

Nefritis Lúpica: Nuevas Propuestas Diagnósticas y Controversias para el Desarrollo de Nuevas Terapias

Lupus Nephritis: Novel Diagnosis Approaches and Controversies for the Development of New Therapies

**Cristhyan Pacheco-Ayos¹,
Hugo Rafael Corrales-
Santander², Heliana Padilla-
Santos³, María Díaz-Romero³,
Luis Moscote-Salazar⁴ and
Libia Manotas-Molina¹**

- 1 Médico, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia
- 2 Médico, Magíster en Toxicología, Profesor Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
- 3 Grupo de Investigación GINUMED, Facultad de Medicina – Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena de Indias, Colombia
- 4 Médico, Especialista en Neurocirugía-Cuidado Crítico, Director de Cartagena Neurotrauma Research Group, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

***Correspondencia:**

Hugo Rafael Corrales-Santander

✉ hugocorrales@live.com

Resumen

La nefritis lúpica es una de las entidades más relevantes del espectro del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), dada su alta morbimortalidad y siendo la única manifestación que por sí sola es diagnóstica según los criterios actuales. El diagnóstico puede sospecharse mediante pruebas de rutina como la elevación acelerada de creatinina sérica junto con una proteinuria persistente. El gold-standard para el diagnóstico es la biopsia renal. La ISN/RNP en 2003 se propuso un sistema de clasificación, el cual ha sido criticado por tener poca reproducibilidad interobservador y carecer de objetividad en algunas nomenclaturas. En abril del presente año se publica una revisión a estas definiciones y se propone mejorar el sistema de clasificación de actividad de la enfermedad. Para evitar las biopsias sistemáticas se buscan biomarcadores tejido-específicos que reflejen fielmente la actividad inflamatoria de la enfermedad y tengan valor pronóstico. La terapia convencional también se ha replanteado, pues aún existe un margen no satisfactorio de pacientes que progresan a enfermedad renal crónica con necesidad de terapia de reemplazo renal. La tendencia de los nuevos ensayos clínicos va enfocada al uso de biológicos con otras dianas farmacológicas y que a su vez puedan disminuir la tasa de efectos adversos asociados a los medicamentos citotóxicos usados convencionalmente.

Palabras clave: Lupus eritematoso; Sistémico; Nefritis lúpica; Biomarcadores

Abstract

Objective: Lupus nephritis is one of the most relevant entities in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) given its high morbimortality and being the only manifestation that is diagnostic for itself, according to current criteria. The diagnosis can be suspected through routine test like accelerated elevation of seric creatinine with a persistent proteinuria. The gold standard for diagnosis is the renal biopsy. In 2003 the ISN/RNP proposed a classification system, which has been criticized for having poor reproducibility and lacking of objectivity in

some nomenclatures. In April of current year is published a review of this definitions and is proposed improving the classification system of disease-activity. In order to avoid systematic biopsies, it is searched tissue-specific biomarkers which can faithfully reflect the disease inflammatory activity and have prognosis value. The conventional therapy has been restated as well, because there is still a non-satisfactory margin of patients that progress to chronic kidney disease with need of renal replacement therapy. The tendency of novel clinical trials is focused on the use of biological drugs with other pharmacological targets and also can lower the adverse effect rates associated to conventional cytotoxic drugs currently used.

Keywords: Lupus erythematosus; Systemic; Lupus nephritis; Biomarkers

Fecha de recepción: September 18, 2018, **Fecha de aceptación:** December 18, 2018, **Fecha de publicación:** December 26, 2018

Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinflamatoria, siendo el modelo clásico de patología autoinmune por depósito de autoanticuerpos en prácticamente todos los tejidos del organismo, de allí que sea de una de las entidades con mayor y más diversas manifestaciones documentadas [1].

A pesar de los avances en inmunología, queda mucho por dilucidar en cuanto a la patogenia de esta enfermedad. Se reconocen factores medioambientales y hormonales como influyentes en el desarrollo, siendo el último uno de los puntos de mayor estudio, pues se corrobora en la epidemiología de esta enfermedad, ya que es más frecuente en mujeres en edad reproductiva, observándose rangos entre 7:1 hasta 15:1 en la relación mujer: hombre [2].

El principal factor patogénico reconocido en el lupus, es el depósito de inmunocomplejos que se ha relacionado con una mayor tasa de apoptosis de células mononucleares y una deficiente remoción de los complejos inmunes depositados. Dichos fenómenos se han asociado a genes tales como el FcGR, FcγRIIa, FcγRIIb y el ITGAM, el cual codifica el receptor del complemento C3 [3]. También con mucha frecuencia se ve en los pacientes con lupus un fenómeno denominado “sello del interferón”, el cual consiste en un patrón de sobreexpresión de genes dependientes de IFN tipo I, patrón con alta heredabilidad y agregación familiar [4]. Otras alteraciones presentes, esta vez en el campo celular y humoral, relacionadas con la patogenia del lupus, es la pérdida de tolerancia hacia autoantígenos por parte de los linfocitos T, causando infiltración y daño tisular y a su vez una falta de regulación hacia los linfocitos B, los cuales en últimas son los productores de los inmunocomplejos ya mencionados. Esta autorreactivación de linfocitos T también genera un ambiente proinflamatorio mediado por citoquinas, siendo las más frecuentes el interferón-γ, la IL-17 la cual es una potente citoquina inflamatoria que se encuentra aumentada en los pacientes con lupus [5]. Además de los linfocitos, otra de las células implicadas en la patogenia del Lupus, son los neutrófilos

y las denominadas NETs (Neutrophil Extracellular Traps), que se definen como estructuras extracelulares compuestas de ADN en forma de malla que atrapan microorganismos y los envuelve entre agentes microbianos tales como mieloperoxidasa, elastasa, proteinasa 3 entre otras. Dichas trampas se han evidenciado en pacientes con LES dado que de no ser removidas correctamente pueden servir como fuente de autoantígenos en los tejidos en los que se encuentren presentes [6].

Criterios Diagnósticos

Para el diagnóstico de lupus, los criterios actuales propuestos en 2012 por el grupo SLICC (The Systemic Lupus Collaborating Clinics) se componen de 11 criterios clínicos y 6 inmunológicos, de los que deben cumplirse 4 o más y que al menos uno sea clínico y otro inmunológico; o la confirmación por biopsia de nefritis lúpica con anticuerpos positivos (ANA o Anti-DNAN) [7].

Resaltando el último criterio diagnóstico, es evidente la importancia diagnóstica, clínica, terapéutica y pronóstica de la nefritis lúpica. La prevalencia de esta condición varía entre 35 al 70% de los casos y suele ser una de las complicaciones más severas y de mal pronóstico en el curso de la enfermedad, posicionándose dentro de las principales causas de muerte en los pacientes. Debe sospecharse siempre la presencia de una nefritis activa en todo paciente que curse con un sedimento urinario patológico (cilindros celulares, hemáticos, granulares, etc.), proteinuria persistente o deterioro de la función renal [8].

Sospechada la nefritis lúpica activa el paso recomendado para clasificarla es la biopsia renal, la cual se ha estandarizado de acuerdo a los criterios propuestos por la ISN/RPS (International society of nephrology/Renal pathology society) en 2003. Dichos criterios clasifican a la nefritis lúpica en seis clases de acuerdo al sitio de acumulación de los inmunocomplejos en los glomérulos, la presencia o no de proliferación mesangial o endocapilar, el porcentaje de glomérulos afectados, siendo menor al 50% un compromiso focal (Clases I, II y III) y mayor a este un compromiso difuso (clases IV, V y VI), la presencia de lesiones activas, crónicas o ambas [9].

Sin embargo a lo largo del tiempo, se han documentado dificultades e inconsistencias con esta clasificación, lo cual ha llevado a diferentes propuestas en cuanto a la definición e interpretación de los hallazgos histológicos. Una de estas propuestas, es la realizada por un consenso de expertos en 2016, donde se propone una revisión a estos criterios [10].

Dentro de los cambios propuestos, se sugiere eliminar la subdivisión S y G de la clase IV, por tener poca reproducibilidad interobservador, sin embargo mientras se consoliden nuevos criterios, sugieren mantenerlos dentro de la descripción microscópica, pues han demostrado tener cierto valor con la correlación clínica del paciente. Otro de los cambios importantes es la modificación del sistema semicuantitativo que clasifica los cambios activos y crónicos (A, C y A/C) propuestos por el NHI toda vez que la antigua nomenclatura guarda cierto valor predictivo en el desarrollo de insuficiencia renal [11].

Terapias Actuales

Una vez realizada la biopsia y clasificada la nefritis lúpica, el siguiente paso es definir que tratamiento requiere el paciente. Aunque la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos es la forma más frecuente de nefritis lúpica, existen otros mecanismos de lesión renal que solo pueden objetivarse mediante la biopsia renal y que requieren un abordaje diferente a la mediada por inmunocomplejos. Cabe señalar que por lo general las clases I y II de la clasificación ISN/RNP son asintomáticos clínicamente y no requieren tratamiento, y que de existir hallazgos clínicos se obligaría a nueva biopsia para descartar otros procesos o una evolución hacia otra clase. Los esquemas que se proponen a continuación tienen evidencia y respaldo hacia las clases III, IV y V. La clase VI por definición corresponde a la categoría G5 de la clasificación KDIGO de ERC por lo que no se justifica tratamiento inmunosupresor ya que es una condición irreversible [12].

Los esquemas actualmente usados en el tratamiento de la nefritis lúpica recomiendan hacer una inducción de aproximadamente 3-6 meses de forma intensiva y luego seguir en fase de mantenimiento durante al menos 2-3 años. Se recomienda iniciar la inducción con corticoides a dosis inmunosupresoras (0,5-1 mg/kg/día) con prednisona o pulsos endovenosos por tres días consecutivos. Luego asociarse con un medicamento inmunosupresor, dentro de los cuales se tienen como opciones, la ciclofosfamida (teniendo disponible dos regímenes, el del NIH y el régimen de dosis baja propuesto por Euro-Lupus). También hay evidencia de eficacia con el uso de Mofetil micofenolato como medicamento inductor,

con un mejor perfil de seguridad y toxicidad con respecto a la ciclofosfamida. Para la fase de mantenimiento, las opciones que tienen evidencia se encuentran el mofetil micofenolato o azatioprina con eficacia comparable [13].

Además de lo anterior, la evidencia sugiere que los pacientes con nefritis lúpica deban recibir antimaláricos, pues se ha demostrado que previene nuevos brotes de la enfermedad y mejora el pronóstico de los pacientes, en especial aquellos con nefritis lúpica. También se recomienda el bloqueo del sistema RAA con IECAS o bloqueantes ARA-II para el tratamiento de la proteinuria, asociado también a la intervención de los demás factores de riesgo cardiovascular [14].

Empezado el manejo de la nefritis lúpica, queda por definir las posibles respuestas obtenidas al tratamiento y la conducta a seguir en estos casos. Se tiene un consenso de la sociedad argentina de reumatología [15] (**Tabla 1**).

Sin embargo, estos criterios propuestos pueden solaparse con otras entidades diferentes a la nefritis lúpica, y el éxito del tratamiento depende de valorar correctamente si se está ante una enfermedad activa o en remisión. Lo cual abre dos caminos: ¿Es necesario repetir una biopsia para evaluar la respuesta? ¿Existen biomarcadores específicos que evalúen la nefritis lúpica? [16].

Biopsias seriadas podrían dar información de que tan bien se correlaciona la respuesta histológica con los parámetros de función renal utilizados. Sin embargo, datos de biopsias tomadas antes y durante el tratamiento tienden a ser discordantes. En una cohorte sueca de pacientes (n=67) se protocolizó toma de biopsia luego de 8 meses de iniciada la fase de inducción, encontrándose que 29% de los pacientes con remisión completa y 61% con remisión parcial persistían con actividad inflamatoria histológica [17]. A pesar de esto, se encuentra en la literatura que diferentes autores sostienen la importancia de un seguimiento histológico. Por ejemplo, en un estudio observacional realizado por Rodríguez, se tuvo una población de 100 pacientes, 57 con biopsia seriada y 43 sin biopsia seriada, obteniendo como resultado a un año mayor proporción de pacientes con deterioro de la función renal y de pacientes con terapia de reemplazo renal (58,1% vs 41,9% y 9% vs 1% respectivamente) comparado con el grupo de biopsia seriada. De lo anterior se puede deducir que, a pesar de la posible discordancia entre los hallazgos histológicos y los resultados clínicos, la confirmación mediante biopsia de persistencia en la actividad inflamatoria a pesar de una remisión clínica podría sustentar continuar con el tratamiento inmunosupresor para prevenir una progresión de la clase que no se evidencie mediante pruebas de función renal estándares [18].

Tabla 1 Conceptos de actividad y respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica. Adaptado de Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología. Primer consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica 2011.

Actividad	Presencia de proteinuria reproducible mayor o igual a 500 mg/día y/o sedimento urinario activo y/o descenso de un 25% en la depuración de creatinina
Remisión	Proteinuria menor a 200 mg/día con sedimento urinario sin alteraciones y una depuración mayor a 90 mL/min en los últimos 6 meses
Recaída	Cualquiera de los siguientes: Proteinuria mayor a 500 mg/día o el doble a un valor previo. Sedimento patológico (más de 5 hematíes/c, más de 5 leucocitos/c y más de un cilindro celular/c). Aumento de la creatinina sérica mayor a un 25% o descenso del 25% de la depuración de creatinina.
Respuesta	Proteinuria menor a 200 mg/día o menos del 50% del valor inicial, sedimento con menos de 5 hematíes/c o menos de 5 leucocitos/c. Creatinina sérica menor o igual a 1,2 mg/dL o aumento de la depuración mayor a 90 mL/min.

Nuevas Propuestas Diagnósticas

De esta última premisa, se sustenta la anteriormente expuesta: ¿Existe un biomarcador de actividad específico para nefritis lúpica? Esta idea se ha explorado toda vez que siendo el gold standard la biopsia renal, por ser un método invasivo de alto riesgo de complicaciones y costos, no es viable su repetición seriada. En búsqueda de un marcador equiparable a la biopsia renal, se han intentado biomarcadores séricos y urinarios, teniendo más favorabilidad los últimos, pues su origen estaría relacionado directamente con el tejido implicado [19]. Aunque se encuentran incontables prospectos, los que han demostrados más promisorios y consistentes resultados han sido la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilo (uNGAL) urinaria y el inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (uTWEAK). Cumpliendo ambos encontrarse elevados durante los brotes con respecto a etapas inactivas y estables. Además, correlacionándose bien con el score de actividad SLEDAI y también demostrando poder predictivo. Por ejemplo, el uTWEAK tuvo un alto OR (7.36) para predecir la aparición de nefritis en pacientes con LES, mientras que con el uNGAL se demostró una elevación inclusive 3 meses antes de un agravamiento de la nefritis lúpica y demostró una correlación con brotes demostrados por biopsia inclusive mayor que el marcador convencional anti-dsDNA [20].

Por último, los avances en inmunología han logrado entender un poco más la compleja fisiopatología alrededor de la nefritis lúpica, evidenciándose así nuevas dianas terapéuticas implicadas en el desarrollo de esta condición. El paradigma actual de las nuevas propuestas terapéuticas es obtener un fármaco que alcance los resultados primarios deseados con eficacia tanto clínica como inmunológica (en términos de biomarcadores), reducir la tasa de efectos adversos en comparación a la terapia convencional y que en últimas retrase la aparición de la enfermedad renal en estadio terminal [21,22]. Sin embargo, esto ha sido esquivo, no solo para la nefritis lúpica si no para el gran conglomerado de enfermedades autoinmunes, resaltando por ejemplo que, en los últimos 60 años, solamente un nuevo fármaco ha sido aprobado para pacientes lúpicos no renales, como es Belimumab [23].

Pese a los fallidos intentos por obtener fármacos que se ajusten a estas demandas, las revisiones de estos estudios han permitido

dilucidar errores que a futuro pueden mejorarse para próximos ensayos clínicos.

Analizando los ensayos LUNAR (Nefritis lúpica) y EXPLORER (Lupus no renal), los cuales buscaban demostrar la eficacia de Rituximab [24,25], se puede evidenciar el siguiente punto: La continuación de la medicación inmunosupresora previa puede generar un sesgo a la hora de establecer una relación intervención-efecto. En su diseño metodológico, tanto a los grupos intervención como placebo se iniciaba previamente ciclos de esteroides, los cuales tienen incidencia en la evaluación de la respuesta [26], ya que estos fármacos son de uso estándar en los regímenes de tratamiento para Nefritis lúpica. En este punto, la viabilidad de realizar un ensayo clínico que excluya tratamientos convencionales previos y/o durante el curso del estudio parece no ser posible, pues se expondría a los pacientes a un riesgo elevado de morbimortalidad como lo es la nefritis lúpica no tratada [27].

Por otra parte, se resalta que algunos estudios que evidencian aparente efectividad de los nuevos fármacos propuestos carecen de muestra suficiente para ser estadísticamente significativos o extrapolables a otras poblaciones [28], como, por ejemplo, el estudio de eficacia a corto plazo de Bortezomib por Zhang et al, en la cual la muestra fue de 5 pacientes [29], o el mismo estudio LUNAR que contó con 144 pacientes [24]. No obstante, se sabe que algunas terapias actualmente usadas y validadas en Reumatología provienen de estudios pequeños, con menos de 100 pacientes, como por ejemplo el uso de ciclofosfamida, el régimen Euro-Lupus o el uso de hidroxicloroquina en la prevención de crisis lúpicos [30-32].

Otro punto para tomar en cuenta es la elección del desenlace primario deseado en una población objeto no bien definida. La heterogeneidad de presentaciones clínicas y espectros inmunológicos (perfil de anticuerpos positivos) de esta enfermedad hace factible la idea que no todos los pacientes responderán de igual modo al mismo fármaco y por consiguiente fallarán para alcanzar el desenlace primario [33]. Este último aspecto tiene quizá el rol más importante para la aprobación del tratamiento en estudio. No hay una unificación en los diferentes ensayos para definir desenlaces como “respuesta total”, “respuesta parcial” o “disminución de la actividad de la enfermedad”. Subsecuentemente a esta falta de unificación,

Tabla 2 Se pueden resumir las características de algunos estudios, tanto exitosos como fallidos.

Ensayo	Tamaño de la muestra	Desenlace primario	Duración	Resultado
Belimumab enLupus no renal [23]	>800	Reducción en score SELENA-SLEDAI/Tiempo hasta el primer brote	52 semanas	Aprobación y desarrollo de un nuevo índice de actividad
Canadian hydroxychloroquine study group [32]	47	Severidad de manifestaciones de la enfermedad	24 semanas	Prevención de crisis lúpicos
Ensayo Euro-lupus [31]	90	Respuesta renal	41 meses	Menor dosis demostró iguales beneficios que dosis convencional
Ensayo LUNAR [24]	144	Respuesta renal	52 semanas	No demostró superioridad vs placebo
Ensayo EXPLORER [25]	257	Respuesta clínica con score BILAG	52	No demostró superioridad vs placebo
Bortezomib [29]	5	Reducción en score SLEDAI	84 semanas	Remisión completa en 3 pacientes

también se observa la situación que las definiciones usadas para el desenlace de “respuesta total” suelen ser demasiado estrictos y por consiguiente desciende la probabilidad de ser alcanzado [34]. Recientemente, producto del exitoso ensayo con Belimumab se empieza a usar como medidor de actividad el índice SRI (Systemic lupus erythematosus Responder Index) el cual combina los 3 índices con mayor aceptación y uso (Physician global assessment, BILAG y SLEDAI), obteniendo así una visión que incluya brotes, mejorías y recaídas tanto globales y órgano-específicas, puntos que se adaptan a las recomendaciones hechas por la FDA para la elaboración de ensayos clínicos para lupus [35]. Como último punto a tratar en cuanto a la falla en alcanzar los desenlaces primarios, se considera el tiempo de respuesta [36]. Es sabido que una parte importante de los nuevos ensayos clínicos son patrocinados por farmacéuticas, y que los factores costo y tiempo juegan vital importancia para el diseño y metodología de los estudios, además que un menor tiempo podría acelerar la aprobación y venta del fármaco en cuestión [37]. No obstante, en revisiones post-hoc de varios estudios, cuando se hace

seguimiento a pacientes que no alcanzaron el desenlace primario en el tiempo determinado, se observa que este último puede ser alcanzado si se da un lapso más flexible [38] (Tabla 2).

Conclusiones

Los diseños metodológicos parecen ser el punto más relevante para la aprobación de nuevas terapias en esta enfermedad. Se deben tener en cuenta los ítems correspondientes a la elección cuidadosa y específica de la población, el tamaño de la muestra para tener significancia estadística, aunque se ha observado la paradoja que en poblaciones más pequeñas y controladas se pueden alcanzar resultados favorables y promisorios, lo cual apunta hacia hacer los ensayos con controles más estrictos y cercanos de los desenlaces clínicos para su correcta interpretación más allá del resultado estadístico. Además, se debe propender la unificación de criterios en la definición de los desenlaces primarios y la flexibilidad en cuanto a factibilidad y tiempo para alcanzarlos.

Referencias

- 1 Féris R, Louis R, Espinoza L, Khamashta M, Matucci-Cerinic M, et al. (2016) Enfermedades inflamatorias reumatológicas. (1^{ra} ed.) Producciones Científicas Ltda.
- 2 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS (2010) Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 39: 257-268.
- 3 Willcocks L, Carr E, Niederer H, Rayner T, Williams T, et al. (2010) A defuncting polymorphism in FCGR2B is associated with protection against malaria but susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 7881-7885.
- 4 Bezalel S, Guri KM, Elbirt D, Asher I, Stoege ZM (2014) Type I interferon signature in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 16: 246-249.
- 5 Yap DY, Lai KN (2013) The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus - from bench to bedside. *Nephrol* 18: 243-255.
- 6 Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, et al. (2010) Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 9813-9818.
- 7 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, et al. (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64: 2677-2686.
- 8 Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, et al. (2011) Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 22: 727-732.
- 9 Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, et al. (2004) International society of nephrology working group on the classification of lupus nephritis; Renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65: 521-530.
- 10 Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Brujin JA, Colvin RB, et al. (2018) Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 93: 789-796.
- 11 Gulati G, Bennett MR, Abulaban K, Song H, Zhang X, et al. (2017) Prospective validation of a novel renal activity index of lupus nephritis. *Lupus* 26: 927-936.
- 12 Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias G, Boumpas D, Gordon C, et al. (2016) Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 31: 904-913.
- 13 Almaani S, Meara A, Rovin B (2016) Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 825-835.
- 14 Bomback A, Appel G (2010) Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 21: 2028-2035.
- 15 Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología (2011) Primer consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica. *Rev Arg Reumatol* 22: 06-37.
- 16 Soliman S, Mohan C (2017) Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* 185: 10-20.
- 17 Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I (2014) Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 1: e000018.
- 18 Rodríguez E, Polanco N, Soto M (2013) Utilidad de la biopsia seriada en nefropatía lúpica. *Rev Nefrol Dial Traspl* 33: 16-24.
- 19 Monroy J, Fine D (2016) Lupus Nephritis in the era of biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 4-5.
- 20 El Shahawy M, Hemida M, Abdel-Hafez H, El-Baz T, Lofty A, et al. (2018) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for disease activity in lupus nephritis. *Scand J Clin Lab Invest* 13: 1-5.
- 21 Tektonidou M, Dasgupta A, Ward M (2016) Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis 1971-2015: A systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 68: 1432-1441.
- 22 Parikh S, Rovin B (2016) Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 27: 2929-2939.

- 23 Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, et al. (2009) A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 61: 1168-1178.
- 24 Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, et al. (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 64: 1215-1226.
- 25 Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, et al. (2010) Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 62:222-233.
- 26 Mahieu M, Strand V, Simon L, Lipksy P, Ramsey-Goldman R (2016) A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 25: 1122-1140.
- 27 United States Food and Drug Administration (2010) Gobierno de los Estados Unidos de América. New Hampshire, Estados Unidos de América: US Department of Health and Human Services .
- 28 Van Vollenhoven R (2013) Challenges and opportunities in SLE clinical trials. *Curr Opin Rheumatol* 25: 606-615.
- 29 Zhang H, Liu Z, Huang L, Hou J, Zhou M, et al. (2017) The short-term efficacy of bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 26: 952-958.
- 30 Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, et al. (1992) Controlled trial of pulse methylprednisolone versus 2 regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745.
- 31 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, et al. (2002) Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121-2131.
- 32 Esdaile J (1991) A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 324: 150-154.
- 33 Hoover P, Costenbader K (2016) Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int* 90: 487-492.
- 34 Wofsy D, Hillson JL, Diamond B (2012) Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 64: 3660-3665.
- 35 Luijten K, Tekstra J, Bijlsma J, Bijl M (2012) The Systemic lupus erythematosus responder index (SRI); A new SLE disease activity assessment. *Autoimmunity Reviews* 11: 326-329.
- 36 Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, et al. (2013) Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab: clinical and histopathological response. *Rheumatology* 52: 847-855.
- 37 Schott G, Pachi H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K, et al. (2010) The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. *Dtsch Arztebl Int* 107: 295-301.
- 38 Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders H (2013) Beyond the LUNAR trial. Efficacy of Rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 28: 106-111.