

## Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica

Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

Guillermo Ruiz-Irastorza<sup>1</sup>, Gerard Espinosa<sup>2</sup>, Miguel A. Frutos<sup>3</sup>, Juan Jiménez-Alonso<sup>4</sup>, Manuel Praga<sup>5</sup>, Lucio Pallarés<sup>6</sup>, Francisco Rivera<sup>7</sup>, Ángel Robles-Marhuenda<sup>8</sup>, Alfons Segarra<sup>9</sup>, Carlos Quereda<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. Barakaldo. Bizkaia

<sup>2</sup> Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma. Mallorca

<sup>7</sup> Sección de Nefrología. Hospital General. Ciudad Real

<sup>8</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298

### INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un 25% de los pacientes. La nefritis lúpica se diagnostica en nuestro medio en mujeres en la tercera década de la vida y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria<sup>1</sup>. Aunque en las últimas décadas se han hecho notables avances en el diagnóstico y tratamiento, hay muchos aspectos que necesitan un acuerdo entre diferentes especialistas.

Con el objetivo de consensuar los temas fundamentales relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de

pacientes con nefritis lúpica, el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) han constituido un equipo de trabajo paritario para la elaboración de un documento de consenso tras una revisión crítica de la literatura.

### MÉTODOS

Ambas Sociedades científicas propusieron cinco representantes, que tuvieron una primera reunión en Barcelona el 17 de junio de 2010. En ella se elaboró un listado de los temas concretos que debían cubrirse, y se encargó cada uno de los cinco bloques en los que se agruparon a una pareja de autores constituida por un miembro de cada Sociedad científica. Tras la revisión de la literatura y la elaboración de un borrador inicial por parte de cada uno de los grupos de trabajo, se procedió a la discusión general de cada una de las partes en dos reuniones plenarias

**Correspondencia:** Guillermo Ruiz Irastorza

Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces.  
UPV/EHU. Barakaldo. Bizkaia.  
r.irastorza@euskaltel.net

Llevadas a cabo en Madrid los días 16 de septiembre de 2010 y 9 de febrero de 2011, en las que se consensaron las recomendaciones finales entre los 10 miembros del grupo. Tras la revisión de contenidos, el manuscrito final fue discutido vía correo electrónico y acordado por todos los autores.

El formato elegido para la elaboración del documento fue el de recomendaciones basadas en la evidencia publicada, evaluada según el sistema GRADE<sup>2-4</sup> (tabla 1). Tras las recomendaciones se aporta, para cada una de ellas, un resumen de la literatura en la que se han basado.

**Tabla 1.** Niveles de calidad y grados de recomendación utilizados en este consenso<sup>a</sup>

**Nivel de calidad de la evidencia:**

A = alto; B = moderado; C = bajo; D = muy bajo

**Grado de recomendación:**

1 = fuerte; 2 = débil ; NG = no graduado

<sup>a</sup> SISTEMA GRADE. Referencias 2-4.

## 1. DIAGNÓSTICO, DEFINICIONES Y CRITERIOS

### 1.1. Clasificación

#### Propuestas

- **La nefritis lúpica se debería clasificar según clases histológicas definidas en 2003 por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) (NG).**
- **El estudio histológico requiere técnicas de microscopio óptico e inmunofluorescencia, y se recomienda la microscopía electrónica (NG).**
- **Se deberían incluir datos cuantificados de actividad y cronicidad y describir lesiones vasculares e intersticiales (NG).**

#### Justificación

La nefritis lúpica se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de los casos. El diagnóstico anatomopatológico es clave para

**Tabla 2.** Clasificación de la nefritis lúpica según *ISN/RPS* (2003)

**Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima:** glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

**Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial:** hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica

**Clase III. Nefritis lúpica focal<sup>a</sup>:** lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

**Clase IV. Nefritis lúpica difusa<sup>b</sup>:** lesiones en ≥50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

**Clase V. Nefritis lúpica membranosa:** engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

**Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada:** con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

<sup>a</sup> Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.

<sup>b</sup> Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. La clasificación vigente es la propuesta de forma conjunta por la ISN y la RPS en 2003<sup>5</sup>. En ella se diferencian seis clases según el estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico (tabla 2).

Esta clasificación ha demostrado poseer una buena reproducibilidad interobservador<sup>6</sup> y hay una buena correlación entre los datos clínicos e histológicos (tabla 3). El principal problema es la diferenciación entre las Clases IV-S y IV-G, es decir, la importancia de las lesiones globales y segmentarias en las ma-

nifestaciones clínicas y especialmente en el pronóstico<sup>7,8</sup>. También hay que resaltar que las lesiones renales en la nefritis lúpica no son estáticas y puede haber transiciones entre las distintas clases, bien de forma espontánea o bien tras el tratamiento. Por otro lado, puede existir un cierto solapamiento entre ellas en cualquier momento de la evolución<sup>9</sup>. De forma complementaria hay que indicar los grados de actividad y cronicidad, cuantificados según los parámetros expuestos en la tabla 4. Finalmente, los pacientes con LES pueden tener otras lesiones renales no recogidas en la clasificación ISN/RPS, que se resumen en la tabla 5.

**Tabla 3.** Correlaciones clínico-patológicas

Nefritis lúpica	Datos clínicos y analíticos
<b>Clase I.</b> Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual
<b>Clase II.</b> Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía
<b>Clase III.</b> Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados Puede evolucionar hacia clase IV
<b>Clase IV.</b> Nefritis lúpica difusa	Es la forma más frecuentemente biopsiada Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial Se asocia con título elevado de anti-ADNn e hipocomplementemia Puede evolucionar hacia insuficiencia renal
<b>Clase V.</b> Nefritis lúpica membranosa	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal con hipertensión y microhematuria En general, escasa actividad inmunológica
<b>Clase VI.</b> Nefritis lúpica con esclerosis	Deterioro progresivo de función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal

**Tabla 4.** Lesiones activas o crónicas

#### Lesiones activas<sup>a</sup>

- **Glomerulares**
  1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares
  2. Cariorrhexis y necrosis fibrinoide
  3. Semilunas celulares
  4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopía óptica)
  5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular
- **Túbulo-intersticiales**
  1. Infiltración células mononucleares

#### Lesiones crónicas<sup>b</sup>

- **Glomerulares**
  1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global)
  2. Semilunas celulares
- **Túbulo-intersticiales**
  1. Fibrosis intersticial
  2. Atrofia tubular

<sup>a</sup> Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.

<sup>b</sup> Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

**Tabla 5.** Otras lesiones renales en el lupus eritematoso sistémico

Tipo	Características clínicas y analíticas
Nefritis túbulo-intestinal	Infiltrado intersticial, lesiones tubulares
	Depósitos en la membrana basal tubular
	Coexisten con lesiones glomerulares
	Se asocian con mala evolución
	Pueden ser la única manifestación renal de LES: disfunción tubular
Enfermedad vascular	Vasculitis: depósitos en la pared vascular, con necrosis fibrinoide. Mal pronóstico
	Microangiopatía trombótica: trombos vasculares asociados a anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico)
	Nefroangiosclerosis: asociadas a hipertensión y otros factores de riesgo vascular
Podocitopatía	Síndrome nefrótico con fusión de podocitos sin depósitos inmunes ni otros datos clásicos de nefritis lúpica
	Evolución similar a la nefropatía por cambios mínimos idiopática

LES: lupus eritematoso sistémico

## 1.2. Indicaciones de biopsia y rebiopsia renal

### Propuestas

- **Los pacientes con LES que presenten proteinuria, hematuria, sedimento activo o insuficiencia renal deberían ser sometidos a biopsia (NG).**
- **La realización de una segunda o de sucesivas biopsias sólo estaría indicada si los hallazgos van a determinar un cambio en el tratamiento o en el pronóstico (NG).**

### Justificación

La biopsia renal es obligada en todos los pacientes con LES y datos de afectación renal como aumento de creatinina, disminución de filtrado glomerular, proteinuria, hematuria y sedimento activo. La presencia de hematuria aislada hay que interpretarla con cautela por la posibilidad de contaminación vaginal, infección urinaria, tumores, antecedentes de tratamiento con ciclofosfamida o bien por hematuria familiar. La biopsia renal aporta información imprescindible para: *a)* identificar la clase según la clasificación ISN/RPS; *b)* ayudar a establecer un

pronóstico, y *c)* planificar el tratamiento<sup>10</sup>. Se debe llevar a cabo de forma preferente, o incluso urgente, según la gravedad del cuadro clínico, con las precauciones habituales<sup>11</sup>. Las indicaciones de una primera biopsia renal en pacientes con LES se indican en la tabla 6. Si los pacientes tienen proteinuria <0,5 g/24 horas y sedimento inactivo la biopsia renal no está indicada, pero se deben vigilar los datos clínicos y analíticos cada seis meses o cada tres en caso de aumento mantenido de anticuerpos anti-ADNn y/o hipocomplementemia. Estos intervalos se pueden acortar según criterios clínicos o analíticos.

Las indicaciones de una segunda biopsia son más debatidas, por dos motivos: las posibles complicaciones y las dudas acerca de su influencia para el manejo de los pacientes<sup>12</sup>. No se recomienda repetir la biopsia renal si el paciente tiene una buena evolución o alcanza un grado de respuesta adecuada<sup>13</sup>. No obstante, existen otras situaciones en las que estaría indicado repetir la biopsia renal<sup>14</sup> (tabla 7).

**Tabla 7.** Indicaciones para repetir la biopsia renal

- Aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, especialmente si la primera biopsia es una clase no proliferativa
- Aumento de creatinina sérica o evolución inexplicada hacia la insuficiencia renal
- Refractoriedad para tratamientos inmunosupresores
- Incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad de lesiones renales, para decidir tratamiento
- Sospecha de nefropatía no relacionada con lupus

**Tabla 6.** Indicaciones de biopsia renal

- Proteinuria confirmada  $\geq 0,5$  g en orina de 24 h o cociente proteínas/creatinina en muestra matutina  $\geq 0,5$  o cociente  $\geq 0,5$  calculado en orina de 24 horas o sedimento activo (microhematuria/leucocituria /cilindruria)
- Deterioro inexplicado de función renal

### 1.3. Variables clínicas y de laboratorio

#### Propuestas

- Los pacientes con nefritis lúpica deberían tener registrados los datos clínicos y analíticos habituales en pacientes crónicos, especificando las variables implicadas en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (NG).
- La evaluación de la afectación renal y de la actividad inmunológica se debería realizar, al menos cada tres meses, mediante la determinación de creatinina, proteinuria, anti-ADNn, C3 y C4 (NG).

- La proteinuria se debería determinar en orina de 24 horas, aunque para el seguimiento se considera válido el cociente proteínas/creatinina en la orina de primera hora de la mañana (NG).

#### Justificación

Aunque los datos histológicos son imprescindibles en la evaluación de la nefritis lúpica, es necesario recoger un mínimo de datos clínicos y analíticos, tanto en la fase inicial como en la de seguimiento. En la tabla 8 se indica un esquema orientativo de los parámetros y la frecuencia de los mismos tras el diagnóstico de nefritis lúpica y en los dos primeros

**Tabla 8.** Variables analíticas propuestas para el seguimiento de pacientes con nefritis lúpica

	Inicial	Meses											
		1 <sup>er</sup>	2 <sup>o</sup>	3 <sup>er</sup>	4 <sup>o</sup>	5 <sup>o</sup>	6 <sup>o</sup>	9 <sup>o</sup>	12 <sup>o</sup>	15 <sup>o</sup>	18 <sup>o</sup>	21 <sup>o</sup>	24 <sup>o</sup>
Hemograma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudio de coagulación básico	X								X				X
Glucosa	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urea	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatinina y filtrado glomerular	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Albúmina	X	X	X	X			X	X	X		X		X
Perfil lipídico	X			X			X	X	X		X		X
Ac anti-ADNn	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Ac anti-Ro (SSA) <sup>1</sup>	X								X				X
Ac anti-La (SSB) <sup>1</sup>	X								X				X
Ac anti-RNP <sup>1</sup>	X								X				X
Factor reumatoide <sup>1</sup>	X								X				X
Inmunoglobulinas	X								X				X
Ac anti-Sm <sup>1</sup>	X								X				X
Ac anti-C <sub>1q</sub> <sup>2</sup>	X								X				X
Complemento (C <sub>3</sub> y C <sub>4</sub> )	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Anticoagulante lúpico, aCL y anti-B2GPI (IgG e IgM) <sup>3</sup>	X								X				X
25 (OH) D <sub>3</sub>	X						X		X				X
PTH	X								X				X
TSH	X												
Proteinuria 24 h o cociente Pr/Cr en orina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sedimento urinario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cultivo de orina <sup>4</sup>	X												
Ecografía abdominal <sup>4</sup>	X												

aCL: anticardiolipina; anti-B2GPI: anti-beta2 glicoproteína 1; Ac: anticuerpos

1: No es preciso determinar de nuevo estos anticuerpos si ya era conocida su positividad o negatividad antes del diagnóstico de nefritis lúpica.

Sí se recomienda su determinación al menos anual en todos los pacientes con LES.

2: No están disponibles en la mayoría de centros.

3: No es necesario repetir los anticuerpos antifosfolípidicos en el momento del diagnóstico si ya eran positivos de forma persistente previamente.

4: Según indicación clínica.

años de seguimiento. Dependiendo de las características de cada paciente y de la fase de la enfermedad, los parámetros y la frecuencia de su recogida deben individualizarse, teniendo en cuenta que el paciente va a requerir un seguimiento de por vida.

Existe un cierto debate acerca de cómo determinar la proteinuria. Aunque el «gold standard» es la cuantificación en orina de 24 horas, la determinación del cociente proteína/creatinina, bien en orina de 24 horas o bien en muestra matutina, puede ser igual de útil en la evaluación inicial y en el seguimiento<sup>15</sup>. En un trabajo reciente se defiende que la determinación del cociente proteína/creatinina en orina de 12 horas recogida en el período nocturno es el mejor método para detectar recidivas renales y para monitorizar respuestas al tratamiento<sup>16</sup>, pero cabe tener en cuenta el problema de la recogida de orina. En nuestra opinión, el cociente proteína/creatinina en orina de primera hora de la mañana es un buen método para evaluar la evolución de la proteinuria, si bien en fases iniciales es conveniente la determinación en orina de 24 horas. No hay datos acerca de la utilidad de la microalbuminuria como marcador de afectación renal en la nefritis lúpica, aunque puede tener valor como marcador de riesgo cardiovascular.

Entre los marcadores serológicos de actividad destacan tres: anti-ADNn, C3 y C4. Además, los anti-C1q son muy específicos de actividad renal, pero no están disponibles para la práctica clínica en la mayoría de los centros. Es muy raro que exista actividad inmunológica si todos ellos son normales<sup>17</sup>. Aunque se ha estudiado el valor diagnóstico y pronóstico de otros biomarcadores, ninguno ha llegado a demostrar suficiente sensibilidad y especificidad para ser incorporados en la práctica clínica<sup>18</sup>. Algunos pacientes pueden tener anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) circulantes, sin significación clínica específica<sup>19</sup>.

#### 1.4. Criterios de respuesta parcial y completa

##### Propuestas

- Las respuestas se deberían evaluar según criterios de respuesta parcial o completa (NG).
- Las respuestas se basan en la evolución de la creatinina, proteinuria y sedimento urinario respecto a los valores basales (NG).

##### Justificación

No hay definiciones estándar de los patrones de respuesta a los tratamientos, aunque todos se basan en datos analíticos elementales<sup>20</sup>. Los criterios más utilizados, que dividen la respuesta en parcial y completa, se detallan en la tabla 9<sup>21</sup>. La inclusión de la hematuria es discutible,

**Tabla 9.** Criterios de respuesta

- **Respuesta parcial:** en pacientes con proteinuria basal  $\geq 3,5$  g/24 h, descenso de proteinuria  $< 3,5$  g/24 h. En pacientes con proteinuria basal  $< 3,5$  g/24 h, reducción de la proteinuria en  $> 50\%$  en comparación con la inicial. En ambas situaciones estabilización ( $\pm 25\%$ ) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales
- **Respuesta completa:** filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (o descenso a valores iniciales o  $\pm 15\%$  del valor basal en aquellos con filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), proteinuria  $\leq 0,5$  g/24 h, sedimento inactivo ( $\leq 5$  hematíes,  $\leq 5$  leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica  $> 3$  g/d

dado que puede verse interferida por la recogida de la muestra de orina y en los pacientes que han recibido ciclofosfamida no indica necesariamente actividad inflamatoria. Sin embargo, los cilindros hemáticos y los hematíes dismórficos son muy específicos de daño glomerular.

#### 1.5. Criterios de recidiva renal

##### Propuesta

- Las recidivas que aparecen en pacientes que han alcanzado una respuesta se deberían evaluar por la aparición de proteinuria, aumento de creatinina, cambios en el sedimento urinario y, en general, presencia de actividad inmunológica (NG).

##### Justificación

Tampoco existe unanimidad respecto a los criterios de recidiva renal, que también se basan en los cambios de creatinina, proteinuria y sedimento urinario respecto a sus valores basales. Las recidivas se suelen acompañar, aunque no necesariamente, de disminución del complemento y aumento del título de anti-ADNn. En los casos de recidivas graves puede haber deterioro de función renal. Los criterios de recidiva renal más aceptados se detallan en la tabla 10.

Cuando exista un fracaso terapéutico (falta de respuesta o recidiva), es importante descartar falta de cumplimiento del tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes que pueden tener problemas de adaptación a las enfermedades crónicas<sup>22</sup>.

Tabla 10. Criterios de recidiva

Recidiva leve	Recidiva moderada	Recidiva grave
<p>↑ hematíes/campo en sedimento de &lt;5 a &gt;15, con ≥2 hematíes dismórficos en campo de gran aumento y/o aparición de ≥1 cilindro hemático, leucocituria (sin infección urinaria), o ambos</p>	<p>Si la creatinina basal es: &lt;2 mg/dl, ↑ de 0,2-1 mg/dl ≥2 mg/dl, ↑ de 0,4-1,5 mg/dl y/o Si el cociente Pr/Cr es: &lt;0,5, ↑ de ≥1 0,5-1, ↑ de ≥ 2, pero con incremento absoluto inferior a 5 &gt;1, ↑ de 2 veces con cociente Pr/Cr &lt;5</p>	<p>Si la creatinina basal es: &lt;2 mg/dl, ↑ de &gt;1 mg/dl ≥2 mg/dl, ↑ de &gt;1,5 mg/dl y/o un cociente Pr/Cr &gt;5</p>

## 2. GENERALIDADES TERAPÉUTICAS

### 2.1. Corticoides

#### Propuestas

- **Se recomienda, dada la morbilidad asociada, el uso de corticosteroides orales en las dosis y tiempo menores posible (1B).**
- **En las formas graves, se recomienda la utilización de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-1.000 mg) al inicio del tratamiento y como terapia adyuvante durante la fase de inducción (1B).**
- **Se recomienda que, con independencia de la dosis de inicio, el descenso de prednisona sea rápido, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento no superior a 5 mg/día, valorando incluso su suspensión según la actividad de la enfermedad (1C).**

#### Justificación

La prednisona oral es el tratamiento de base habitual en la nefritis lúpica. Está claro desde hace años que el tratamiento combinado con inmunosupresores es más eficaz que la monoterapia con corticoides<sup>23</sup>. Sin embargo, no existen estudios comparativos con diferentes dosis de prednisona. De hecho, la fórmula de 1 mg/kg/día sólo se encuentra avalada por la costumbre.

Desde el punto de vista farmacológico, la relación de los efectos, tanto beneficiosos como adversos, con la dosis de prednisona no es en absoluto lineal. Diferentes dosis activan diferentes vías, con importantes diferencias en la potencia y velocidad de la acción antiinflamatoria, así como en los efectos indeseables, la mayoría de los cuales tiene que ver con mecanismos genómicos<sup>24</sup>. A partir de 30 mg/día los efectos genómicos son máximos, con un incremento de la participación de los efectos no genómicos (mayor rapidez y potencia) a partir de dosis por encima de 100 mg/día<sup>25</sup>.

Estudios observacionales y ensayos clínicos, la mayoría con la inclusión de pacientes con artritis reumatoide, muestran

que efectos adversos como osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, infecciones graves, cataratas o enfermedad cardiovascular no aparecen o lo hacen de forma infrecuente con dosis ≤7,5 mg/día, en tanto que se multiplican de forma exponencial a partir de dosis superiores a 10 mg/día<sup>26-28</sup>.

En pacientes con LES, estudios observacionales ponen de manifiesto que la prednisona es una causa importante de daño orgánico irreversible<sup>29-31</sup>, con un incremento del riesgo asociado de fracturas osteoporóticas, necrosis avascular, cataratas, enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares<sup>30</sup>. Por el contrario, los pulsos de metilprednisolona no se han relacionado con ninguna de estas complicaciones. Otros estudios de cohortes han establecido la asociación entre la dosis máxima de prednisona y las trombosis<sup>32</sup>, así como entre la duración del tratamiento esteroideo y la presencia de placas carotídeas<sup>33</sup> o de cardiopatía isquémica<sup>34</sup> en pacientes con lupus.

En cuanto a la eficacia en pacientes con nefritis lúpica, y a falta de comparaciones directas, en los diferentes ensayos clínicos publicados se observan resultados similares al utilizar pautas de inducción de 1 mg/kg/día de prednisona<sup>21,35,36</sup> o de 0,5 mg/kg/día<sup>37,38</sup> e incluso inferiores<sup>39</sup>. Añadir pulsos de metilprednisolona, tanto al inicio del tratamiento<sup>37,38</sup> como durante toda la fase de inducción<sup>38</sup>, puede mejorar el pronóstico a largo plazo, sin mayor incidencia de efectos adversos. En cuanto a las dosis de metilprednisolona que deben utilizarse, datos recientes sugieren que dosis inferiores a 1.000 mg/día son igual de efectivas en brotes graves de lupus con una menor frecuencia de infecciones asociadas<sup>40</sup>.

En definitiva, no existen datos que sustenten de forma indiscutible el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica con dosis elevadas de prednisona, es más, resultados indirectos sugieren que dosis inferiores pueden ser igual de eficaces. Asimismo, la asociación de pulsos de metilprednisolona aumenta la potencia del tratamiento sin incrementar los efectos adversos. Por otro lado, disponemos de evidencias sólidas que apuntan a que los corticoides producen efectos adversos graves, con una importante asociación con el desarrollo de daño irreversible y de enfermedad cardiovascular en pacientes con lupus. Los efectos adversos de la prednisona son dosis-dependientes, y, a largo plazo, claramente relacionados con dosis superiores a 5 mg/día.

## 2.2. Hidroxicloroquina

### Propuestas

- **Recomendamos que los pacientes con LES reciban hidroxicloroquina a largo plazo si no existen contraindicaciones. La presencia de nefropatía lúpica, remisión mantenida o embarazo no debe condicionar la retirada de la hidroxicloroquina (1B).**
- **Recomendamos que la monitorización de los efectos adversos incluya un examen oftalmológico anual, especialmente a partir de una dosis acumulada de hidroxicloroquina de 1.000 g (1C).**

### Justificación

Una reciente revisión sistemática ha puesto de manifiesto que el uso de antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con lupus, con una reducción de la mortalidad a largo plazo superior al 50%<sup>41</sup>. Un estudio de cohortes publicado posteriormente ha confirmado estos datos y además ha mostrado un efecto dependiente del tiempo de tratamiento<sup>42</sup>. Otros efectos destacables del tratamiento antipalúdico son la protección frente al daño orgánico y las trombosis y la prevención de brotes de actividad lúpica<sup>41</sup>.

En el terreno específico de la nefritis lúpica, tres estudios retrospectivos apuntan a la utilidad de los antipalúdicos como tratamiento adyuvante. En una cohorte de 29 pacientes con nefritis membranosa tratados con micofenolato mofetilo, el porcentaje de remisión fue superior en los que recibieron hidroxicloroquina (64% frente al 22%;  $p = 0,036$ )<sup>43</sup>. Un segundo estudio de casos y controles analizó los factores asociados con la remisión prolongada<sup>44</sup> y encontró que un 94% de los pacientes en remisión prolongada recibieron hidroxicloroquina frente al 53% de los controles ( $p = 0,01$ ). Por último, un análisis retrospectivo de 206 pacientes con nefropatía lúpica ha mostrado que el tratamiento previo con hidroxicloroquina se asocia con un descenso de la progresión a insuficiencia renal en estadio 5, trombosis, enfermedad cardiovascular, infecciones y muerte<sup>45</sup>. De forma más reciente, un estudio en el seno de la cohorte prospectiva LUMINA ha puesto de manifiesto que los pacientes con nefritis lúpica en quienes se asoció hidroxicloroquina al tratamiento sufrieron un menor desarrollo de daño renal (*hazard ratio* 0,29; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,13-0,68)<sup>46</sup>.

Dado su mejor perfil de seguridad, se recomienda la hidroxicloroquina sobre la cloroquina<sup>41</sup>. Aunque la frecuencia de maculopatía es baja, aumenta a partir de dosis acumuladas de 1.000 g, por lo que se recomienda una revisión oftalmológica previa al uso del fármaco y posterior vigilancia activa con periodicidad anual<sup>41,47</sup>.

## 2.3. Antiproteínúricos

### Propuestas

- **Recomendamos que los pacientes con nefritis lúpica, proteinuria y/o hipertensión arterial reciban fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (1B).**
- **Se recomienda la pérdida de peso en pacientes obesos por su efecto beneficioso sobre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal (1C).**

### Justificación

El incremento mantenido en la eliminación de proteínas en orina se considera un factor de riesgo adicional para la progresión de la enfermedad renal<sup>48</sup>. Ya que los estudios en nefritis lúpica son limitados, se pueden considerar extrapolables los efectos beneficiosos del bloqueo del SRAA en enfermedades glomerulares crónicas y en glomerulonefritis diabética<sup>49,50</sup>. Entre ellos se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) o los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ARA). La acción antiproteínúrica de estos fármacos es independiente del descenso de la presión arterial<sup>51</sup>. En determinados pacientes sin deterioro del filtrado glomerular se pueden conseguir reducciones adicionales de proteinuria con tratamientos que combinen IECA/ARAI, prestando estrecha atención a la presencia de efectos adversos sobre el filtrado glomerular y la posible hiperpotasemia. No se dispone de información acerca de posible beneficio adicional sobre la proteinuria del aliskiren solo o asociado con ARAII.

Recientemente, el estudio prospectivo multiétnico LUMINA ha concluido que el tratamiento de pacientes lúpicos con IECA retrasa el desarrollo de nefritis evaluada mediante biopsia renal<sup>52</sup>. La probabilidad de mantenerse libres de afectación renal a 10 años fue del 88,1% para quienes recibieron IECA frente al 75,4% de los que no los recibieron ( $p = 0,0099$ ). El grupo tratado con IECA presentó, además, un menor porcentaje de proteinuria y/o de nefritis lúpica, valorada mediante biopsia renal, que el grupo no tratado (7,1% frente al 22,9%;  $p = 0,016$ ). Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo de la administración de IECA/ARA para aclarar las dudas sobre su perfil de eficacia y seguridad en pacientes con diferentes tipos y estadios de nefritis lúpica.

La obesidad se contempla como un factor de riesgo en la progresión de las nefropatías crónicas. Cinco estudios controlados muestran que pérdidas de peso logradas por diferentes intervenciones se asocian con descensos de proteinuria medias de hasta 1,7 g. Los análisis de metarregresión muestran, que con independencia de los cambios en la presión arterial, cada kg de pérdida de peso en obesos con pro-



teinuria permite estimar un descenso medio de la proteinuria en 110 mg<sup>53</sup>.

## 2.4. Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial

### Propuestas

- **Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular e introducir medidas no farmacológicas y farmacológicas que disminuyan la propensión a presentar arteriosclerosis acelerada (1B).**
- **Se recomienda el control preciso de la presión arterial, ya que disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares y mejora la supervivencia renal (1B).**

### Justificación

Está bien establecido que los pacientes con LES presentan una incidencia de arteriosclerosis más elevada que la población general<sup>54,55</sup>, así como un mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio<sup>54</sup>. Esto se debe probablemente a la suma de diversas causas, algunas comunes a la población general (edad, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo) y otras relacionadas con factores genéticos, estado inflamatorio crónico y tratamientos recibidos. En pacientes con nefritis lúpica, más del 40% de las muertes, tanto a corto como a largo plazo, se deben a causas cardiovasculares<sup>56</sup>.

En esas circunstancias, el riesgo de presentar arteriosclerosis y cardiopatía isquémica va a influir tanto en la cantidad como en la calidad de vida, por lo que resulta imprescindible realizar una evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes lúpicos, de cara a modificar la dieta, eliminar hábitos nocivos (tabaquismo, sedentarismo, elevada ingesta de sal) e iniciar intervenciones farmacológicas. La alteración del perfil lipídico, con frecuencia presente en pacientes lúpicos con placas de ateroma en las carótidas, se asocia de forma estrecha con la dosis acumulada de corticosteroides<sup>57</sup>. El estudio LASER mostró que los pacientes con LES e historia de cardiopatía isquémica eran de mayor edad, con mayor frecuencia hombres y habían recibido terapia con corticosteroides o azatioprina en dosis mayores que los que no tenían antecedentes de enfermedad coronaria<sup>58</sup>. La hipercolesterolemia debe ser tratada de forma enérgica con independencia de la corrección de las posibles causas.

Optimizar el control de la presión arterial enlentece o frena la progresión de la enfermedad renal crónica y, además, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>59</sup>. El daño túbulo-intersticial crónico está presente en pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria. El control de la proteinuria con losartán, diuréticos y dieta sin sal se asocia con una menor excreción de marcadores de daño tubular y con mejoría del filtrado glomerular y de la proteinuria<sup>60</sup>. Los fármacos del

grupo bloqueantes del SRAA serían, por tanto, la primera opción por sus efectos antiproteinúricos, renoprotectores y antihipertensivos. Sin embargo, algunos pacientes podrán requerir combinaciones de varios fármacos entre los que se encuentran diuréticos y calcioantagonistas.

Las cifras de presión arterial que se deberían alcanzar en pacientes con nefritis lúpica podrían ser similares a las que actualmente están recomendadas para otros grupos de alto riesgo cardiovascular, como pacientes con nefropatía diabética, y es deseable no sobrepasar los 130/80 mmHg. Para asegurar estos objetivos puede ser de utilidad la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

El tabaquismo se ha constatado como un factor de riesgo adicional que predice la aparición del primer evento cardiovascular en pacientes con LES<sup>61</sup>, sobre todo en pacientes de raza negra<sup>62</sup>.

## 2.5. Gastroprotección

### Propuesta

- **Se recomienda utilizar gastroprotección en aquellos pacientes con enfermedad ulcerosa o hemorragia gastrointestinal previa y en los tratados de forma concomitante con corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (1B).**

### Justificación

Los glucocorticoides en monoterapia incrementan en muy pequeña medida el riesgo de complicaciones digestivas (sangrado o perforación)<sup>63</sup>. Un caso diferente es el uso concomitante de prednisona y antiinflamatorios no esteroideos, que se asocia con un riesgo 12 veces superior de toxicidad gastrointestinal<sup>63</sup>. Por otro lado, la supresión crónica de la acidez gástrica no está libre de efectos adversos, ya que puede interferir en la absorción de hierro, calcio y vitamina B<sub>12</sub>, así como incrementar la colonización del tracto digestivo alto por enterobacterias y *Clostridium*<sup>64,65</sup>. Por tanto, su utilización no debe ser indiscriminada.

## 2.6. Protección ósea

### Propuestas

- **Se recomienda que los pacientes en tratamiento con corticosteroides reciban suplementos orales de calcio y vitamina D, siempre que no exista contraindicación (1A).**
- **Se recomienda la administración de bifosfonatos como prevención de osteoporosis y fracturas en ma-**

yores de 50 años, o de menor edad si presentan una historia de fracturas (1A).

- Se recomienda la determinación regular de los niveles circulantes de 25 (OH) D<sub>3</sub> y su corrección en caso de déficit (1C).
- Se recomienda la prevención del hiperparatiroidismo secundario en pacientes lúpicos con insuficiencia renal (1C).

### Justificación

La presencia de osteopenia y osteoporosis representa un problema serio para los pacientes con LES de ambos sexos. Los análisis de los factores de riesgo son complejos, puesto que los estudios incluyen pacientes de períodos muy diferentes con pautas de tratamiento variadas. En concreto, es difícil determinar el papel exacto de los corticosteroides en la pérdida de masa ósea de adultos con lupus, ya que la edad, el peso y la menopausia son factores de riesgo adicionales<sup>66,67</sup>.

En esta línea, una reciente revisión sistemática del American College of Rheumatology recomienda, con máximo nivel de evidencia, la administración de suplementos de calcio oral (1.000-1.500 mg/día) y preparados de vitamina D a pacientes que van a recibir tratamiento con corticosteroides durante más de tres meses<sup>68</sup>. Es más, los niveles de 25 (OH) D<sub>3</sub> deben determinarse de forma regular en pacientes con lupus, ya que el déficit de esta vitamina es muy frecuente, debido a diversos factores entre los que destaca la fotoprotección<sup>69</sup>. Aunque

se discuten las repercusiones fisiológicas y clínicas de este déficit en pacientes con LES, algunos autores han sugerido una relación inversa entre concentraciones de 25 (OH) D<sub>3</sub> y la actividad de la enfermedad lúpica, así como con un incremento del riesgo cardiovascular<sup>70</sup>.

En pacientes posmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años que vayan a recibir corticoides durante más de tres meses se recomienda la administración de bifosfonatos (tabla 11). En mujeres premenopáusicas y en hombres menores de 50 años las recomendaciones son menos contundentes, ya que los riesgos de fracturas no están bien definidos. Además, los riesgos de los bifosfonatos a largo plazo y los efectos adversos sobre posibles gestaciones exigen cautela. En este grupo se recomienda el uso de compuestos de menor vida media, como alendronato, en aquellos pacientes que reciban dosis de prednisona iguales o superiores a 7,5 mg/día<sup>68</sup>.

Asimismo, se recomiendan otras actuaciones como el cese del tabaquismo, la limitación de la ingesta diaria de alcohol y la realización de medidas seriadas de la densidad mineral ósea. No obstante, en pacientes con filtrado glomerular menor de 50 ml/min se deben cuantificar de forma regular los niveles de hormona paratiroidea (PTH), ya que el hiperparatiroidismo secundario puede estar presente. En esta línea, el control de fósforo sérico mediante dieta adecuada, quelantes orales del fósforo y fármacos que supriman la secreción de PTH, como calcitriol o paricalcitol, pueden ser utilizados con controles analíticos periódicos que prevengan tanto la aparición de hipercalcemia como de excesiva supresión paratiroidea<sup>71</sup>.

**Tabla 11.** Posibles opciones terapéuticas: prevención/tratamiento de la osteopenia/osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes adultos

Elemento	Producto	Cuándo	Dosis	Comentarios	Posibles EA
Calcio	Carbonato de calcio	Dosis P >7,5 mg/día	1.250 mg	Dividir a lo largo del día coincidiendo con comidas	Hipercalcemia Litiasis estreñimiento
	Citrato cálcico	Dosis P >7,5 mg/día	1.500 mg	Puede tomarse en ayunas	
Vitamina D	Vitamina D <sub>2</sub>	Si niveles de 25 (OH) D <sub>3</sub> <20 ng/ml	50.000 U semana durante 8 semanas	Asociar a suplementos de calcio	Hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis renal, HTA
	Vitamina D <sub>2</sub>	Si niveles de 25 (OH) D <sub>3</sub> entre 20-25 ng/ml	50.000 U cada 1-2 meses	Asociar a suplementos de calcio	
	Calcifediol	Si niveles de 25 (OH) D <sub>3</sub> <20 ng/ml	0,266 mg oral cada 7 a 30 días	Más segura que la vitamina D2	
	Calcitriol	Ante IRC	0,25 µg cada 24-48 h	Controlar producto Ca x P	
Bifosfonatos	Alendronato	Osteopenia	70 mg semana	Gestación no contraindicada	Síntomas GI Osteonecrosis de mandíbula Nefrototoxicidad si ClCr < 35 ml/min
	Risedronato	Osteopenia/Osteoporosis	5 mg/día o 150 mg una vez al mes	Gestación y lactancia contraindicadas	
	Zoledrónico	Osteoporosis posmenopáusica Fracturas	4 o 5 mg i.v. anual	Osteoporosis, fracturas	
Calcitonina	Calcitonina	Fracturas posmenopáusicas	200 U/día /nasal o 100 U s.c.	Posiblemente efectiva en fracturas vertebrales No útil en otras fracturas	Dolor en el punto de inyección Rinorrea
Hormona paratiroidea humana	Teriparatide	Osteoporosis Enfermedad ósea adinámica	20 mg s.c. día	Efectiva en fracturas vertebrales	Cefalea, mareos

P: prednisona; GI: gastrointestinal; IRC: insuficiencia renal crónica; ClCr: aclaramiento de creatinina; EA: efectos adversos.

## 2.7. Protección ovárica y anticoncepción hormonal

### Propuestas

- Se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 g de ciclofosfamida, para minimizar el riesgo de toxicidad ovárica (1C).
- Se recomienda la utilización de análogos de GnRH para preservar la función ovárica de mujeres mayores de 35 años si la dosis de ciclofosfamida prevista supera los 10 g (1C).
- Se desaconseja el empleo de anticoncepción con contenido estrogénico en mujeres con nefropatía lúpica activa o con anticuerpos antifosfolípido (1C).

### Justificación

Una reciente revisión<sup>72</sup> establece un riesgo del 50% de amenorrea permanente en mujeres mayores de 32 años que recibieron una dosis acumulada superior a 8 g/m<sup>2</sup>. Sin embargo, otros autores han publicado cifras inferiores al 15%<sup>37,73</sup>. En cualquier caso, la toxicidad ovárica producida por ciclofosfamida está claramente determinada por la dosis acumulada y por la edad de la paciente. Las mujeres que reciben dosis acumuladas superiores a 10 gramos de ciclofosfamida, particularmente si son mayores de 30-35 años, deben considerarse de alto riesgo para sufrir una menopausia precoz<sup>72</sup>.

Los análogos de GnRH (leuprolide), administrados por vía intramuscular de forma mensual, son eficaces para disminuir la incidencia de amenorrea. Un reciente metanálisis que incluía estudios, en su mayoría observacionales, en mujeres con lupus y diferentes tipos de cáncer tratadas con ciclofosfamida, concluyó que la probabilidad de mantener la fertilidad era un 68% mayor (riesgo relativo 1,68; IC 95%, 1,34-2,1) con el uso de leuprolide<sup>74</sup>. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa en ninguno de los tres estudios analizados que incluían a mujeres con LES. La dosis total de ciclofosfamida administrada no se especifica en la mayoría de los estudios. Aunque se ha sugerido que el uso de leuprolide puede incrementar el riesgo de trombosis o empeorar la actividad lúpica, los efectos adversos observados han sido leves y escasos<sup>75</sup>.

La seguridad de los anticonceptivos orales con contenido estrogénico en mujeres con LES se ha investigado en dos ensayos clínicos recientes<sup>76,77</sup>. En ambos estudios no se observó un incremento de la actividad lúpica en pacientes en tratamiento anticonceptivo, sin embargo, se excluyeron de forma expresa mujeres con actividad grave. Por tanto, no se puede asegurar que los anticonceptivos estrogénicos no empeoren casos de nefritis lúpica activa.

Por otro lado, los escasos episodios trombóticos registrados se produjeron en pacientes con anticuerpos antifosfolípido, incluso a niveles bajos<sup>76,77</sup>. Un estudio poblacional reciente ha mostrado la multiplicación del riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres menores de 50 años con anticoagulan-

te lúpico que reciben tratamiento estrogénico<sup>78</sup>. En consecuencia, la presencia de anticuerpos antifosfolípido se debe considerar una contraindicación para la administración de anticonceptivos que contengan estrógenos.

## 2.8. Vacunaciones y profilaxis infecciosa

### Propuestas

- Se recomienda completar los calendarios de vacunación acordes con la edad y evitar las vacunas con virus vivos o atenuados en momentos de inmunosupresión (1B).
- Se recomienda adelantar la vacunación de pacientes que vayan a recibir agentes biológicos deplecionantes de linfocitos B antes de su uso (1B).

### Justificación

Se deben extremar las precauciones para evitar en lo posible la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas, que pueden presentarse con más frecuencia en un contexto de enfermedad activa e inmunosupresión enérgica, sobre todo en fases de tratamiento de inducción. El hábito de recoger en la historia inicial las vacunas recibidas a lo largo de la vida es recomendable, a fin de programar un calendario vacunal tentativo<sup>79</sup>. Las infecciones pueden verse favorecidas por el estado de inmunosupresión farmacológica o por el déficit inmune asociado con la enfermedad lúpica. Entre ellos se consideran los déficits congénitos o adquiridos de inmunoglobulinas y complemento y la disminución de la función esplénica, con un mayor riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados y *Salmonella*.

La eficacia de los programas de vacunación en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, vasculitis, lupus) ha mostrado tasas de respuesta comparables, o ligeramente reducidas, a las obtenidas en controles sanos. Sin embargo, el tratamiento con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y, en mucha mayor medida, con rituximab, se han asociado con respuestas inmunológicas inadecuadas a vacunas frente al virus de la gripe y el neumococo. En cambio, la respuesta a la vacunación antitetánica, en idénticas circunstancias, no se ha visto alterada. Por tanto, se recomienda programar las vacunaciones con al menos cuatro semanas de antelación al tratamiento con rituximab o esperar seis meses para vacunar tras su administración<sup>79</sup>.

Los estudios específicos de vacunación en pacientes lúpicos son limitados<sup>80</sup>. Se ha sugerido que determinadas vacunas han actuado como factores desencadenantes de brotes de actividad lúpica, aunque esta sospecha se basa en series de casos con bajo nivel de evidencia. La tabla 12 resume las recomendaciones de vacunación en pacientes con nefritis lúpica<sup>79</sup>.

**Tabla 12.** Recomendaciones de vacunas en pacientes con lupus eritematoso sistémico

	Niños	Adultos	Viajes	Tipo de vacuna	Notas
Gripe	Sí	Sí	-	In	s.c.
Hepatitis A y B	Sí	Sí	Sí	In	Ocasionalmente brotes lúpicos. En la actualidad se considera segura
Tos ferina, difteria	Sí	-	-		No estudiada en LES
Tétanos	Sí	Sí	Sí		Segura y eficaz
Polio	Sí	Sí	-	At/In	Elegir la inactivada
<i>Haemophylus</i>	Sí	-	-	Cj	Recomendada
<i>S. pneumoniae</i>	Sí	Sí	-		Recomendada
<i>N. meningitis</i>	Sí	Sí	-		No estudiada en LES
Rabia	Sí	Sí	-		No estudiada en LES
Varicela, rubéola, paperas	No	No	-	At	NR sí recibe inmunosupresión
BCG	No	No	-	At	Complicaciones infrecuentes
Cólera	-	-	No	At	NR
Fiebre amarilla	-	-	No	At	No recomendada
Encefalitis japonesa	-	-	Sí	In	No estudiada en LES
<i>Salmonella typhi</i>	-	-	No/Sí	At/In	No estudiada en LES

In: virus inactivo; At: virus vivo atenuado; Cj: conjugada; s.c.: vía subcutánea; NR: no recomendada. Adaptado de O'Neill, 2006 y *Guidelines for vaccination* 2010.

Antes de iniciar una terapia supresora se debería valorar la presencia de una infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. Hasta la fecha, no existen datos para recomendar profilaxis frente a citomegalovirus o virus del grupo herpes con fármacos como ganciclovir o aciclovir, si bien el riesgo infeccioso por estos virus debería tenerse presente. Respecto a la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol durante el tratamiento con ciclofosfamida y pese a no existir evidencia precisa, algunos autores sugieren su utilización en pacientes con enfermedades autoinmunes al extrapolar los beneficios logrados en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en los sometidos a trasplante renal (TR), teniendo en cuenta que la prevalencia de colonización supera el 10% y puede exacerbarse en situaciones de inmunosupresión farmacológica<sup>81</sup>. En cualquier caso, se debe individualizar el riesgo de cada paciente (carga de inmunosupresión, linfopenia, etc.).

### 3. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

#### 3.1. ¿Qué es tratamiento de inducción y de mantenimiento?

El tratamiento de las clases histológicas más graves de nefritis lúpica (clases III y IV) y de la clase V se divide en dos fases<sup>82</sup>. La primera, o de inducción de la respuesta, tiene como objetivo la remisión precoz del brote renal y evitar la evolución a la cronicidad. Ello se consigue con un tratamiento inmunosupresor intensivo. Su duración puede variar pero, en

general, será de tres a seis meses, o incluso más, si el paciente presenta todavía signos de actividad de la enfermedad en el riñón. La segunda, o de mantenimiento de la respuesta, tiene como objetivo evitar el desarrollo de brotes renales durante la evolución y mantener la mejoría conseguida en la fase de inducción. En general, se lleva a cabo con un nivel de inmunosupresión menos intenso. Su duración, y por ende, la del tratamiento de la nefritis lúpica, no está definida, pero en general se mantiene el tratamiento al menos hasta dos años después de establecida la remisión. Además, es importante que todo ello se consiga con los mínimos efectos secundarios.

El número y el tipo de fármacos inmunosupresores empleados, su dosis y su duración se deben decidir en función de las manifestaciones clínicas del paciente, del estado funcional renal, de las características histológicas observadas en la biopsia renal y de la evolución hacia una respuesta completa o parcial.

#### 3.2. Tratamiento categorizado según la clase histológica de la biopsia renal

##### 3.2.1. Clase I

##### Propuestas

- **Dado que el diagnóstico de nefritis lúpica clase I es únicamente histológico y no se acompaña de alteraciones clínicas ni analíticas, no se debería administrar tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de estos pacientes debería ser guiado por sus manifestaciones extrarrenales (NG).**

- **La aparición de proteinuria significativa, síndrome nefrótico o hematuria macroscópica en pacientes diagnosticados de nefritis lúpica clase I obligaría a descartar con una nueva biopsia renal procesos glomerulares asociados o evolución histológica a otras clases de nefritis lúpica (NG).**

### Justificación

La nefritis lúpica clase I es un hallazgo exclusivamente anatomopatológico, ya que los pacientes están asintomáticos desde el punto de vista clínico y analítico y, por tanto, no presentan ninguna indicación para la realización de una biopsia renal.

Existen muy pocos estudios en los que se haya valorado la prevalencia de las clases histológicas I y II en pacientes con LES<sup>83</sup>. Estos estudios están basados en la realización de biopsias renales en pacientes sin ningún tipo de manifestación de afectación renal. Hasta el momento, y a pesar de que algunos autores consideran la clase I como el estadio inicial de la nefritis lúpica, no existe ninguna evidencia a favor de la práctica de una biopsia renal en el momento del diagnóstico de LES en pacientes sin signos de afectación renal, ni de la necesidad de tratamiento de estos pacientes en presencia de una nefritis lúpica clase I<sup>84</sup>.

### 3.2.2. Clase II

#### Propuestas

- **El tratamiento inmunosupresor no estaría indicado, de entrada, en pacientes con nefritis lúpica clase II. El tratamiento en estos pacientes debería ser guiado por las manifestaciones extrarrenales (NG).**
- **En presencia de proteinuria significativa (>1-2 g/día a pesar de tratamiento renoprotector) y/o deterioro de función renal no atribuible a factores funcionales, sugerimos que los pacientes reciban tratamiento esteroideo (hasta 0,5 mg/kg/día) acompañado o no de inmunosupresores (azatioprina, micofenolato) como ahorradores de corticoides, de seis a 12 meses de duración (2D).**

### Justificación

No existen datos con un nivel alto de evidencia científica acerca del tratamiento más adecuado de la nefritis lúpica clase II. En una revisión sistemática de casos publicados de nefritis mesangial, en la que algunos presentaban características histológicas de mesangial proliferativa, se propone el tratamiento con glucocorticoides en aquellos pacientes que presenten proteinuria significativa (la mayoría en rango nefrótico), sedimento activo, hipertensión arterial o deterioro de

la función renal<sup>85</sup>. La dosis de los glucocorticoides no se especifica, aunque fue elevada en todos los casos publicados. En los pacientes con recidivas se propone el uso de azatioprina en primer lugar, aunque algunos pacientes fueron tratados con otros inmunosupresores.

### 3.2.3. Clases III (A y A/C) y IV (A y A/C)

#### 3.2.3.1. Tratamiento de inducción de respuesta

#### Propuestas

- **En pacientes con nefritis lúpica clase III y IV, recomendamos tratamiento con glucocorticoides (1A) acompañados de una de las siguientes opciones terapéuticas:**
  - **Ciclofosfamida (1B).**
  - **Micofenolato mofetilo (1B) o micofenolato sódico con cubierta entérica (2C).**
- **Recomendamos que los glucocorticoides se inicien con una dosis de prednisona de hasta 1 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día, si bien se puede optar por dosis inferiores de hasta 0,5 mg/kg/día con uso concomitante de pulsos de metilprednisolona (1B).**
- **Sugerimos el uso de pulsos intravenosos (i.v.) de metilprednisolona (250-1.000 mg/día durante 3 días consecutivos) ante la presencia en la biopsia de proliferación extracapilar o en pacientes con deterioro agudo de la función renal (2C).**
- **Para disminuir la dosis acumulada y evitar su conocida toxicidad, recomendamos administrar la ciclofosfamida en forma de pulsos i.v., mediante uno de los siguientes esquemas de administración:**
  - **Pulsos i.v. mensuales, de 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, durante seis meses consecutivos (1B).**
  - **Pulsos i.v. quincenales, con una dosis fija de 500 mg, durante tres meses (6 pulsos en total) (1B). Si se usa esta pauta debe ir precedida de la administración de pulsos de metilprednisolona (750 mg/día durante 3 días) seguida de prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día.**
- **Recomendamos que, si se opta por el micofenolato como tratamiento de inducción, se inicie con dosis de 1 g/día por vía oral (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato mofetilo o 720 mg (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato sódico con cubierta entérica. Estas dosis se irán incrementando progresivamente, en dos semanas, para alcanzar la dosis de 2-2,5 g/día (micofenolato mofetilo) (1B) o 1.440-1.800 mg (micofenolato sódico) (2C), repartidos en dos-tres tomas diarias.**

- **Sugerimos que en los casos con deterioro grave de función renal (creatinina sérica >3 mg/dl) o que muestren lesiones de necrosis fibrinoide o semilunas en la biopsia, se utilice una pauta terapéutica que incluya la ciclofosfamida i.v. (2C).**
- **La raza del paciente, sus condiciones socioeconómicas y la probabilidad de que cumpla el tratamiento prescrito son factores que deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir entre una pauta terapéutica que incluya ciclofosfamida i.v. o micofenolato (NG).**

### Justificación

Las clases histológicas III y IV son las más graves y por ello requerirán de un tratamiento intensivo basado en la asociación de corticoides e inmunosupresores<sup>86</sup>. Respecto a los glucocorticoides, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento incluyen pautas que se inician con dosis elevadas, de hasta 1 mg/kg/día, o en forma de pulsos i.v. en las formas más graves<sup>87</sup>. Como se ha comentado con anterioridad, esta dosis está basada en la costumbre, dado que no existen apenas trabajos en los que se hayan comparado pautas con diferentes dosis de prednisona.

En este sentido, existen evidencias indirectas de que dosis iniciales de corticoides más bajas pueden ser suficientes para conseguir la remisión del brote renal. En los estudios del Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) en los que se han comparado dos pautas de ciclofosfamida, la dosis inicial de glucocorticoides fue de tres pulsos de 750 mg de metilprednisolona seguida de 0,5 mg/kg/día de prednisona durante cuatro semanas, en pauta posterior descendente<sup>37,88</sup>. En otro estudio auspiciado desde el National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos se compararon una pauta de pulsos de metilprednisolona mensuales, una pauta de pulsos de ciclofosfamida mensuales y la pauta combinada<sup>38</sup>. Todos los pacientes recibieron, además, tratamiento con prednisona a dosis inicial de 0,5 mg/kg/día durante cuatro semanas, con descenso posterior. Como se ha descrito en el apartado anterior, en un pequeño ensayo clínico aleatorizado de 29 pacientes con nefritis lúpica proliferativa en que se compararon una pauta de ciclofosfamida oral continua y otra de ciclofosfamida en forma de pulsos combinados con metilprednisolona<sup>39</sup>, el segundo grupo fue tratado con dosis de prednisona de 0,3 mg/kg/día, frente a 0,85 mg/kg/día en el primer grupo, sin que se observaran diferencias significativas entre ambos grupos en la respuesta clínica. Finalmente, un estudio llevado a cabo en 81 pacientes con nefritis lúpica clases III y IV analizó la eficacia del micofenolato sódico en combinación con dos pautas diferentes de glucocorticoides<sup>89</sup>. Todos los pacientes recibieron un pulso diario de metilprednisolona (500 mg) durante tres días y después fueron aleatorizados para recibir una dosis inicial de prednisona de 1 mg/kg/día o de 0,5 mg/kg/día, ambas en pauta des-

centente similar. La dosis menor de glucocorticoides consiguió los mismos resultados en términos de remisión completa (19% frente al 18%), aunque no en remisión parcial (48% frente al 33%), con mejores porcentajes en cuanto a aparición de efectos adversos (10,3% frente al 16,7%).

De acuerdo con estos estudios, es posible que no se requieran dosis iniciales de prednisona de 1 mg/kg/día y que dosis menores, junto con pulsos de metilprednisolona, puedan ser suficientes para conseguir la remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, con menor toxicidad asociada. Sin embargo, esta pauta debería ser confirmada en futuros estudios aleatorizados.

Respecto a los inmunosupresores, tanto la ciclofosfamida como el micofenolato mofetilo cuentan con evidencia científica suficiente como para ser considerados de primera línea en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa. Hasta la fecha existen al menos cuatro revisiones sistemáticas y seis metanálisis que han analizado los estudios aleatorizados y observacionales en los que se han comparado la ciclofosfamida (oral o en pulsos) con el micofenolato mofetilo<sup>90-95</sup>. En general, el micofenolato mofetilo presenta un mejor perfil de efectos secundarios con una menor incidencia de leucopenia y de amenorrea. En los primeros estudios, el micofenolato mofetilo también demostró ser más eficaz en la inducción de la remisión<sup>90-92</sup> y en algunas variables compuestas como muerte o insuficiencia renal crónica terminal<sup>92</sup>. Sin embargo, tras la publicación del estudio ALMS, el mayor hasta la fecha con 370 pacientes incluidos<sup>21</sup>, la conclusión de los metanálisis más recientes es que el micofenolato mofetilo es similar en términos de eficacia a la ciclofosfamida<sup>93-95</sup>. En cuanto al micofenolato sódico con recubrimiento entérico, existen pocos estudios en los que se haya valorado su eficacia en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, aunque los resultados son positivos y comparables a los de micofenolato mofetilo<sup>89,96,97</sup>.

Respecto a las dos pautas de administración de los pulsos de ciclofosfamida, los estudios del ELNT han demostrado que la pauta de dosis baja (500 mg por pulso quincenal durante 3 meses) es similar en términos de eficacia a la pauta de dosis alta (750 mg/m<sup>2</sup> mensual durante 6 meses), tanto a los cinco como a los 10 años<sup>37,88</sup>. Una posible limitación de estos estudios es que los pacientes incluidos fueron caucásicos y que, en general, pocos presentaron una afectación renal grave, por lo que la extrapolación de los resultados a otro tipo de pacientes, como los de raza negra o latinoamericanos, o aquellos con formas graves iniciales de nefritis lúpica puede ser discutible.

Finalmente, la elección de uno u otro inmunosupresor puede hacerse en función de otras variables como la raza, el nivel socioeconómico o la probabilidad de que cumpla el tratamiento prescrito. En cuanto a la raza y al origen étni-

co de los pacientes, cabe tener en cuenta que un subanálisis del estudio ALMS<sup>21</sup> demostró que los pacientes de raza negra y los mestizos respondieron peor a la ciclofosfamida que al micofenolato mofetilo. De igual modo, los pacientes latinoamericanos presentaron una mejor respuesta al micofenolato mofetilo<sup>98</sup>. Por otra parte, el coste del tratamiento con micofenolato mofetilo puede ser mayor que con ciclofosfamida, aunque existen diferentes estudios al respecto con resultados contradictorios<sup>99,100</sup>. En pacientes en los que se sospeche un bajo nivel de cumplimiento de los tratamientos orales prescritos, los pulsos de ciclofosfamida i.v. permiten asegurar que el paciente recibe una inmunosupresión adecuada.

### 3.2.3.2. Tratamiento de mantenimiento de respuesta

#### Propuestas

- **Sugerimos que los pacientes con nefritis lúpica clase III o IV reciban, una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado la respuesta al menos parcial, tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides y micofenolato mofetilo como primera opción frente a azatioprina (2A), o con micofenolato sódico con cubierta entérica (2D).**
- **Recomendamos que la dosis de mantenimiento de micofenolato mofetilo oscile en torno a 1,5-2 g/día (micofenolato mofetilo) (1B) o 1.080-1.440 mg/día (micofenolato sódico) (2C), repartidos en dos dosis.**
- **Sugerimos que la duración del tratamiento con micofenolato sea de, al menos, dos años una vez alcanzada la remisión (2C). La dosis de micofenolato debe ser progresivamente disminuida antes de su suspensión definitiva (2C).**
- **Recomendamos que la dosis inicial de mantenimiento de azatioprina oscile entre 1,5 y 2 mg/kg/día (1B). La duración del tratamiento, así como la reducción paulatina de la dosis, seguiría la misma pauta que en el caso del micofenolato (2C).**
- **Sugerimos que al inicio del tratamiento de mantenimiento, si ha habido respuesta, la dosis de prednisona se sitúe como máximo en 10 mg/día. A partir de este momento, la pauta de descenso debe ser más progresiva e intentar siempre conseguir la más baja posible ( $\leq 5$  mg/día) (2B).**
- **Sugerimos que el tratamiento con esteroides, a la menor dosis posible, se continúe mientras se mantenga el tratamiento con micofenolato o azatioprina (2C).**

- **Sugerimos que tras la suspensión del micofenolato o de la azatioprina se mantenga la prednisona durante un período variable en función de las características del paciente. En caso de ausencia de actividad clínica/analítica y en pacientes que no hayan presentado recaídas previas, sugerimos reducir lenta y gradualmente la dosis hasta su suspensión (2D).**

#### Justificación

En 2004, Contreras, et al.<sup>101</sup> mostraron en un ensayo clínico aleatorizado que tanto micofenolato mofetilo como azatioprina eran más eficaces y seguras que los pulsos de ciclofosfamida en la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa, sin diferencias significativas entre ambos. Tampoco hubo diferencias en otros dos estudios previos en términos de eficacia y de seguridad entre estos dos fármacos, si bien el número de pacientes incluidos fue reducido<sup>36,102</sup>. De hecho, dos metanálisis publicados entre 2007 y 2010 han concluido que no existen diferencias en cuanto a eficacia o aparición de efectos adversos entre micofenolato mofetilo y azatioprina en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa<sup>91,95</sup>.

Con posterioridad a estos metanálisis, se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados diseñados al efecto, que han incluido, además, un mayor número de pacientes. Por un lado, el estudio MAINTAIN<sup>103</sup>, en el que se incluyeron un total de 105 pacientes que fueron aleatorizados para recibir micofenolato mofetilo a dosis media máxima de 2 g/día o azatioprina con una dosis media máxima de 124 mg/día. Después de una media de seguimiento de 48 meses, y tras análisis con intención de tratar, la variable primaria definida como el tiempo hasta un brote renal fue similar en los dos grupos del estudio. De hecho, no hubo diferencias en ninguna de las variables finales: número de brotes renales, tiempo hasta brote grave, tiempo hasta brote leve y tiempo hasta remisión del brote renal. Además, los *scores* de actividad de la enfermedad y las variables de laboratorio fueron similares en los dos grupos. En relación con los efectos adversos, ambos fármacos fueron también comparables, con la excepción de una mayor frecuencia de leucopenia en los pacientes tratados con azatioprina.

El segundo ensayo clínico fase III, recientemente publicado, es en realidad la fase de mantenimiento del estudio ALMS<sup>104</sup>. Incluye a 227 pacientes que habían alcanzado la remisión según criterio del clínico responsable, aleatorizados a azatioprina (n = 111), a una dosis media de 119,7 mg/día o a micofenolato mofetilo (n = 116), a una dosis media de 1,87 g/día, con un seguimiento de 36 meses. La variable primaria fue el tiempo hasta el fallo del tratamiento, en realidad una variable compuesta por muerte, insuficiencia renal crónica terminal, duplicar la cifra de creati-

nina, brote renal (proteinúrico o nefrítico) y necesidad de tratamiento de rescate debido a deterioro o a exacerbación de la nefritis. Al final del estudio, micofenolato se mostró superior a azatioprina en la consecución de la variable primaria (*hazard ratio* 0,44; IC 95%, 0,25-0,77;  $p = 0,003$ ). Micofenolato mofetilo fue también superior en cuanto a la frecuencia de fallo de tratamiento ( $p = 0,03$ ). No se detectaron diferencias en cuanto a los efectos adversos. Sin embargo, la frecuencia de pacientes que alcanzaron la remisión completa fue similar en ambos grupos. Un dato llamativo es que los pacientes que habían recibido tratamiento de inducción con ciclofosfamida se comportaron mejor en ambos grupos. Otro resultado que debe tenerse en cuenta es que los pacientes de raza negra presentaron la mayor diferencia a favor de micofenolato.

Estos resultados contradictorios obedecen a varias razones. Por una parte, el número de pacientes incluidos es diferente, así como su origen étnico. Por otra, en el MAINTAIN los pacientes fueron incluidos en la fase de mantenimiento, incluso a pesar de no lograr una remisión renal con el tratamiento de inducción. En este estudio, todos los pacientes recibieron ciclofosfamida en la fase de inducción, y este subgrupo fue el que tuvo una mejor evolución en la fase de mantenimiento, tanto con azatioprina como con micofenolato en el segundo estudio. Finalmente, la variable primaria también fue distinta en los dos estudios.

Un punto que debe comentarse es la pauta de corticoides usada en estos estudios al inicio de la fase de mantenimiento. En el ALMS, la dosis máxima fue de 10 mg de prednisona/día o equivalente y la pauta descendente corrió a cargo del médico tratante. En el MAINTAIN, la dosis de corticoides al inicio de la fase de mantenimiento en la semana 24 fue de 7,5 mg/día de prednisona y de 5 mg/día en la semana 52. Además, a partir de la semana 76 se continuó su disminución, y en los casos en que fue posible se suspendió de forma definitiva (21 y 20 pacientes en el grupo de azatioprina y micofenolato mofetilo, respectivamente). Este dato es importante, porque existe una notable heterogeneidad en las pautas de administración de corticoides en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, como ha puesto de manifiesto una reciente publicación<sup>105</sup>.

No existen datos fiables acerca de cuál es la duración óptima de la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa. En la mayoría de estudios aleatorizados el tratamiento inmunosupresor dura unos 3,5 años desde el inicio. Un estudio retrospectivo identificó la duración de la inmunosupresión en la fase de mantenimiento durante menos de tres años como un factor pronóstico independiente de mala evolución renal, definida como evolución a insuficiencia renal crónica terminal, duplicar la cifra de creatinina o fallecimiento<sup>106</sup>. Algunos autores recomiendan suspender de

forma progresiva el tratamiento inmunosupresor tras un período mínimo de tratamiento de cinco años<sup>107</sup>.

### 3.2.4. Clase V

#### 3.2.4.1. Tratamiento de inducción de respuesta

#### Propuestas

- **En pacientes con nefritis lúpica clase V, recomendamos un tratamiento inicial con prednisona hasta 1 mg/kg/día (con una dosis máxima de 60 mg/día y posterior reducción de dosis de manera similar a las clases III y IV), acompañado de una de las siguientes opciones terapéuticas:**
  - **Ciclofosfamida (1B).**
  - **Anticalcineurínicos: ciclosporina (1B) o tacrolimus (2C).**
  - **Micofenolato mofetilo (1B) o micofenolato sódico con cubierta entérica (2C).**
  - **Azatioprina (1C).**
- **Recomendamos que, si se opta por las opciones de ciclofosfamida o micofenolato, se usen las mismas dosis que en las clases III y IV. Si se opta por azatioprina, la dosis inicial sería de 1,5-2 mg/kg/día, y en caso de anticalcineurínicos, de 2 a 5 mg/kg/día para la ciclosporina y de 0,1 a 0,2 mg/kg/día para el tacrolimus (1B).**
- **Sugerimos que los pacientes con nefritis lúpica clase V que presenten en la biopsia criterios de nefritis lúpica clases III o IV coexistentes, sean tratados como se indica para estos últimos tipos (2C).**

#### Justificación

Existen pocos estudios que hayan analizado cuál es el tratamiento más adecuado de la nefritis lúpica membranosa y, por tanto, el nivel de evidencia es, en general, bajo.

Recientemente, un estudio prospectivo con un grupo de 40 pacientes ha demostrado que la pauta terapéutica combinada con prednisona y ciclosporina o ciclofosfamida i.v. es más eficaz que el tratamiento con prednisona sola<sup>108</sup>. Concretamente, los pacientes fueron tratados con un régimen de prednisona a días alternos con una dosis inicial de 40 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 1 mg/kg) durante ocho semanas seguida de un descenso gradual (5 mg/semana) hasta una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> que se mantuvo durante el año que duró el estudio. Un grupo de pacientes recibió, además, seis pulsos bimensuales de ciclofosfamida (0,5-1 g/m<sup>2</sup>) y el tercer grupo de pacientes fue tratado con ciclosporina a dosis inicial de 200 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 5 mg/kg). La mediana de proteinuria al inicio del estudio fue de 5,4 g/día (rango, 2,7-



15,4 g/día) y la mediana del filtrado glomerular de 83 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> (rango, 32-189 ml/min). La variable primaria del estudio fue la remisión de la proteinuria que se consiguió en el 27, el 60 y el 83% en los grupos de pacientes tratados sólo con corticoides, con ciclofosfamida y con ciclosporina, respectivamente. El uso de la ciclosporina en este tipo de nefritis lúpica está también avalado por otros estudios abiertos realizados con un número menor de pacientes<sup>109</sup>.

Respecto al uso de micofenolato mofetilo, Radhakrishnan, et al.<sup>110</sup> publicaron un estudio en el que se recopilaba la información específica de los pacientes con nefritis lúpica clase V incluidos en dos estudios aleatorizados anteriores en los que se comparaban micofenolato mofetilo y pulsos de ciclofosfamida como tratamiento de inducción<sup>21,101</sup>. Se analizaron 84 pacientes, de los cuales 65 cumplieron el tratamiento durante 24 semanas. La dosis media de micofenolato osciló entre 2,6 y 2,8 g/día y la de ciclofosfamida entre 760 y 820 mg/m<sup>2</sup>. La dosis inicial de prednisona varió entre 35 y 54 mg/día. No hubo diferencias entre los dos fármacos en cuanto al porcentaje de cambio de la proteinuria ni de creatinina a las 24 semanas. Tampoco se detectaron diferencias cuando se analizaron los pacientes con una proteinuria de rango nefrótico. Apenas existe evidencia con el uso de micofenolato sódico con cubierta entérica en el tratamiento de los pacientes con nefritis lúpica clase V. En los estudios citados anteriormente, se han recogido sólo seis pacientes.

Respecto a la azatioprina, existe un estudio abierto de 28 pacientes tratados con este fármaco (dosis media de 1,7 mg/kg/día) asociado con prednisona a una dosis media inicial de 0,85 mg/kg/día. A los 12 meses, el porcentaje de remisiones completas y parciales fue del 67 y del 22%, respectivamente, y el fármaco fue muy bien tolerado<sup>111</sup>.

El uso de tacrolimus en el tratamiento de la nefritis lúpica membranosa es anecdótico<sup>112,113</sup>. El estudio con mayor número de pacientes ha incluido a 18, con una proteinuria media de 4,5 g/día y un filtrado glomerular de 102,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La dosis de tacrolimus fue de 0,1-0,2 mg/kg/día para conseguir un nivel plasmático entre 3 y 8 ng/ml junto a prednisona a una dosis inicial de 30 mg/día. A las 12 semanas, los porcentajes de remisión parcial y completa fueron del 50 y del 27,8%, respectivamente. Estos resultados fueron similares a los conseguidos en una cohorte histórica de pacientes tratados con ciclofosfamida oral o azatioprina<sup>113</sup>.

Finalmente, existen estudios retrospectivos que demuestran que el pronóstico funcional renal a los 10 años de los pacientes con nefritis lúpica membranosa y datos de proliferación en la biopsia es peor que el de los pacientes con formas puras<sup>114</sup>, lo que justificaría el tratamiento de estos pacientes como si se tratara de formas proliferativas (clases III y IV).

### 3.2.4.2. Tratamiento de mantenimiento de respuesta

#### Propuestas

- **Sugerimos que los pacientes con nefritis lúpica clase V reciban, una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado respuesta al menos parcial del proceso, tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides y una de las siguientes opciones (2B):**
  - **Micofenolato.**
  - **Anticalcineurínicos.**
  - **Azatioprina.**
- **Sugerimos que la duración del tratamiento de mantenimiento y las dosis de los fármacos sea similar a lo descrito para las clases III y IV en lo que respecta a esteroides, micofenolato y azatioprina. La duración sería la misma en el caso de los anticalcineurínicos (2D).**

#### Justificación

No existe ningún estudio que haya sido diseñado específicamente para investigar el tratamiento más adecuado en la fase de mantenimiento de los pacientes con nefritis lúpica clase V. En general, estos pacientes han sido incluidos en los estudios prospectivos aleatorizados de la nefritis lúpica proliferativa, pero debido a su escaso número no han sido analizados de forma independiente.

Los datos de que disponemos surgen de los estudios citados en el apartado anterior e indican que tanto azatioprina<sup>101,111,113</sup> como micofenolato mofetilo<sup>21,101,103</sup> o ciclosporina<sup>108</sup> son alternativas válidas para la fase de mantenimiento. Además, el esquema terapéutico en cuanto a su duración es el mismo que en el caso de los pacientes con nefropatía lúpica proliferativa.

## 4. SITUACIONES ESPECIALES

### 4.1. Insuficiencia renal crónica-nefritis lúpica clase VI/diálisis/trasplante

#### 4.1.1. Concepto de nefropatía lúpica clase VI. Histopatología. Diagnóstico

La nefropatía lúpica clase VI representa la fase final del daño renal producido por la enfermedad inmunológica. La clasificación histológica vigente de la nefropatía lúpica incluye la clase VI para los casos que se encuentran en la fase evolutiva final de la enfermedad y que –desde el punto de vista funcional renal– se corresponden con el estadio 5 de la escala K/DOQUI para la clasificación de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) por el nivel del filtrado glomerular, que

en estos casos es inferior a 15 ml/min<sup>5,115</sup>. En el estadio 5 de ERCA el riñón, a pesar de la puesta en marcha de eficaces mecanismos de adaptación y compensación, no puede cumplir de forma adecuada sus objetivos funcionales, lo que origina el síndrome clínico conocido como uremia. En éste, prácticamente todos los órganos y sistemas están afectados y se alcanza de forma precoz una situación incompatible con la vida, de no iniciarse procedimientos de tratamiento renal sustitutivo (TRS): diálisis o TR. Esta fase de la enfermedad adquiere un enorme protagonismo en los enfermos con LES y nefritis lúpica, y es un factor determinante de su pronóstico<sup>116</sup>.

La histopatología de la nefropatía lúpica clase VI es una forma de esclerosis renal que resulta de la evolución de los distintos tipos de nefropatía lúpica, indistinguible de la de otras etiologías. Al menos el 90% de los glomérulos están esclerosados y existe fibrosis intersticial con distorsión de las estructuras tubulares y vasculares. Las técnicas de inmunofluorescencia pueden mostrar depósitos residuales de complemento e inmunoglobulinas, pero los signos histológicos de actividad inmunológica no existen o son mínimos<sup>5,117</sup>. En estas circunstancias la progresión de la nefropatía es independiente de la agresión inmunológica, avanzando de forma inexorable hasta el estadio terminal.

### Propuestas

- **El diagnóstico de la nefropatía lúpica clase VI es fundamentalmente clínico y la realización de una biopsia renal debería considerarse no indicada de forma habitual (NG).**
- **La realización de una biopsia renal sólo estaría justificada cuando exista un rápido deterioro del filtrado glomerular, sin causa evidente, en pacientes con antecedentes de brotes previos de nefritis lúpica (NG).**

### Justificación

El diagnóstico de la nefropatía en esta fase de la enfermedad es clínico. Existe un progresivo descenso del filtrado glomerular con aumento de productos nitrogenados y la aparición de los signos bioquímicos y manifestaciones clínicas de uremia (acidosis, anemia, hiperpotasemia, alteraciones del metabolismo fosfocálcico, etc.), sin signos clínicos ni inmunológicos de actividad lúpica. Pueden persistir la proteinuria y las alteraciones del sedimento<sup>5,116</sup>. La realización de una biopsia renal no está indicada en esta fase de la enfermedad, salvo en determinados contextos clínicos (véase más adelante). En ocasiones, puede observarse un rápido deterioro de función renal en enfermos que ya tenían una ERC secundaria a nefritis lúpica. Estos cambios pueden ser secundarios a la evolución espontánea de la enfermedad, o por la incidencia de factores intercurrentes (excesivo control tensional, deshidratación, medicación,

etc.) o pueden suceder en el contexto de un brote agudo de nefritis lúpica implantado sobre un riñón crónicamente dañado por los brotes previos. Por tanto, un descenso del filtrado glomerular en enfermos con nefritis lúpica que ya tenían un deterioro previo de función renal puede plantear problemas de diagnóstico diferencial entre una nefropatía lúpica clase VI, irreversible (y que, por tanto, no requiere tratamiento inmunosupresor), un trastorno funcional reversible o mejorable hasta niveles de función renal similares a los previos (si se aplica el tratamiento específico adecuado), y una recidiva aguda de la enfermedad lúpica (subsidiaria de tratamiento inmunosupresor), implantada sobre un parénquima renal con lesiones crónicas por la evolución de una nefritis lúpica previa. La decisión es trascendente para el futuro del enfermo, por lo que, en estos casos, puede estar indicada la realización de una biopsia renal que nos ayude a elegir una de estas alternativas terapéuticas<sup>5,116,118</sup>.

#### 4.1.2. Factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal en la nefritis lúpica. Evolución hacia la insuficiencia renal avanzada en la nefritis lúpica

Existe una enorme variabilidad en la tasa de enfermos con nefritis lúpica que evolucionan a ERCA subsidiaria de TRS (7-70%; mediana del 20% a 10 años). A pesar de los avances en el tratamiento, las tasas de ERC secundaria a nefritis lúpica no parecen haber mejorado significativamente en la última década. Un análisis de 9.199 casos en los Estados Unidos revela tasas de 4,4 por millón de población en 1996 y 4,9 por millón en 2009<sup>119</sup>. Sin embargo, existen considerables diferencias en distintas series publicadas.

Existe una importante variabilidad racial que puede condicionar la evolución de la nefritis lúpica. La progresión hacia la ERCA es significativamente mayor en enfermos de raza negra, seguida de los hispanos, y se obtienen mejores resultados en pacientes de razas caucásica y china<sup>120-122</sup>. Korbet, et al.<sup>122</sup>, en un estudio multicéntrico norteamericano, encontraron una supervivencia renal a los 10 años del diagnóstico del 38% en pacientes de raza negra, frente al 61% en hispanos y al 68% en caucásicos.

Los enfermos con formas proliferativas de nefritis lúpica (clase III, IV) evolucionan a la ERCA con necesidad de TRS con más frecuencia que los de clase V. La incidencia de ERCA en nefritis lúpica clase V en las series clásicas es menor (8-12% a los 10-12 años) y su evolución es más lenta<sup>123-125</sup>. Sin embargo, otro estudio refiere una incidencia de ERCA o muerte en la nefritis lúpica clase V del 28% a los 10 años, porcentaje similar al de las formas proliferativas<sup>126</sup>. Las nefritis lúpicas clase I y II no evolucionan a ERCA<sup>115,117</sup>.

Antes de la introducción de las distintas modalidades de inmunosupresión intensiva en el año 1970, la supervivencia renal a 10-15 años de las formas proliferativas de nefritis lúpica no superaba el 20-25%, mejorando hasta el 60-80% después de su inicio, especialmente tras añadir ciclofosfamida<sup>37,73,101,121,127-129</sup>. Por otra parte, los resultados parecen estar mejorando con las pautas terapéuticas más recientes. Por ejemplo, en el trabajo del ELNT de Houssiau, et al.<sup>88</sup> se observó una supervivencia renal a 10 años del 93%.

Se han descrito como factores de riesgo histológicos de evolución hacia la ERCA el índice de cronicidad, el índice de actividad y la presencia de lesiones glomerulares focales frente a difusas, pero sólo la presencia de fibrosis intersticial y el índice de cronicidad son comunes a la mayoría de los trabajos publicados, y se han objetivado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de ERCA<sup>130-132</sup>.

### Propuestas

- **Recomendamos la precocidad y la adecuada intensidad del tratamiento inicial o de las recidivas, pues la gravedad clínica de presentación de la nefritis lúpica y el adecuado y precoz manejo clínico del paciente son determinantes de su evolución a fases avanzadas de ERC (1B).**

### Justificación

El análisis del conjunto de los estudios acerca del pronóstico de la nefritis lúpica objetiva que la creatinina sérica al comienzo del tratamiento es el factor de riesgo que se relaciona más claramente con el desarrollo de ERCA (*hazard ratio* 1,3-5). Esto ha sido comprobado por la mayoría de los autores<sup>122,133-136</sup>. Por otra parte, aunque de forma más inconstante, el nivel de proteinuria basal también ha sido objetivado como factor de riesgo de desarrollo de ERCA<sup>122,135</sup>. Por tanto, la gravedad clínica de presentación de la nefritis lúpica es el elemento más claramente determinante de su evolución a la ERCA.

En segundo lugar, estudios prospectivos han demostrado que un retraso en el comienzo del tratamiento de inducción de más de tres meses desde el diagnóstico se asocia con una evolución más frecuente a ERCA<sup>122,135</sup>. Por otra parte, la respuesta inicial al tratamiento influye también en la evolución a largo plazo: la remisión completa, pero también, la remisión parcial, se acompañan de una mejor supervivencia renal que aquellos casos sin respuesta<sup>137-139</sup>.

Asimismo, las recidivas tienen importancia en configurar la evolución. Cada episodio de recidiva de nefritis lúpica conlleva un daño añadido en el parénquima renal que favorece la evolución hacia la ERCA, aun sin persistencia

de la actividad inmunológica<sup>129,140</sup>. En una población de pacientes con nefritis lúpica constituida por casos pediátricos y adultos jóvenes, el fallo de respuesta al tratamiento inicial y la existencia de recidivas fueron variables significativas para el desarrollo de ERCA (*hazard ratio* de 5,5 y 11,8, respectivamente)<sup>139</sup>.

### 4.1.3. Manejo prediálisis de los enfermos con nefritis lúpica

#### Propuestas

- **Recomendamos que los pacientes sean valorados en las consultas especializadas de ERCA cuando el FG estimado alcanza niveles inferiores a 30 ml/min (ERCA estadio 5), de cara a iniciar las intervenciones preparatorias del TRS y el estrecho control de las alteraciones urémicas (1C).**
- **Sugerimos que en la nefritis lúpica clase VI en fase de ERCA estadio 5 se mantengan los fármacos bloqueantes del SRAA, vigilando de forma estrecha la aparición de complicaciones, fundamentalmente la hiperpotasemia y el deterioro de la función renal (2C).**
- **En nefritis lúpica clase VI recomendamos iniciar un lento descenso de la inmunosupresión hasta suspenderla, salvo que fuera necesaria por actividad lúpica extrarrenal (1B).**
- **En los casos de nefritis lúpica que alcanzan la ERCA (estadio 5) en el contexto de un brote agudo con insuficiencia renal rápidamente progresiva, el tratamiento de inducción se debería prolongar al menos durante 4-6 meses después de iniciado el tratamiento dialítico, hasta confirmarse la ausencia de recuperación (NG).**

#### Justificación

Se ha descrito que el inicio precoz de las actuaciones preparatorias del TRS y el control adecuado del tratamiento de las complicaciones urémicas por el especialista en nefrología son elementos que influyen en el pronóstico general de la ERCA<sup>141,142</sup>. Las principales actuaciones en este momento evolutivo son: *a)* dar una correcta información al enfermo y sus familiares sobre las características y expectativas de las modalidades de TRS; *b)* la selección del procedimiento más adecuado en cada caso: hemodiálisis, diálisis peritoneal o TR; *c)* la preparación para éste (realización de la fístula arteriovenosa para hemodiálisis, catéter de diálisis peritoneal, etc.); *d)* el control de la presión arterial; *e)* dar información dietética y realizar un ajuste estricto de la medicación para tratar las alteraciones bioquímicas de la uremia (anemia, hiperpotasemia, acidosis, alteraciones fosfocálcicas, etc.).

También es importante prestar atención a los aspectos nutricionales. Los trabajos de Siu et al.<sup>143</sup> y de Huang et al.<sup>144</sup> mostraron que los enfermos con nefritis lúpica y situación de ERCA prediálisis presentan bajos niveles de albúmina sérica, inferiores a los del grupo control de pacientes sin LES y en la misma situación.

En la nefritis lúpica se pueden utilizar con precaución los inhibidores del SRAA, prescribiendo los IECA y ARA solos o en combinación. El sentido de estas medicaciones antiproteinúricas e hipotensoras es preservar la función renal residual que haga retrasar el comienzo del TRS. No obstante, el manejo de estos fármacos en situación de ERCA puede ser difícil por la inducción de hiperpotasemia o por su efecto deletéreo sobre el FG que ya se encuentra en situación terminal<sup>145</sup>. El control de la presión arterial y otras intervenciones como el tratamiento hipolipemiente son importantes, dado que estos enfermos reúnen dos factores de riesgo cardiovascular: la ERCA como factor de riesgo independiente y el propio LES, en el que se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones vasculares (ver sección 2.4.).

La actividad lúpica disminuye en la fase final de la ERCA y este bajo nivel persiste durante el TRS (hemodiálisis y diálisis peritoneal)<sup>146,147</sup>. El trabajo de Nossent et al.<sup>147</sup> ilustra bien este punto: en más de la mitad de 55 pacientes con LES en hemodiálisis seguidos de forma prospectiva, la actividad lúpica disminuyó o desapareció. Sólo el 15% necesitó seguir en tratamiento con dosis bajas de prednisona y el 7% con inmunosupresores. El deterioro de la función renal en este estadio de la nefropatía lúpica no es habitualmente secundario a la actividad inmunológica, sino a la potenciación de mecanismos de autopropagación y progresión de las alteraciones renales crónicas. Por tanto, debe intentarse la reducción del tratamiento inmunosupresor, para tratar de minimizar sus efectos secundarios, principal causa de morbilidad y mortalidad en esta etapa de la enfermedad, salvo en el caso de que fuera necesario su uso por la persistencia de actividad lúpica extrarrenal. El ajuste de medicación debe hacerse con precaución porque algunos autores han alertado de la persistencia de actividad lúpica importante durante el primer año de diálisis, especialmente en enfermos de raza negra<sup>148-150</sup>.

En los casos que evolucionan a un fracaso renal agudo tras un brote de la enfermedad y que precisan soporte dialítico, suele existir una importante actividad inmunológica con lesiones renales activas que persiste durante los primeros meses de TRS. Estos pacientes son susceptibles, por tanto, de mejorar con el tratamiento inmunosupresor. De hecho, se ha descrito una mejoría de la función renal en un 10-20% de estos casos, que permite el abandono, al menos temporal, del procedimiento unos meses después de iniciado éste<sup>116,150</sup>. No se debe olvidar la necesidad de mantener la terapia dirigida a manifestaciones lúpicas extrarrenales.

#### 4.1.4. Alternativas de tratamiento renal sustitutivo: hemodiálisis frente a diálisis peritoneal en la nefritis lúpica

##### Propuestas

- **Se debería ofrecer cualquiera de las alternativas de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) a los enfermos con nefritis lúpica y ERCA, tras valorar su situación clínica y preferencias individuales (NG).**
- **Sugerimos que la diálisis peritoneal sea ofrecida a pacientes con nefritis lúpica clase VI que no presenten actividad importante ni necesidad de tratamiento inmunosupresor intenso (2C).**
- **Sugerimos la hemodiálisis en casos con gran actividad lúpica y necesidad de tratamiento inmunosupresor (2C).**
- **En los enfermos con LES en TRS, recomendamos extremar las medidas profilácticas de la infección en diálisis peritoneal y hemodiálisis y ajustar la medicación inmunosupresora al mínimo necesario para evitar las manifestaciones extrarrenales de actividad lúpica (1B).**

##### Justificación

En la mayoría de los trabajos publicados, la supervivencia de los enfermos con LES en tratamiento con diálisis es semejante a la producida ante otras causas<sup>116,146-149</sup>. Sin embargo, para otros autores el pronóstico es peor, sobre todo durante los tres primeros meses de iniciado el procedimiento, fundamentalmente por una mayor incidencia de infecciones como complicación del tratamiento crónico con altas dosis de esteroides<sup>150-152</sup>. Existen pocos estudios que comparen los dos procedimientos básicos de diálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal, en pacientes lúpicos. Nossent et al.<sup>147</sup>, en un estudio prospectivo de 55 enfermos lúpicos en diálisis, no hallaron diferencias significativas de supervivencia entre ambas técnicas. Sin embargo, Weng et al.<sup>153</sup> describen que la mortalidad y la incidencia de episodios infecciosos, incluso excluyendo las infecciones relacionadas con el catéter de diálisis peritoneal o con la fístula arteriovenosa, son mayores en el grupo tratado con diálisis peritoneal (ver más adelante). Estos datos han sido confirmados por otros autores<sup>146,154</sup>. Por tanto, la hemodiálisis sería preferible a la diálisis peritoneal en pacientes con LES activo subsidiario de tratamiento inmunosupresor intenso. No obstante, la diálisis peritoneal es un procedimiento de realización ambulatoria, que permite una mayor autonomía del paciente y, por tanto, un mayor grado de rehabilitación. Estas características pueden ser especialmente interesantes para personas jóvenes, como la mayoría de las enfermas con nefritis lúpica, que suelen estar en edad laboral e, incluso, al cuidado de hijos. Por tanto, valorando en cada

caso la ecuación riesgo/beneficio, creemos que la diálisis peritoneal debe ser ofrecida a enfermas con nefritis lúpica clase VI que no presenten actividad importante ni necesidad de tratamiento inmunosupresor intenso.

Las infecciones son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los enfermos con LES en TRS. Se presentan con más frecuencia que en el resto de la población, y ocasionan el 80% de las muertes durante los primeros meses de TRS<sup>143,151,152</sup>. Algunos autores encuentran que las infecciones son más frecuentes en los pacientes con LES tratados con diálisis peritoneal que en el resto de la población, excluyendo diabéticos, y que presentan una mayor incidencia de peritonitis y de infección del orificio de salida del catéter, pero también de infecciones no relacionadas con el catéter, lo que condiciona una mayor tasa de abandono de la técnica por parte de estos pacientes<sup>143,144,152</sup>. Las infecciones son también una de las principales causas de muerte en los enfermos con LES en hemodiálisis, mayor que en el resto de los enfermos tratados por otras causas<sup>154</sup>.

La utilización de inmunosupresores tiene una gran influencia sobre la aparición de infecciones. En un estudio realizado en enfermos en diálisis peritoneal tratados con inmunosupresores por distintos motivos, la tasa de peritonitis en el grupo tratado fue de 1,8 episodios por paciente/año frente a sólo 0,6 para los que no recibían inmunosupresores<sup>155</sup>. Estos datos enfatizan la necesidad de extremar las precauciones y medidas profilácticas de la infección en diálisis peritoneal y hemodiálisis, además de la necesidad, antes mencionada, de ajustar a la baja el tratamiento inmunosupresor, especialmente los corticoides (ver secciones 2.1. y 2.8.).

#### 4.1.5. Trasplante renal en enfermos con lupus eritematoso sistémico

##### Propuestas

- **Recomendamos que el TR, de donante vivo o de cadáver, sea el procedimiento de elección de TRS en enfermos con LES (1B).**
- **Recomendamos que la realización del TR en enfermos lúpicos con ERCA como consecuencia de insuficiencia renal rápidamente progresiva se posponga mientras persista la actividad lúpica en diálisis (1C).**
- **El estudio pre-TR en enfermos con LES debería incluir, además de los parámetros rutinarios en todos los pacientes, variables de actividad lúpica y anticuerpos antifosfolípido (NG).**
- **Se deberían utilizar pautas de inmunosupresión estándar en el TR (NG).**

##### Justificación

La supervivencia renal y la del enfermo con LES son semejantes a las de receptores de TR por otras causas<sup>116,146,147,156-158</sup>. Al analizar los datos del Registro Europeo de Trasplante, los resultados de supervivencia a los 3 años para enfermos con LES son similares a los del resto de la cohorte<sup>159</sup>. Por otra parte, Ward et al.<sup>119</sup>, en un análisis de una potente base de datos sobre enfermos renales en Estados Unidos (*United States Renal Data System*), no encontraron diferencias en supervivencia del injerto o mortalidad entre 772 enfermos lúpicos trasplantados y 32.644 controles. Sin embargo, esta opinión no es unánime: en algunos estudios la supervivencia del enfermo y el injerto fue inferior en los casos con LES<sup>157,160</sup>. En el lupus, como en otras enfermedades, el TR de donante vivo ofrece mejores resultados que el de donante cadáver<sup>156,157,160</sup>. La supervivencia del injerto en 390 enfermas trasplantadas con donante vivo y 772 con donante cadáver fueron, respectivamente, 83,3 y 58,1%, con supervivencias del paciente de 94,4 y 77%.

Como hemos comentado previamente, la actividad lúpica disminuye en el estadio final de la ERCA, incluido el período de diálisis, siendo especialmente baja durante el TR<sup>116,146,147</sup>. Un estudio de Nossent et al.<sup>147</sup> muestra que el índice de actividad lúpica disminuye significativamente en enfermos con LES trasplantados. Esto se debe, sin duda, a que el tratamiento inmunosupresor administrado en el TR es también eficaz para tratar el propio lupus y explica las bajas tasas de recidivas de la nefritis lúpica en el injerto de TR, que oscilan, en las distintas series, entre el 4,3 y el 8,6%<sup>146,154,161</sup>. Por otra parte, la recidiva de nefritis lúpica en injerto renal suele presentar una evolución favorable con tratamiento, siendo causa de pérdida del injerto en pocos casos (3,8% en la serie de Stone et al.)<sup>160</sup>. En algunos casos puede persistir una importante actividad lúpica durante los primeros meses en diálisis, especialmente cuando la llegada a la ERCA se ha producido en pocos meses como consecuencia de una insuficiencia renal rápidamente progresiva<sup>146,158</sup>. La realización de un TR en esta situación puede condicionar la pérdida del injerto. Por esta razón, se aconseja en estos casos esperar 6-12 meses hasta que la actividad haya sido controlada y mejore la situación clínica general del enfermo.

El estudio pre-TR en el enfermo lúpico debe incluir, además del resto de los parámetros comunes al resto de la población con ERCT en espera de TR:

1. Parámetros inmunológicos de actividad lúpica: por las razones que se exponen en el apartado anterior.
2. Anticuerpos antifosfolípido: son positivos en un 30-40% de los enfermos con LES y su presencia puede tener consecuencias clínicas en el TR<sup>160,162</sup>. Se han descrito, además de las complicaciones habituales en el síndrome antifosfolípido (SAF), un mayor riesgo de

trombosis precoz del injerto<sup>160,163</sup>. En el trabajo de Marcén et al.<sup>163</sup>, se produjo trombosis precoz del injerto renal en el 37,5% de los casos con positividad de anticuerpos antifosfolípido, en un 2,8% de los casos en que no fueron determinados y en ninguno de 13 en los que eran negativos ( $p < 0,0001$ ).

Por otra parte, los enfermos lúpicos tienen una alta prevalencia (30-90%) de anticuerpos antilinfocito que pueden dar falsos positivos en la prueba cruzada pre-TR, por lo que la prueba debe realizarse con linfocitos autólogos, procedentes del donante<sup>164</sup>.

No hay estudios controlados que aclaren si alguno de los tratamientos inmunosupresores propuestos para el manejo del TR en LES ofrece ventajas demostrables. Los objetivos que éstos deben cubrir, además naturalmente de su acción antirrechazo, son controlar la actividad lúpica, minimizar la dosis de corticoides, evitar la nefrotoxicidad y minimizar el efecto aterogénico. En general, se propone que en el período de inducción, durante los 6-12 meses post-TR, se incluya un anticalcineurínico, tacrolimus o ciclosporina A<sup>165</sup> y que en la fase de mantenimiento se utilicen el micofenolato mofetilo o sódico, útiles para el tratamiento del LES, con efectos antiaterogénicos y que se han mostrado eficaces en la prevención del rechazo<sup>156,164</sup>. Todos ellos se asocian a dosis bajas de corticoides. Sin embargo, dada la recomendación de suspender la prednisona en los enfermos con LES siempre que sea posible, así como la viabilidad de pautas de mantenimiento de TR sin corticoides, algunos autores han propuesto la utilización rutinaria de esquemas terapéuticos sin esteroides en el TR de pacientes con lupus<sup>158</sup>.

## 4.2. Embarazo/puerperio

Aunque el pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años, el embarazo en mujeres con LES conlleva una mayor incidencia de abortos y partos prematuros, un peor pronóstico perinatal y neonatal, más episodios de preeclampsia y mayor mortalidad materna que en las mujeres sanas. Un análisis reciente de 13.555 embarazos en enfermas lúpicas, de una base de datos que incluía 16,6 millones de embarazos, refleja una mortalidad materna 20 veces superior, con una *odds ratio* de 1,7 de cesárea, 2,4 de parto prematuro y 3,0 de preeclampsia<sup>166</sup>. La presencia de afectación orgánica, sobre todo en el riñón, condiciona una mayor frecuencia de complicaciones.

## Propuestas

- **Recomendamos que el embarazo no se contraindique en las pacientes con nefritis lúpica en remisión y con función renal conservada (1B).**

- **Recomendamos que se evite el embarazo en mujeres con insuficiencia renal avanzada (1B).**
- **El embarazo debería ser controlado por equipos multidisciplinarios, en unidades de embarazo de alto riesgo con protocolos consensuados (NG).**
- **Recomendamos que el embarazo en enfermas con nefritis lúpica sea adecuadamente planificado, de forma que tenga lugar tras un mínimo de seis meses en remisión, al menos parcial, de la nefropatía (1B).**
- **Recomendamos que, al planificar el embarazo en una mujer con nefritis lúpica, su medicación inmunosupresora e inmunomoduladora sea previamente adaptada para mantener controlada la actividad renal y sistémica, evitando la utilización de fármacos teratogénicos o con efectos negativos sobre la gestación (1B).**
- **Se debería llevar a cabo una detección activa de los brotes de nefritis lúpica con análisis frecuentes de orina y determinaciones de otros parámetros de actividad lúpica, de forma que las recidivas sean detectadas y tratadas de forma precoz con fármacos no contraindicados durante el embarazo (NG).**
- **Recomendamos realizar un control adecuado de la presión arterial en las mujeres embarazadas con nefritis lúpica, suspendiendo los fármacos bloqueantes del sistema angiotensina-renina por sus efectos teratogénicos y utilizando en su lugar alfametildopa, labetalol o nifedipino (1B).**
- **Recomendamos indicar aspirina a dosis bajas (100 mg/día) antes de la semana 12 en mujeres embarazadas con nefritis lúpica activa o en remisión, para disminuir el riesgo de preeclampsia y pérdidas fetales (1A).**

## Justificación

La evolución de los embarazos en mujeres con LES ha mejorado de forma notable en los últimos años. Un estudio epidemiológico de Clark, et al. muestra una reducción del porcentaje de pérdidas embriofetales desde el 40% en el período 1960-1965 al 17% entre los años 2000-2003<sup>167</sup>. A pesar de ello, los embarazos en mujeres con lupus se deben considerar, como norma, de alto riesgo.

La presencia de una nefritis lúpica condiciona una serie de problemas adicionales. En diferentes cohortes de pacientes con nefritis lúpica se ha descrito de forma consistente un incremento de muertes fetales, abortos y muertes perinatales, variable según las series<sup>168-172</sup>. También se ha observado una elevada tasa de prematuridad y de recién nacidos de bajo

peso<sup>170,173</sup>. Las cesáreas son, asimismo, más frecuentes en algunas cohortes<sup>170,173</sup>.

En cuanto a las complicaciones maternas, un metanálisis publicado de forma reciente refiere que las mujeres con un episodio de nefritis lúpica durante el embarazo o con historia previa de afección renal lúpica tienen mayor probabilidad de presentar hipertensión arterial, preeclampsia, prematuridad y parto pretérmino<sup>172</sup>.

Se ha descrito que la actividad del lupus puede aumentar durante el embarazo y el puerperio<sup>174,175</sup>. Durante el mismo se pueden producir recidivas de nefritis lúpica, que son más frecuentes en mujeres con actividad renal reciente<sup>170,171,176-178</sup>. Un filtrado glomerular <60 ml/min, una proteinuria superior a 1 g/24 horas y la ausencia de remisión completa en el momento de la concepción se han identificado como variables predictoras de brote renal durante la gestación<sup>170</sup>. La presencia de actividad renal en el embarazo condiciona una mayor frecuencia de pérdidas embriofetales, que oscilan entre el 25 y el 57% en mujeres con nefritis activa en el momento de la concepción frente al 8-12% en pacientes en remisión renal<sup>173,179</sup>. Pueden producirse, además, complicaciones graves en la madre, incluyendo fracaso renal agudo y muerte<sup>170,177-179</sup>. Para minimizar los riesgos se recomienda que el LES esté adecuadamente controlado durante un mínimo de seis meses antes de la concepción. Para la mayoría de los autores, las pacientes con nefritis deberían encontrarse en remisión prolongada, al menos parcial<sup>168,173,179,180</sup>.

El embarazo puede también provocar un rápido deterioro de la función renal en enfermas con insuficiencia renal crónica<sup>181</sup>. La propia insuficiencia renal es un factor de riesgo de preeclampsia, parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino<sup>181,182</sup>.

Todas estas razones justifican que el embarazo en el LES sea considerado una situación de riesgo y sea atendido por un equipo multidisciplinario, que asegure una acción coordinada médico-obstétrica, una adecuada información y planificación preconcepcional y una estricta monitorización materno-fetal que se debe continuar en las semanas posteriores al parto.

El listado de fármacos que se pueden utilizar para inducir o mantener la remisión de la nefritis lúpica en el embarazo es reducido (tabla 13). Ciclofosfamida y micofenolato, además de metotrexato, están absolutamente contraindicados durante la gestación<sup>183</sup>. La azatioprina es un fármaco seguro ya que, aunque atraviesa la placenta, el hígado fetal carece de la enzima inosinato-pirofosforilasa, que convierte a la azatioprina en 6-mercaptopurina, su metabolito activo. Los anticalcineurínicos, de los cuales se dispone de experiencia en pacientes sometidas a TR, también pueden ser utilizados durante el embarazo, a la mínima dosis efectiva posible<sup>183</sup>. La hidrocicloroquina debe ser mantenida, ya que no produce malformaciones ni afecta al crecimiento fetal. Por el contrario, su suspensión se asocia con una mayor frecuencia de brotes durante el embarazo<sup>184</sup>. Los glucocorticoides, por último, no suponen un problema de toxicidad fetal, ya que son inactivados

**Tabla 13.** Medicación durante el embarazo

Fármacos	Riesgos/Comentarios
<b>Inmunosupresores que pueden utilizarse en el embarazo</b>	
Glucocorticoides	Aumento de riesgo de diabetes gestacional
	Aumento de ruptura prematura de membranas
	Aumenta el riesgo de preeclampsia
	Los glucocorticoides fluorados (betametasona y dexametasona) atraviesan la barrera placentaria
Azatioprina	Si sustituye al micofenolato, se ha demostrado buen control durante el embarazo
Hidrocicloroquina	Su suspensión puede causar recidivas
Ciclosporina	Aumento de riesgo de colestasis
Tacrolimus	Aumento de riesgo de diabetes gestacional
Inmunoglobulinas	Ocasionales episodios trombóticos
<b>Inmunosupresores que no deben utilizarse en el embarazo</b>	
Ciclofosfamida	Aumento riesgo de pérdidas fetales
	Alto riesgo de malformaciones fetales
micofenolato mofetilo/ A. micofenólico	Malformaciones labiales, palatinas y pabellones auditivos
	Suspender al menos 10 semanas antes del embarazo
Rituximab	Depleción fetal de células B, que se normaliza posteriormente; falta información suficiente

Modificada de Day, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:344-7.

en más de un 90% por la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidehidrogenasa de la placenta, excepto en sus formas fluoradas (betametasona y dexametasona), que cruzan la barrera placentaria en altas concentraciones<sup>183</sup>. Sin embargo, la lista de potenciales complicaciones maternas es larga, incluyendo las habituales de los corticoides y, además, un incremento del riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia y rotura prematura de membranas<sup>185</sup>. Los pulsos de metilprednisolona se pueden utilizar en situaciones de gravedad, al igual que las inmunoglobulinas<sup>183</sup>, por lo que son una buena opción en caso de brote renal en el embarazo.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente de evolución a la insuficiencia renal terminal y de muerte fetal en mujeres con nefritis lúpica<sup>168,179,186</sup>. Por tanto, el control adecuado de la presión arterial es clave en estas pacientes. Se han propuesto como objetivo cifras inferiores a 140/90 mmHg, sin embargo, no se conocen las cifras diana ideales y, de hecho, se ha descrito que la excesiva reducción de la presión puede conducir al retraso del crecimiento fetal<sup>187</sup>. Con frecuencia las enfermas con nefritis lúpica son tratadas con IECA y con ARA, que unen a su eficacia como hipotensores una acción antiproteínúrica y protectora de la función renal. Sin embargo, ambos grupos terapéuticos se asocian con malformaciones congénitas y alteraciones en la función renal fetal y, por tanto, deben interrumpirse, a ser posible varias semanas antes del embarazo o cuanto antes después de conocerse<sup>188</sup>. Durante la gestación se pueden usar como hipotensores labetalol, nifedipino o alfametildopa.

La nefritis lúpica incrementa el riesgo de preeclampsia<sup>172</sup>. La aspirina reduce el riesgo de preeclampsia y muerte perinatal en embarazadas de alto riesgo, incluyendo las que presentan enfermedad renal. Por tanto, debe emplearse a dosis bajas (100 mg/día) en mujeres con nefritis lúpica activa o pasada, si no existen contraindicaciones para la utilización de este fármaco<sup>189</sup>. La aspirina debe iniciarse antes de la semana 12 de embarazo y no es necesaria su suspensión antes del parto.

Es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre un brote de nefritis lúpica y preeclampsia en mujeres lúpicas embarazadas y, es importante porque el enfoque terapéutico es muy diferente. El brote de nefritis lúpica se puede producir en cualquier momento del embarazo. La preeclampsia no se produce antes de la semana 20 y, con frecuencia, a partir de la semana 32. En ambos casos hay un aumento de la proteinuria (especialmente si acaban de suspenderse los IECA), hipertensión arterial y puede haber deterioro de función renal. En ambos casos puede haber trombopenia (aunque ésta es más frecuente en la preeclampsia). La presencia de un sedimento activo, con microhematuria y cilindros, y la presencia de actividad inmunológica son propias del brote de nefritis lúpica y ayudan en el diagnóstico diferencial, aunque los niveles de complemento tienden a subir en el embarazo, por lo que valores normales pueden acompañar a casos con actividad lúpica<sup>170,171,179</sup>. El ácido úrico suele elevarse en la preeclampsia.

### 4.3. Síndrome antifosfolípido

El SAF se define como la presencia de trombosis (arteriales, venosas y/o de pequeño vaso) y/o complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales y/o prematuridad debida a insuficiencia placentaria), junto con positividad mantenida de anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2-glicoproteína I.

Alrededor de un 30-40% de los pacientes con lupus tienen anticuerpos antifosfolípido circulantes. Muchos de ellos permanecen asintomáticos. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos se considera un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis y de daño irreversible a largo plazo. El SAF puede afectar al riñón de diversas formas: trombosis de las arterias o venas renales o estenosis de las arterias renales con hipertensión renovascular, además de un tipo específico de nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido (NSAF), consistente en la presencia de lesiones trombóticas glomerulares (microangiopatía trombótica), arteriolas o interlobulares, distintas de la afectación de grandes vasos<sup>190</sup>.

#### Propuestas

- **Dado el sustrato trombótico de la NSAF, sugerimos la anticoagulación mantenida en estos pacientes (2C).**
- **Recomendamos tratar las trombosis de grandes vasos renales con anticoagulación prolongada (1B).**
- **No se contempla ninguna actitud terapéutica específica en pacientes en hemodiálisis y anticuerpos antifosfolípido (NG).**
- **Se debería individualizar la indicación de anticoagulación en pacientes con anticuerpos antifosfolípido sometidos a TR (NG).**

#### Justificación

La NSAF puede presentarse en más del 30% de los pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido<sup>190</sup>, así como en individuos con SAF primario<sup>191</sup>. Puede tener un amplio espectro histopatológico, si bien su sustrato característico es la presencia de trombosis. En las formas agudas se observa trombosis a nivel de arteriolas y capilares glomerulares del tipo microangiopatía trombótica, y en la forma crónica podemos encontrar lesiones con engrosamiento y fibrosis de la íntima, y esclerosis y atrofia capsular<sup>190</sup>. La presentación clínica típica de la microangiopatía trombótica renal asociada al SAF consiste en la tríada de HTA, que puede ser grave; proteinuria, que puede llegar a rango nefrótico, y desarrollo de insuficiencia renal<sup>191</sup>. Las lesiones de NSAF pueden superponerse a las de la glomerulonefritis lúpica y son independientes de éstas. Algunos autores han encontra-



do una relación entre la positividad de los anticuerpos antifosfolípido y un aumento del riesgo de evolución a insuficiencia renal en pacientes con nefritis lúpica<sup>192</sup>. Asimismo, se ha observado el desarrollo de trombosis vasculares, sobre todo a nivel arterial, durante el seguimiento posterior en los pacientes con NSAF<sup>190</sup>.

Además de las lesiones de pequeño vaso típicas de la NSAF, las trombosis de grandes vasos renales, arterias y venas, pueden aparecer en el contexto clínico del SAF. También es característica la hipertensión vasculorrenal asociada a estenosis de las arterias renales<sup>193</sup>.

No hay pautas de tratamiento establecidas para la NSAF. Por analogía con el resto de las manifestaciones trombóticas del SAF, y teniendo también en cuenta el alto riesgo de trombosis posteriores, se recomienda el tratamiento anticoagulante indefinido<sup>191,193</sup>, si bien su efecto sobre la historia natural de este tipo de lesión renal se desconoce. En cuanto a las trombosis de grandes vasos renales, las recomendaciones de tratamiento son idénticas a las de las trombosis vasculares a otros niveles<sup>194</sup>. El tratamiento inmunosupresor no ha mostrado una eficacia superior a la anticoagulación en pacientes con SAF<sup>194</sup>.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada sometidos a hemodiálisis tienen mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípido que la población general<sup>195-197</sup>. Los motivos por los cuales se desarrollan estos anticuerpos son diversos y no están claros, ya que no ha podido demostrarse su relación con fenómenos de bioincompatibilidad a las membranas de diálisis ni con otros factores. Estos anticuerpos antifosfolípido serían cofactor  $\beta$ 2-glicoproteína I-independientes, y por tanto no se asociarían al desarrollo de trombosis. Algunos autores relacionan estos anticuerpos con un aumento de las trombosis del acceso vascular para hemodiálisis, pero este fenómeno no ha sido confirmado por otros<sup>198-200</sup>. En casos con trombosis de la fístula arteriovenosa y presencia de anticuerpos antifosfolípido, la decisión terapéutica debe individualizarse<sup>201-203</sup>.

Varios trabajos han descrito una alta incidencia de trombosis precoz del injerto renal (25-37,5%) en enfermos trasplantados con positividad de anticuerpos antifosfolípido y una menor supervivencia de la función de éstos, encontrándose lesiones características de la vasculopatía por SAF en las biopsias<sup>204,205</sup>. En pacientes con historia de trombosis en la etapa previa al trasplante y/o presencia de anticuerpos antifosfolípido a títulos altos, podría estar indicada la anticoagulación precoz. Sin embargo, el alto riesgo de que se produzcan hemorragias mayores en el posoperatorio inmediato del TR ha impedido la generalización de esta medida y obliga a realizar una cuidadosa evaluación y una estrategia terapéutica individualizada en cada caso<sup>206,207</sup>.

## 5. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS Y CASOS RESISTENTES. NUEVOS FÁRMACOS

### 5.1. Recidivas de nefropatía lúpica

El término recidiva contempla la reaparición de signos de actividad renal tras haber inducido una respuesta parcial o completa con el tratamiento (ver definición en secciones 1.4 y 1.5). La recidiva suele asociarse con síntomas extrarrenales e indicadores bioquímicos de actividad, aunque de forma infrecuente puede ocurrir en ausencia de los mismos.

#### Propuestas

- **En presencia de signos de recidiva renal, se debería descartar la presencia de otra enfermedad o proceso (SAF con microangiopatía trombótica, nefritis secundaria a AINE, nefropatía isquémica ateromatosa, etc.) y asegurar el adecuado cumplimiento terapéutico (NG).**
- **En caso de recidiva, se deberían optimizar las medidas generales (control del peso corporal, evitar sobreexposición solar, antiproteínúricos, hidroxicloroquina, control de los factores de riesgo vascular, etc.) (NG).**
- **En caso de recidiva moderada o grave tras la respuesta completa o parcial, recomendamos tratar con el mismo tratamiento de inducción y de mantenimiento que fue eficaz inicialmente. El tratamiento debe hacerse de forma precoz para minimizar el riesgo de fibrosis residual (1C).**
- **Si se indicó ciclofosfamida en el ciclo previo de inducción, y el riesgo de toxicidad es inaceptable por dosis acumulada o aparición de efectos adversos, estaría indicado el uso de micofenolato (NG).**
- **Se debería considerar la realización de una nueva biopsia renal si se detecta un cambio en el perfil de expresión clínica de la enfermedad, como signos indicativos de microangiopatía trombótica, si se sospecha cambio en la clase de nefritis lúpica o si el deterioro renal pudiera ser secundario a nefropatía terminal/cicatricial, más que actividad lúpica, por discordancia entre la clínica extrarrenal, los biomarcadores de actividad y los signos de afección renal (NG).**

#### Justificación

Aunque el LES es una enfermedad caracterizada por el curso clínico en forma de brotes, la epidemiología de las recidivas de la nefritis lúpica tras una remisión parcial o completa es poco conocida. Éstas pueden presentarse hasta más de 20 años tras el primer episodio, si bien suelen ser poco frecuentes tras la primera década desde el diagnóstico<sup>208</sup>. Un

estudio observacional y prospectivo de una única cohorte mostró que hasta un 40% de los que tuvieron una respuesta completa presentaron una recidiva tras una mediana de 41 meses, mientras que el porcentaje ascendió al 63% de los respondedores parciales tras una mediana de 11,5 meses<sup>209</sup>. No conocemos de manera precisa los factores de riesgo para las recidivas, aunque parece claro que el hecho de no alcanzar la remisión completa es uno de los principales<sup>210</sup>. Además, estas recidivas se asocian con un declive en la función renal y mayor riesgo de presentar ERCA con necesidad de soporte dialítico<sup>211</sup>. Por ello se debe mantener el seguimiento periódico cada 3-6 meses como máximo, incluso en aquellos pacientes sin actividad clínica ni analítica tras la remisión, de cara a asegurar una detección y tratamiento precoz de las recidivas.

No hay estudios aleatorizados en los que se compare la eficacia/seguridad de distintos tratamientos en inducir remisión en caso de recidiva. Estudios observacionales indican que es posible obtener de nuevo la remisión tanto con ciclofosfamida<sup>212</sup> como con micofenolato mofetilo<sup>213</sup>. No hay datos que sugieran que el tratamiento con rituximab sea de mayor eficacia que micofenolato o ciclofosfamida ni prevenga la aparición de ulteriores recidivas<sup>214</sup>. Se han descrito respuestas a rituximab en enfermos con formas recidivantes en estudios observacionales<sup>215</sup>.

Aunque las cifras son variables, no se debe olvidar que se han descrito hasta un 50% de cambios en la clase de nefritis lúpica en las rebiopsias<sup>216</sup>. La transformación más frecuente es de la clase III a la IV<sup>13</sup> y hasta un 20-30% de los pacientes sin proliferación en la biopsia inicial podrían presentarla en una recidiva posterior, siendo mucho menos frecuente la transformación de una clase proliferativa en una no proliferativa<sup>37</sup>. En este sentido, se debiera plantear la rebiopsia si se evidencia aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo (especialmente si la primera biopsia reveló una clase no proliferativa), aumento de creatinina sérica o evolución inexplicada hacia la insuficiencia renal, dudas clínicas respecto al grado de actividad/cronicidad de lesiones renales o sospecha de nefropatía no relacionada con lupus (tabla 7).

## 5.2. Pacientes resistentes o no respondedores

La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta total o parcial de la afección renal tras haber completado la fase de inducción. Puede observarse resistencia renal asociada a persistencia de signos de actividad extrarrenal o en ausencia de los mismos.

A pesar de la aparente sencillez en la formulación de esta definición, en la actualidad no hay un acuerdo unánime sobre cuál debe ser el tiempo mínimo de la fase de inducción o la dosis acumulada mínima de fármacos inmunosupreso-

res necesarios para considerar que un enfermo es resistente al tratamiento.

## Propuestas

- **Recomendamos el cambio de esquema terapéutico si no hay datos de respuesta antes de completar los seis meses de tratamiento de inducción (1B).**
- **En los enfermos con insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva, con elevados índices de actividad en la biopsia y/o proliferación extracapilar, se debería considerar la intensificación de tratamiento si no hay mejoría al final de la cuarta semana (NG).**
- **En pacientes no respondedores, deberíamos descartar la presencia de otra enfermedad o proceso (SAF con microangiopatía trombótica, nefritis secundaria a AINE, nefropatía isquémica ateromatosa, etc.) y asegurar el adecuado cumplimiento terapéutico (NG).**
- **Consideramos necesario asegurar el cumplimiento de las indicaciones generales (control del peso corporal, evitar sobreexposición solar, antiproteínúricos, hidroxicloroquina, control de los factores de riesgo vascular, etc.) (NG).**
- **Recomendamos que los enfermos con criterios de resistencia a ciclofosfamida o micofenolato sean tratados con el esquema terapéutico de inducción alternativo (micofenolato o ciclofosfamida, respectivamente) (1A).**
- **En caso de resistencia a los regímenes de inducción de eficacia contrastada (ciclofosfamida y micofenolato), sugerimos el uso de tratamientos alternativos como rituximab (2B), anticalcineurínicos (2B), inmunoglobulinas (2C), o utilizar estrategias basadas en combinación de fármacos (2B).**
- **En ausencia de respuesta al tratamiento, se debería considerar la realización de una nueva biopsia renal si la persistencia de actividad renal no se asocia con signos de actividad extrarrenal y si los niveles de complemento y anti-ADN son normales, de cara a excluir que la causa de resistencia sea un cambio de patrón histológico o una glomeruloesclerosis avanzada (NG).**

## Justificación

Los resultados de estudios de cohorte y de ensayos clínicos coinciden en señalar que la probabilidad de respuesta tras tratamiento de inducción con ciclofosfamida o micofenolato es

similar y se sitúa en cifras del 50% al final del primer año y de aproximadamente un 75-80% a los dos años. Aproximadamente el 20% de los enfermos no consiguen una respuesta con los protocolos de inducción actualmente vigentes. La mayoría de los pacientes manifiestan cierto grado de respuesta en el primer año del inicio de la terapia, aunque entre un 5 y un 25% pueden tardar hasta 24 meses en alcanzar la remisión<sup>217,218</sup>, un hecho que obstaculiza la estandarización de una definición de pacientes no respondedores. Sin embargo, existen datos que apuntan a que la ausencia de mejoría de la función renal y/o de reducción de la proteinuria por debajo de 1 g/día a los seis meses de tratamiento de inducción predicen la evolución a insuficiencia renal crónica<sup>138</sup>, por lo que la clasificación como resistente y el cambio de esquema terapéutico deberían producirse antes de ese punto. En pacientes con insuficiencia renal rápidamente progresiva con signos histológicos de gravedad, el plazo para cambio de tratamiento en caso de ausencia de mejoría debería reducirse a cuatro semanas, dado el alto riesgo de lesiones irreversibles en este tipo de presentación.

Es importante excluir otras causas alternativas que expliquen la refractariedad, sobre todo la presencia de lesiones trombóticas, especialmente en pacientes con anticuerpos antifosfolípido o toxicidad por fármacos. Asimismo, es necesario constatar el correcto cumplimiento terapéutico, tanto en relación con la medicación inmunosupresora como en relación con las medidas generales. En el caso de que la inducción se haya realizado con pulsos de ciclofosfamida, es aconsejable registrar la fecha y dosis de cada ciclo y realizar un control de hemograma dos semanas tras la administración de cada ciclo para optimizar las dosis en función del recuento de leucocitos. En el caso de que la inducción se haya realizado con micofenolato, debe asegurarse que se ha llegado a la dosis máxima recomendada y que el enfermo cumple el tratamiento (los niveles circulantes de micofenólico no se correlacionan con la respuesta, pero pueden ser útiles para monitorizar la cumplimentación).

No hay estudios prospectivos aleatorizados en los que se compare la eficacia/seguridad de distintos tratamientos en enfermos con nefritis lúpica resistente. Sin embargo, la similar eficacia de ciclofosfamida y micofenolato mofetilo observada en ensayos clínicos<sup>21,94,95</sup>, así como las diferentes tasas de respuestas observadas en subgrupos específicos de pacientes (como los de raza negra)<sup>98</sup>, obligan a considerar estos dos fármacos en el primer escalón terapéutico de la nefritis lúpica proliferativa, por lo que si se constata resistencia a una de ellas debe emplearse la otra como primera opción.

Los resultados de estudios observacionales prospectivos (en los que hay variabilidad en el criterio de definición de resistencia) indican que en enfermos refractarios a micofenolato y ciclofosfamida es posible obtener remisiones con inmunoglobulinas, rituximab, o asociando inhibidores de calcineurina. Existe evidencias que sugieren que las altas dosis de inmunoglobulinas pueden inducir

respuesta en enfermos resistentes e incluso se ha descrito una eficacia comparable a la ciclofosfamida en la nefritis lúpica proliferativa<sup>219</sup>. Se pueden usar a las dosis habituales en las enfermedades autoinmunes sistémicas (400 mg/kg de peso durante 5 días o a dosis de 1 g/kg de peso 2 días). Debe evitarse el uso de preparados ricos en sucrosa por el riesgo de nefrotoxicidad y asumiendo que puede evidenciarse un aumento relativo de la proteinuria por la eliminación renal de dichas inmunoglobulinas.

Pese al fracaso de los ensayos EXPLORER<sup>220</sup> y LUNAR<sup>221</sup> en demostrar los objetivos primarios de rituximab en pacientes lúpicos con afectación extrarrenal y renal, respectivamente, existe evidencia acumulada en estudios observacionales del beneficio de este fármaco en pacientes con múltiples recaídas o resistentes a los protocolos estándar<sup>222-228</sup>, existiendo beneficio de su uso combinado con micofenolato, sin exceso de toxicidad<sup>228</sup>. La pauta habitualmente usada son cuatro dosis semanales de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o 1.000 mg repetidos en dos semanas. Existe menos experiencia con otros agentes biológicos, entre los que destaca el infliximab, ensayado con éxito en un número limitado de pacientes, aunque con mayores efectos secundarios que el rituximab<sup>229,230</sup>.

Estudios observacionales recientes aportan datos que indican que los fármacos inhibidores de calcineurina (ciclosporina A, 2,5 mg/kg/día y tacrolimus, 0,075 mg/kg/día), en combinación con otros fármacos como el micofenolato, pueden inducir remisiones en enfermos en los que persiste la actividad tras una inducción estándar. Sin embargo, su potencial efecto sobre la mejoría en el pronóstico de la función renal a largo plazo todavía no se ha demostrado<sup>232-234</sup>. En los enfermos que presenten un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min debe evitarse el tratamiento con inhibidores de calcineurina.

No hay datos que indiquen que la plasmaféresis o la inmunoadsorción induzcan una remisión en enfermos resistentes a otros tratamientos<sup>235</sup>.

Existen en la literatura múltiples fármacos (leflunomida, trasplante de médula ósea, trasplante de *stem cells*, dosis ablativas de ciclofosfamida, fludarabina, cladribine, clorambucilo, mizoribine, talidomida/lenalinomida, imatinib, etc.), que se han usado en estos pacientes de manera anecdótica, y están en desarrollo múltiples dianas terapéuticas, cuyo beneficio está por explorar.

La decisión de en qué momento debe intensificarse el tratamiento de inducción o de cuánto tiempo debe prolongarse éste antes de considerar al enfermo resistente debe individualizarse en cada caso en función de la gravedad de la nefropatía, considerando el equilibrio entre el riesgo de infección que conlleva una inmunosupresión excesiva y el riesgo de desarrollo de lesiones de fibrosis renal irreversible asociado a respuestas tardías o a ausencia de respuesta. Por otro lado, la falta de respuesta en el escenario clínico de ausencia de

otros datos de actividad renal o extrarrenal puede hacer plantear la posibilidad de rebiopsia para descartar la presencia de lesiones irreversibles sin potencial de mejoría con tratamiento inmunosupresor antes de intensificar el mismo.

### Conflictos de interés

Laboratorios Novartis ha colaborado en la organización de las reuniones presenciales del grupo y en la publicación del manuscrito.

Ninguna organización ajena a las sociedades científicas S.E.N. y GEAS-SEMI ha participado en la elección de los autores ni en la selección de la bibliografía, ni ha tenido acceso a los diferentes borradores o al texto final antes de su publicación.

**Guillermo Ruiz Irastorza.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Gerard Espinosa.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Miguel Ángel Frutos.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Juan Jiménez Alonso.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Manuel Praga.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**X. Lucio Pallarés.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Francisco Rivera.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Ángel Robles Marhuenda.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Alfons Segarra.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

**Carlos Quereda.** Declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66:898-904.
- Guyatt GH, Oxman AD, Visit GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70:2058-65.
- Quereda C, Barrio V, Gracia López F. Jerarquización del conocimiento científico. El sistema GRADE. *Nefrología Suplemento Extraordinario* 2009;29:7-14.
- Weening JJ, D'Agati VD. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
- Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:223-30.
- Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005;68:2288-97.
- Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, for the Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-306.
- Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-48.
- Falk RJ, Schur PH, Appel GB. Indications for renal biopsy in patients with lupus nephritis. UpToDate. In: Basow DS (ed.). UpToDate, Waltham, MA, 2011. UpToDate 2011.
- Rivera F. Biopsia renal. *NefroPlus* 2009;2:1-8.
- Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:1-8.
- Daleboudt GM, Bajema IM, Goemaere NN, et al. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3712-7.
- Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2822-6.
- Hebert LA, Birmingham DJ, Shidham G, et al. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c177-c182.
- Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76:1284-8.
- Moroni G, Radice A, Giammarresi G, 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;68:234-7.
- Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:638413.
- Nachman PH, Glassock RJ. Vascular, Glomerular and Interstitial Diseases. *NephSAP* 2010;9:150-9.
- Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease.

- ase in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.
21. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
  22. Beier UH, Green C, Meyers KE. Caring for adolescent renal patients. *Kidney Int* 2009;77:285-91.
  23. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.
  24. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;365:801-3.
  25. Buttgerit F, Straub R, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
  26. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
  27. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
  28. Curtis J, Westfall A, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-6.
  29. Gladman D, Urowitz M, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.
  30. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43:1801-8.
  31. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560-4.
  32. Burgos P, Mcgwin G, Reveille J, et al. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1720-5.
  33. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60.
  34. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
  35. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
  36. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
  37. Houssiau F A, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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;46:2121-31.
  38. Illei GG, Austin HA, Crane M, 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;135:248-57.
  39. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;63:525-9.
  40. Kong KO, Badsha H, Lian TY, et al. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares. *Lupus* 2004;13:212-3.
  41. 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;69:20-8.
  42. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, et al. Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso Gladel. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-62.
  43. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366-70.
  44. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly J. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:94-101.
  45. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281-8.
  46. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Mcgwin G, et al, LUMINA Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXX, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9.
  47. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:775-84.
  48. Ruggenenti P, Pensa A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion is the best predictor of ESRF in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998;53:1209-16.
  49. Masood S, Jayne D, Karim Y. Beyond immunosuppression-challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:106-15.
  50. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008;52:475-85.
  51. Tse K, Li F, Tang S, Tang CS, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:942-52.
  52. Durán-Barragán S, Mcgwin G Jr, Vila LM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decrease risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus-results from LUMINA (LIX): a multiethnic UC cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1093-96.
  53. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1173-83.

54. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.
55. Mok CC, Poon W L, Lai JPS, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010;39:42-9.
56. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:873-80.
57. Doria A, Schoenfeld Y, Wu R et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-7.
58. Haque S, Gordon C, Isenberg D, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: The Lupus and Atherosclerosis Evaluation of Risk (LASER) Study. *J Rheumatol* 2010;37:322-9.
59. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin-angiotensin system blockage and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:791-805.
60. Waanders F, Vaidya VS, Van Goor H, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:16-25.
61. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus—a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R186.
62. Scalzi LV, Bhatt S, Gilkeson RC, et al. The relationship between race, cigarette smoking and carotid intimal medial thickness in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:1289-97.
63. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001;153:1089-93.
64. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-27.
65. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008;68:925-47.
66. Lakshminarayanan S, Wals S, Mohanraj, M et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102-8.
67. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients. *Rheumatology* 2007;46:1185-90.
68. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
69. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:920-3.
70. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1387-95.
71. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: A randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647-52.
72. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004;13:673-8.
73. Mok C, Ying K, Ng W, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:25-33.
74. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:311-9.
75. Somers E, Marder W, Christman G, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2761-7.
76. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539-49.
77. Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, et al. OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-58.
78. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurology* 2009;8:998-1005.
79. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.
80. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus* 2006;15:778-83.
81. Mekinian A, Queyrel V, Durand-Joly I, et al. PCR *Pneumocystis jirovecii* positive chez les patients atteints de maladie auto-immune: Pneumocystose pulmonaire ou simple colonisation? *Rev Med Int* 2010;194-9.
82. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis *Lupus* 2009;18:257-63.
83. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:845-51.
84. González-Crespo MR, López-Fernández JL, Usera G, et al. Outcome of silent nephritis. *Sem Arthritis Rheum* 1996;26:468-76.
85. Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2010;39:181-9.
86. Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? *Curr Op Rheumatol* 2010;22:252-6.
87. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD002922.
88. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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;69:61-4.
89. Zeher M, Doria A, Lan JL, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in combination with two corticosteroids regimens for the treatment of lupus nephritis flare—Results of the MYLUPUS Study. *Lupus* 2011;20:1484-93.
  90. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
  91. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-42.
  92. Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968-75.
  93. Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 2009;48:944-52.
  94. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis. Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2010;89:227-35.
  95. Lee YH, Woo JH, Choi SH, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-10.
  96. Mak SK, Lo KY, Lo MW, et al. Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with active lupus nephritis. *Nephrology* 2008;13:331-6.
  97. Kitiyakara C, Ophascharoensuk V, Changsirikulchai V, et al. Treatment of lupus nephritis and primary glomerulonephritis with enteric-coated mycophenolate sodium. *Clin Nephrol* 2008;69:90-101.
  98. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49:128-40.
  99. Tse KC, Tang CS, Lam MF, et al. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009;36:76-81.
  100. Wilson ECF, Jayne DRW, Dellow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology* 2007;46:1096-101.
  101. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
  102. Sahin GM, Sahin S, Kiziltas S, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis. *Renal Fail* 2008;30:865-9.
  103. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
  104. Dooley MA, Jayne D, Ginzler E, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
  105. Walsh M, Jayne D, Moist L, et al. Practice pattern variation in oral glucocorticoid therapy after the induction of response in proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:628-33.
  106. Mok CC, Ying K, Ng W, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:25-33.
  107. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541-8.
  108. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901-11.
  109. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:15-20.
  110. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152-60.
  111. Mok CC, Ying KY, Lau CS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:269-76.
  112. Tse KC, Lam MF, Tang SC, et al. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus* 2007;16:46-51.
  113. Szeto CC, Kwan BCH, Lai FMM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008;47:1678-81.
  114. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:299-305.
  115. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
  116. Coplon NS, Diskin CJD, Petersen J, et al. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983;308:186-90.
  117. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1749-52.
  118. Cervera R, Khamashta MA, Font J, 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 (Baltimore)* 2003;82:299-308.
  119. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* 2009;36:63-7.
  120. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152-60.
  121. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, et al. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997;51:1188-95.

122. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al for the Collaborative Study Group. Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244-54.
123. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, et al. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993;39:175-82.
124. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:212-20.
125. Mercadal L, Montcels T, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771-8.
126. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009;18:1091-5.
127. Austin HAR, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
128. Balow JE, Austin HA, Muenz LR, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984;311:491-4.
129. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-37.
130. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High-risk features of lupus nephritis: Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-8.
131. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-63.
132. Lim CS, Chin HJ, Jung YC, et al. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999;52:139-47.
133. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2009;29:1057-67.
134. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:890-5.
135. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-64.
136. Mok CC, Ho CTK, Chan KW, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003-101.
137. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:46-53.
138. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
139. Gipson KL, Gipson DS, Massengill SA, et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: Focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1962-7.
140. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis-predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002;29:693-9.
141. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1281-90.
142. Kessler M, Frimat L, Panescu V, et al. Impact of nephrology referral on early and mid-term outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance REnale chronique terminale en Lorraine (EPiREL): Results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:474-9.
143. Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2797-802.
144. Huang JW, Hung KY, Yen CJ, et al. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: outcomes and infectious complications. *Perit Dial Int* 2001;21:143-7.
145. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
146. Rietveld A, Berden JH. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3056-60.
147. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH: Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med* 1990;89:169-74.
148. Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, et al. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol* 1999;26:1490-4.
149. Okano K, Yumura W, Nitta K, et al. Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001; 40:598-602.
150. Krane N, Burjak K, Archie M, et al. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:872-9.
151. Lee PT, Fang HC, Chen CL, et al. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003;12:827-32.
152. Goo Ys, Park Hc, Choi Hy, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004;45:199-206.
153. Weng CH, Hsu CW, Yu CC, et al. Dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:451-6.
154. Mojcić CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100-7.
155. Andrews PA, Warr KJ, Hicks A, et al. Impaired outcome of continuous ambulatory peritoneal dialysis in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1104-8.



156. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006;82:612-8.
157. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, et al. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623-30.
158. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:95-8.
159. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997;52:538-58.
160. Stone J, Amend W, Criswell L. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1040-7.
161. Ghafari A, Etmadi J, Adrdalan MR. Renal transplantation in patients with lupus nephritis: a single centre experience. *Transplant Proc* 2008;40:143-4.
162. Quereda C, Pardo A, Lamas S, et al. Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 1988;49:39-44.
163. Marcén R, Pascual J, Quereda C, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis of kidney allograft vessels. *Transplant Proc* 1990;22(4):1396-8.
164. Osman C, Swaak A. Lymphocytotoxic antibodies in SLE: a review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994;13:21-7.
165. Lochhead KM, Pirsch JD, D'Allesandro AM, et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1996;49:512-7.
166. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e1-6.
167. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709-12.
168. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:161-7.
169. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89-94.
170. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:519-25.
171. Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:344-7.
172. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:260-8.
173. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599-604.
174. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45.
175. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996;35:133-8.
176. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002;41:643-50.
177. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:222-6.
178. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-20.
179. Kong NCT. Pregnancy of a lupus patient—a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:268-72.
180. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998;7:622-9.
181. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008;336:211-5.
182. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55.
183. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209-18.
184. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri MA. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7.
185. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1897-904.
186. Oviyasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991;1:19-25.
187. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
188. Cooper WO, Hernández-Díaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
189. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
190. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569-79.
191. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:509-22.
192. Moroni G, Ventura D, Riva P, 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.
193. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3147-54.
194. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arzuza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18.

195. Quereda C, Pardo A, Lamas S, et al. High prevalence of lupus anticoagulant in hemodialysis patients. *Life Support Syst* 1985;3 S1:58-62.
196. Quereda C, Pardo A, Lamas S, et al. Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 1988;49:39-44.
197. García-Martín F, De Arriba G, Carrascosa T, et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:543-7.
198. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, et al. Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1194-8.
199. Phillips AO, Jones HW, Hambley H, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in haemodialysis patients. *Nephron* 1993;65:350-3.
200. Prieto LN, Suki WN. Frequent hemodialysis graft thrombosis: association with antiphospholipid antibodies. *Am J Kidney Dis* 1994;23:587-90.
201. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995;48:794-800.
202. Shafi ST, Gupta M. Risk of vascular access thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus on hemodialysis. *J Vasc Access* 2007;8:103-8.
203. Lee CH, Wang IK, Chen TC, et al. Anticardiolipin antibodies and vascular access thrombosis in Taiwanese haemodialysis patients with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Int J Clin Pract* 2006;60:1591-5.
204. Marcen R, Pascual J, Quereda C, et al. lupus anticoagulant and thrombosis of kidney allograft vessels. *Transplant Proc* 1990;22:1396-8.
205. Canaud G, Bienaimé F, Noël LH, et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010;10:2051-60.
206. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:139-49.
207. Vaidya S, Sellers R, Kimball P. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000;69:1348-52.
208. Moroni G, Greloni GC, Ponticelli C. Late recurrence of lupus nephritis after long-term clinical remission. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:849-52.
209. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.
210. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-72.
211. Gibson KL, Gipson DS, Massengill SA, et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1962-7.
212. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-64.
213. Suría S, Checa MD. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses after treatment with steroids and cyclophosphamide. *Nefrologia* 2007;27:459-65.
214. Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-87.
215. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2157-60.
216. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:530-9.
217. Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 2001-10.
218. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:71-81.
219. Rauova L, Lukac J, Levy Y, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis—a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001;10:209-13.
220. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
221. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (In): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR Study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60:S1149.
222. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, 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.
223. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase i/ii dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-9.
224. Smith KG, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
225. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-66.
226. Díaz-Lagares C, Croca S, Shangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimm Rev* 2011 [Epub ahead of print].

227. Carroll RP, Brown F, Kerr PG. Anti-cd20 antibody treatment in refractory class iv lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:291-3.
228. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:826-33.
229. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451-4.
230. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, et al. Study Group on Nephrology at the National Hospital Organization of Japan. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:416-21.
231. Ogawa H, Kameda H, Amano K, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010;19:162-9.
232. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009;19:606-15.
233. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:6-12.
234. Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Segarra Medrano A, et al. Long-term outcomes-mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3939-48.
235. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, et al. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2008;12:298-305.