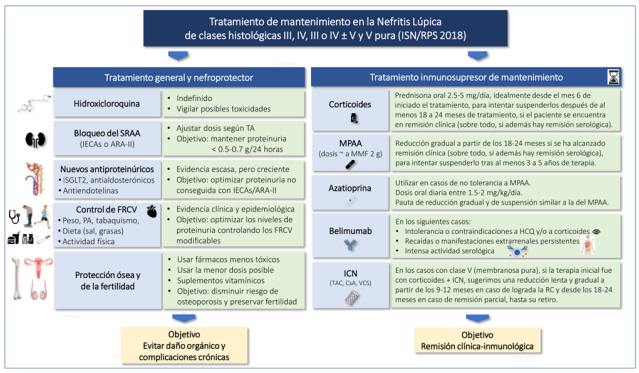
*Se corresponde con la **Figura 7**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*



ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CsA: ciclosporina A; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico; SRAA: sistema-renina angiotensina-aldosterona, TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina.

Figura 6.

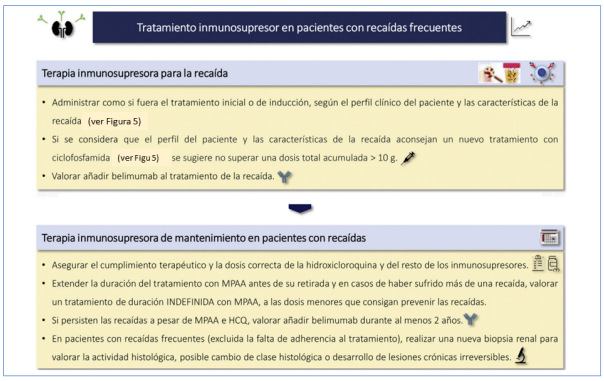
Figura 7: Tratamiento de mantenimiento en las clases III/IV ± V y V
*Se corresponde con la **Figura 8**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*



ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CsA: ciclosporina A; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico; SRAA: sistema-renina angiotensina-aldosterona, TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina.

Figura 7.

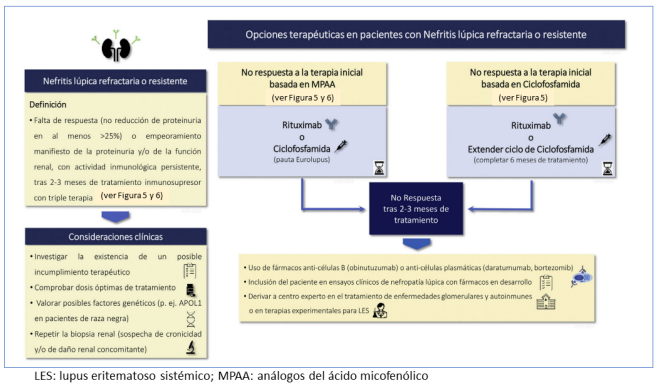
Figura 8: Prevención y tratamiento de las recaídas
*Se corresponde con la **Figura 10**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*



HCQ: hidroxicloroquina; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólic

Figura 8.

Figura 9: Recomendaciones y opciones terapéuticas en nefritis lúpica refractaria.
*Se corresponde con la **Figura 9**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*



LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico

Figura 9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anders H-J, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers 2020 Jan 23;6(1):7.

2. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus. Nat Rev Nephrol

2020;16:255-267.

3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 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. Ann Rheum Dis 2020;79:713-23.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:S1-276.

5. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Nefrología 2023;43:6-47.

6. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2010;9:A277-A287.

7. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol 2018;30:144-150.

8. Rees, F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology 2017;56:1945¿1961.

9. Cervera R. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine 2003;82:299-308.

10. Cervera R. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Medicine 1993;72:113-124.

11. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine 2006;85:147-156.

12. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum 2005;52:4003-4010.

13. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med 2002;112:726-729.

14. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999;8:188-196.

15. Garcia MA, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus 2005;14:938-946.

16. Andrade RM, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. Arthritis Rheum 2007;56:622-630.

17. Stefanidou S, et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. Lupus 2011;20:1090-1094.

18. Carreño L. et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. Lupus 1999;8:287-292.

19. Hoffman IEA, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2009;68:412-415.

20. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med 2002;112:726-729.

21. Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. Lupus 2002;11:152-160

22. Feldman CH, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000¿2004. Arthritis Rheum 2013;65:753-763.

23. Jakes RW, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. Arthritis Care Res 2012;64:159-168.

24. Hanly JG, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology 2016;55:252-262.

25. Maningding E, Dall¿Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial/ethnic differences in prevalence of and time to onset of SLE manifestations: the California lupus surveillance project (CLSP). Arthritis Care Res 2020;72:622-629.

26. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. Kidney Int 2016;90:493-501.

27. Deng Y, Tsao BP. Updates in lupus genetics. Curr Rheumatol Rep 2017;19:68.

28. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol 2015;11:329-341.

29. Lo MS. Monogenic lupus. Curr Rheumatol Rep 2016;18:71.

30. Goulielmos GN, et al. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. Gene 2018;668:59-72.

31. Chung SA, Brown EE, Williams AH, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol. 2014;25:2859-2870.

32. Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. Semin Immunopathol. 2014;36:443-459.

33. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. Sci Immunol 2018;3:eaap8855.

34. Villalvazo P, Carriazo S, Rojas-Rivera J, Ramos AM, Ortiz A, Perez-Gomez MV. Gain-of-function TLR7 and loss-of-function A20 gene variants identify a novel pathway for Mendelian lupus and lupus nephritis. Clin Kidney J 2022;15:1973-1980.

35. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol 2017;31:306-320.

36. Barbhaiya M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the nurses¿ health study cohorts. Ann Rheum Dis 2018;77:196-202.

37. Petri M, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N. Engl J Med 2005;353:2550-2558.

38. Parks C, De Roos A. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. Lupus 2014;23:527-536.

39. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2016;28:497-505.

40. Barbhaiya M, Costenbader K. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. Lupus 2014;23:588-595.

41. Wang B, Shao X, Wang D, Xu D, Zhang J-A. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2017;16:756-765.

42. Abdul Kadir WD, Jamil A, Shaharir SS, Md Nor N, Abdul Gafor AH. Photoprotection awareness and

practices among patients with systemic lupus erythematosus and its association with disease activity and severity. Lupus 2018;27:1287-1295.

43. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. Nat Rev Rheumatol 2019;15:72-74.

44. van der Meulen TA, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren¿s syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2019;97:77-87.

45. He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Gut Pathog 2016:8:64.

46. Banchereau R, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. Cell 2016;165:1548-1550.

47. Der E, et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. Nat Immunol 2019;20:915-927.

48. Jourde-Chiche N, et al. Modular transcriptional repertoire analyses identify a blood neutrophil signature as a candidate biomarker for lupus nephritis. Rheumatology 2017:56:477-487.

49. Kang S, et al. BAFF induces tertiary lymphoid structures and positions T cells within the glomeruli during lupus nephritis. J Immunol 2017;198:2602-2611.

50. Rother N, van der Vlag J. Disturbed T cell signaling and altered Th17 and regulatory T cell subsets in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Front Immunol 2015;6:610.

51. Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus. Front Immunol 2018;9:1793.

52. Anders H-J. Nephropathic autoantigens in the spectrum of lupus nephritis. Nat Rev Nephrol 2019;15:595-596.

53. Doria A, Gatto M. Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis. Lupus 2012;21:1492-1496.

54. Bassi N, et al. PTX3, anti-PTX3, and anti-C1q autoantibodies in lupus glomerulonephritis. Clin Rev Allergy Immunol 2015;49:217-226.

55. Bruschi M, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo (2): planted antigens. J Am Soc Nephrol 2015;26:1905-1924.

56. Migliorini A, Anders H-J. A novel pathogenetic concept - antiviral immunity in lupus nephritis. Nat Rev Nephrol 2012;8:183-189.

57. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. Nat Rev Nephrol 2014;10:279-289.

58. Turner-Stokes T, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. Kidney Int 2017;92:1223-1231.

59. Ryu M, et al. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury: crescents without glomerular inflammation. J Pathol 2012;228:482-494.

60. Sethi S, et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2019;30:1123-1136).

61. Hiepe F, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol 2011;7:170-178.

62. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. Nat Rev Nephrol 2016;12:232-240.

63. Alexander T, et al. The proteasome inhibitior bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2015:74:1474-1478.

64. Ostendorf L, Burns M. Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 2020;383:1149-1155.

65. Humbel M, Bellanger F, Fluder N, Horisberger A, Suffiotti M, Fenwick C, et al. Restoration of NK cell cytotoxic function with elotuzumab and daratumumab promotes elimination of circulating plasma cells in patients with SLE. Front Immunol 2021;12:645478.

66. Huang X, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:719-727.

67. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: new perspectives. Kidney Dis 2015;1:91-99.

68. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:2350-2357.

69. Gandino IJ, et al. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med 2017;4:e000209.

70. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. Rheumatology 2005;44:1227-1232.

71. Song D, et al. Complement alternative pathway¿s activation in patients with lupus nephritis. Am J Med Sci 2017;353:247-257.

72. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna M, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. Rheumatology 2015;54:2286-2288.

73. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. Rheumatol Int 2017;37:1249-1255.

74. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. Nephron 2017;136:3-49.

75. Romagnani P, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17088.

76. Lin CP, et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. Genes Immun 2012;13:232-238.

77. Freedman BI, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. Arthritis Rheumatol 2014;66:390-396.

78. Crocca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. Rheumatology 2011;50:1424-1430.

79. Rijnink EC, Onno Teng YK, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histological characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:734-743.

80. Leatherwood C, Speyer CB, Feldman CH, Silva KD, Gómez-Puerta JA, Hoover PJ, et al. Clinical characteristics and renal prognosis associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) and vascular injury in lupus nephritis biopsies. Semin Arthritis Rheum 2019;49:396-404.

81. Mackay, M, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. Arthritis Rheumatol 2019;71:411-419.

82. Mejía-Vilet JM, et al. Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. Lupus

2016;25:315-324.

83. Momtaz M, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience. Lupus 2017;26:1564-1570.

84. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;789: 1151-1159.

85. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020;76:265-281.

86. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int 2018;93:789-796.

87. Stokes MB, D¿Agati VD. Classification of lupus nephritis; time for a change? Adv Chronic Kidney Dis 2019;26:323-9.

88. Ayoub I, Cassol C, Almaani S, Rovin B, Parikh SV. The kidney biopsy in systemic lupus erythematosus: a view of the past and a vision of the future. Adv Chronic Kidney Dis 2019;26:360-8.

89. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. Clin Kidney J 2018;11:207-18.

90. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. Nat Rev Nephrol 2017;13:483-95.

91. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: a distinct entity. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:547-8.

92. Liu X, Huang J, Zhang K, Niu Y, Liu Y, Cui Ch, et al. A case of podocytic infolding glomerulopathy with SLE and literature review. BMC Nephrol 2021;22:410.

93. Zhang T, Sun W, Xue J, Chen J, Jiang Q, Mou L, et al. Podocytic infolding glomerulopathy: two new cases with connective tissue disease and literature review. Clin Rheumatol 2019;38:1521-1528.

94. Fujigaki Y, Muranaka Y, Sakakima M, Ohta I, Sakao Y, Fujikura T, et al. Analysis of intra-GBM microstructures in a SLE case with glomerulopathy associated with podocytic infolding. Clin Exp Nephrol 2008;12:432-439.

95. Malvar A, Davila P, Ferrari M, Delgado P, Iscoff P, Lococo B, et al.
Podocyte infolding glomerulopathy; report of the first case in Latin America and review of the literature. Nefrologia (Engl Ed). 2020;40:469-473.

96. Hijazi M, Abousheid T, Al Termanini M, Khanjar IAM. Podocyte infolding glomerulopathy after 25¿years of clinical remission of lupus nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. Clin Case Rep 2022;10:e6756.

97. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. Nephrol Dial Transplant 2013;28:3014-3023.

98. Narváez J, Ricse M, Gomà M, Mitjavila F, Fulladosa X, Capdevila O, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7099.

99. Nachman PH. Repeat kidney biopsy for lupus nephritis: an important step forward. Kidney Int 2018;94:659-661.

100. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. Lupus 2014;23:840-847.

101. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. Kidney Int 2020;97:156-162.

102. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. Kidney Int 2018;94:788-794.

103. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64:2677-2686.

104. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among ¿Hispanics.¿ Medicine (Baltimore) 2004;83:1-17.

105. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:825-835.

106. Hanly JG, O¿Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford) 2016;55:252-262.

107. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:2407-2415.

108. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet 2019;393:2344-2358.

109. Tamirou F, D¿Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2016;75:526-531.

110. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall¿Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7¿g/day after 12¿months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. Lupus Sci Med 2015;2:e000123.

111. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:736-745.

112. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, Hladunewich MA, Lou W, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. Kidney Int 2011;79:914-920.

113. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. Lupus 2006;15:845-851.

114. Moroni G, Quaglini S, Radice A, Trezzi B, Raffiotta F, Messa P, et al. The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy. J Immunol Res 2015 Feb 26.

115. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. Ann New York Acad Sci 2009;1173:47-51.

116. Matrat A, Veysseyre-Balter C, Trolliet P, Villar E, Dijoud F, Bienvenu J, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: Predictive value for renal flares. Lupus 2011;20:28-34.

117. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. Lupus 2010;19:1272-1280.

118. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful

for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2009;68:234-237.

119. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. Arthritis Res & Ther 2015 Dec 14;17(1).

120. Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, Nunes A, Cairns T, Cook HT, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. Kidney Int 2017;92:1223-1231.

121. Caster DJ, Powell DW. Utilization of biomarkers in lupus nephritis. Adv Chronic Kidney Dis 2019;26:351-359.

122. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. Nephrol Dial Transplant 2016;31:904-913.

123. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. Kidney Int 2010;77:820-829.

124. Dall¿Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. Lupus Sci Med 2015;2:e000089.

125. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. J Rheumatol 2014;41:688-697.

126. Arriens C, Chen S, Karp DR, Saxena R, Sambandam K, Chakravarty E, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. Clin Immunol 2017;185:3-9.

127. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. Lupus 2005;14:265-272.

128. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. Nephrol Dial Transplant 2016;31:904-913.

129. Dall¿Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. Lupus Sci Med 2015;2:e000089.

130. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Expert Opin Drug Saf 2017;16:411-419.

131. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010;69:20-28.

132. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Sustained complete renal remission is a predictor of reduced mortality, chronic kidney disease and end-stage renal disease in lupus nephritis. Lupus 2018;27:468-474.

133. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. Lupus 2018;27:722-727.

134. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. Clin Rheumatol 2014;33:649-657.

135. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. Arthritis Rheum 2009;61:830-839.

136. Lee JS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Recovery of renal function in patients with lupus nephritis and reduced renal function: the beneficial effect of hydroxychloroquine. Lupus 2020;29:52-57.

137. Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematous patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). RMD Open 2020;6:e001299.

138. Fasano S, Coscia MA, Pierro L, Ciccia F. Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. Lupus 2021;30:991-997.

139. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. Curr Opin Rheumatol 2018;30:482-489.

140. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol 2014;132:1453-1460.

141. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. Z Rheumatol 2021;80(Suppl 1):1-9.

142. Bomback AS. Nonproliferative Forms of Lupus Nephritis: An Overview. Rheum Dis Clin North Am 2018;44:561-569.

143. Teplitsky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. Lupus 2006;15:319-325.

144. Alsuwaida AO, Bakhit AA, Alsuwaida FA, Wadera JJ, Kfoury HM, Husain S. The long-term outcomes and histological transformation in class II lupus nephritis. Saudi Med J 2018;39:990-993.

145. Wang S, Chen D, Zuo K, Xu F, Hu W. Long-term renal outcomes of mesangial proliferative lupus nephritis in Chinese patients. Clin Rheumatol 2022;41:429-36.

146. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21:2028-2035.

147. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:585-592.

148. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. Lupus 2006;15:71-5.

149. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus podocytopathy: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis 2019;26:369-375.

150. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54:3623-3632.

151. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:582-591.

152. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156-1162.

153. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20:1103-1112.

154. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219-2228.

155. Houssiau FA, Vasconcelos C, D¿Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002;46:2121-2131.

156. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med 2001;135:248-257.

157. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:549-557.

158. Houssiau FA, Vasconcelos C, D¿Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010;69:61-64.

159. McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1754-1760.

160. Mok CC, Ho CTK, Chan KW, Lau CS, Wong RWS. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. Arthritis Rheum 2002;46:1003-1013.

161. Lake DF, Briggs AD: Immunopharmacology. In: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology, McGraw Hill: Fourteenth Edition; 2018, p. 986.

162. Peleg Y, Bomback AS, Radhakrishnan J. The evolving role of calcineurin inhibitors in treating lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:1066-1072.

163. Rafael-Vidal C, Altabás I, Pérez N, Mourino Rodríguez C, Pego-Reigosa JM, Garcia S. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. Int J Mol Sci 2021;22:1263.

164. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. Lupus 2012;21:1025-1035.

165. Yap DYH, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton) 2012;17:352-357.

166. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol 2008;19:2001-2010.

167. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;162:18-26.

168. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. Kidney Int 2019;95:219-231.

169. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397:2070-2080.

170. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. Nephrol Dial Transplant 2019;34:22-29.

171. Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? Ann Rheum Dis 2022;81:15-19.

172. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721-731.

173. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheumatol 2017;69:1016-1027.

174. Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: pooled analysis of multi-country data from the OBSErve Studies. Rheumatol Ther 2020;7:949-965.

175. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med 2020;383:1117-1128.

176. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. Kidney Int 2022;101:403-413.

177. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Clin Kidney J 2023. https://doi.org/10.1093/ckj/sfad055.

178. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int 2010; 77: 152-160.

179. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O¿Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350: 971-980.

180. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med 2011; 365: 1886-1895.

181. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 901-911.

182. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 925-932.

183. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30: 1215-1221.

184. Carvalho MRP, de Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 53: 838-844.

185. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997; 349: 1857-1863.

186. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM,Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin

in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436-46.

187. Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017; 26: 50-55.

188. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020; 383: 2219-2229.

189. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019; 393: 1937-1947.

190. Säeman M, Kronbichler A. Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. Ann Rheum Dis 2022; 81: 614-617.

191. Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. RMD Open 2022; 8: e002686.

192. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. Arthritis Rheumatol 2021; 73: 121-131.

193. Weidenbusch M, Bai Y, Eder J, Anders HJ, Lupus Nephritis Trials Network. Refractory lupus nephritis: a survey. Lupus 2019; 28: 455-464.

194. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. Autoimmun Rev 2019; 18: 510-518.

195. Ward MM, Sundaramurthy S, Lotstein D, Bush TM, Neuwelt CM, Street RL. Participatory patient-physician communication and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003; 49: 810-818.

196. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-1226.

197. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19: 213-219.

198. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. Arthritis Res Ther 2006; 8: R83.

199. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 1263-1272.

200. Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 579-587.

201. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: 449-456.

202. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigothier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. Clin Rheumatol 2016; 35: 517-522.

203. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with

obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2022; 81: 100-107.

204. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E, Salcedo MT, Agraz I, et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience. Lupus 2020; 29: 118-125.

205. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2020; 383: 1149-1155.

206. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2021; 385: 567-569.

207. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med 2022; 28: 2124-2132.

208. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Expert Rev Hematol 2019; 12: 383-395.

209. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol 2017; 4: e157-164.

210. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. Arthritis Rheum 2004; 50: 2569-2579.

211. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32: 509-522.

212. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2004; 43: 28-36.

213. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. Arthritis Res Ther 2013; 15: R12.

214. Yue C, Li G, Wen Y, Li X, Gao R. Early Renin-angiotensin system blockade improved short-term and long-term renal outcomes in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid-associated nephropathy. J Rheumatol 2018; 45: 655-662.

215. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1296-1304.

216. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3147-3154.

217. Sciascia S, Yazdany J, Dall¿Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1004-1006.

218. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Autoimmun Rev 2018; 17: 1011-1021.

219. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2169-2181.)

220. Cao M, Leite BN, Ferreiro T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. Am J Nephrol 2018; 48: 225-233.

221. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. Semin Arthritis Rheum 2019; 49: 74-83.

222. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015; 87: 1061-1073.

223. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. Pediatr Nephrol 2019; 34: 2261-2277.

224. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. BMC Nephrology 2020; 21: 245.

225. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. Blood Adv 2018; 2: 2090-2094.

226. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and lupus nephritis. Semin Nephrol 2015;35:487-499.

227. Karim MY, D¿Cruz DP. Practical management of lupus nephritis in pregnancy and the puerperium. Expert Rev Clin Pharmacol 2010;3:777-784.

228. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. Nephrol Dial Transplant;2009:24519-525.

229. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. Lupus 2012;21:1271-1283

230. Moroni G, Ponticelli C. Important considerations in pregnant patients with lupus nephritis. Expert Rev Clin Immunol 2018;14:489-498.

231. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. J Am Acad Dermatol 2000;42:983-7.

232. Strömbeck B, Jacobsson LTH. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren¿s syndrome. Curr Opin Rheumatol 2007;19:197-203.

233. Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z, S¿awi¿ska-Morawska M, et al. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. Int Urol Nephrol 2012;44:1763-1770.

234. Mackay M, Dall¿Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: Development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. Arthritis Rheumatol 2019;71:411-9.

235. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? Lupus Sci Med 2017;4:e000213.

236. Shi Y, Li M, Liu L, Wang Z, Wang Y, Zhao J, et al. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2021; 20: 102691.