

Tratamiento de la nefritis lúpica

Lucía Silva Fernández^a, José Luis Andréu Sánchez^b y Ellen M. Ginzler^c

^aServicio de Reumatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^cRheumatology Division, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA

La nefritis lúpica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. El tratamiento convencional de inducción de remisión en la nefritis lúpica grave se basa en la utilización de ciclofosfamida intravenosa mensual. Datos recientes han puesto de manifiesto que se consigue mantener la remisión de la nefritis lúpica con azatioprina o micofenolato, con un menor número de efectos secundarios que con la administración trimestral de ciclofosfamida intravenosa. En los últimos años se han publicado ensayos clínicos controlados y aleatorizados que plantean nuevas modalidades terapéuticas en la inducción de remisión en nefritis lúpica, como la utilización de pautas menos agresivas de ciclofosfamida intravenosa o el uso de micofenolato mofetilo. Son necesarios más estudios para establecer el tratamiento óptimo de los pacientes con nefritis lúpica grave.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Micofenolato mofetilo. Ciclofosfamida. Lupus eritematoso sistémico.

Treatment of Lupus Nephritis

Lupus nephritis is a relevant source of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. The standard therapy of remission induction in severe lupus nephritis is based on the use of monthly intravenous cyclophosphamide. Recent data have established that the maintenance of remission in lupus nephritis can be achieved with azathioprine or mycophenolate mofetil, with less adverse effects than quarterly intravenous cyclophosphamide. In recent years, a number of controlled randomized clinical trials have been published, opening new therapeutic options in the induction of remission in lupus nephritis, such as less

aggressive regimens of intravenous cyclophosphamide or mycophenolate mofetil. Further studies are needed for establishing the optimal therapy of lupus nephritis patients.

Key words: Lupus nephritis. Mycophenolate mofetil. Cyclophosphamide. Systemic lupus erythematosus.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica cuya prevalencia varía con la edad, el sexo y la raza; afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil, particularmente de origen afrocaribeño^{1,2}. La prevalencia de la nefropatía en el momento del diagnóstico de LES es del 16%, y alcanza un 39% durante la evolución de la enfermedad³. La afección renal en el LES es una importante causa de morbimortalidad^{4,5}. De hecho, a los 10 años del diagnóstico, un 5-10% de los pacientes han fallecido y otro 5-15% más han desarrollado insuficiencia renal terminal, incluso habiendo recibido tratamiento convencional^{6,7}.

Ha habido diversos intentos de clasificar la nefritis lúpica (NL). La clasificación más usada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de aplicación tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual⁸. Esta clasificación está basada en los hallazgos histológicos en el glomérulo y el intersticio, y en su progresión. La clasificación anatomopatológica de la NL es de la máxima importancia para definir el pronóstico, y la intensidad y la duración de la terapia necesaria para prevenir la evolución a insuficiencia renal terminal. La enfermedad renal leve (clases II y IIIa) afecta aproximadamente al 35-50%, mientras que las clases IIIb, IV y V afectan al 45-60%. En una minoría significativa de pacientes con NL de clase III (glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria) la función renal empeora y progresan a la clase IV⁹.

El objetivo en el tratamiento de la NL es suprimir la inflamación y preservar la estructura y la función renal para evitar la progresión a insuficiencia renal. Además, es muy importante minimizar los efectos secundarios.

Lucía Silva Fernández ha recibido una beca de ayuda de la Fundación Española de Reumatología.

Correspondencia: Dra. L. Silva Fernández.
Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
Loureiro Crespo, 2. 36001 Pontevedra. España.
Correo electrónico: luciasilvaf@yahoo.es

Manuscrito recibido el 27-3-2008 y aceptado el 28-3-2008.

En una primera fase de inducción se pretende la remisión precoz del brote renal y evitar la cronicidad. En la fase de mantenimiento se debe evitar el desarrollo de nuevos brotes renales durante la evolución de la enfermedad.

Actualmente la terapia para la NL grave se basa en dosis altas de glucocorticoides (GC) y diversos fármacos inmunosupresores, de entre los cuales la ciclofosfamida (CF) ha sido el más utilizado.

Tratamiento de inducción de remisión con ciclofosfamida

Tradicionalmente se ha considerado la pauta de CF intravenosa (iv) de los National Institutes of Health (NIH) como el tratamiento estándar de inducción para la NL. Esta pauta consiste en la administración de pulsos mensuales iv de 0,5-1 g/m² de superficie corporal durante 6 meses, seguida de dosis trimestrales hasta completar los 2 años de tratamiento, asociando una pauta descendente de GC.

Inicialmente, diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados de los NIH¹⁰⁻¹⁴ demostraron que la CF, administrada tanto oralmente como en pulsos iv, era una terapia efectiva en el tratamiento de la NL grave. Los resultados de estos estudios muestran que las pautas de tratamiento que incluyen CF preservan mejor la función renal y disminuyen más la probabilidad de progresión a insuficiencia renal que la monoterapia con GC, aunque no aumentan la supervivencia general de los pacientes. Esta superioridad de la CF sobre otros tratamientos (prednisona sola o prednisona más azatioprina) sólo se pudo observar tras 5 años de seguimiento.

Aún no se ha definido completamente la vía óptima de administración de la CF, su dosis y la duración del tratamiento. En los estudios de los NIH se demostró que la administración iv tenía más eficacia a largo plazo que la administración oral continua, pero la diferencia no fue significativa¹¹. En otro estudio¹⁵, en el que se compararon prospectivamente 2 cohortes de pacientes con NL tratados con CF oral continua o en pulsos iv, se demostró que a los 6 y 24 meses tras el tratamiento la administración oral tendía a ser más efectiva, pero el limitado tamaño de la muestra y el corto período de observación no permitieron sacar conclusiones.

También han sido escasos los estudios que han comparado la toxicidad de la CF según la vía de administración. En el estudio de los NIH¹¹ se demostró que la administración iv de CF se asociaba a menor incidencia de amenorrea, cistitis hemorrágica y tumores cuando se comparaba con la administración oral. Un estudio¹⁶ más reciente comparó las 2 vías de administración en 29 pacientes con NL, sin hallar diferencias significativas en cuanto a la eficacia y la toxicidad, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra.

En los últimos años se ha introducido una nueva pauta de administración iv de CF que reduce la dosis acumulada a 3 g, en un intento de disminuir los efectos secundarios del fármaco. En 2002 se publicaron los resultados del Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)¹⁷, un estudio en el que se comparaba la pauta de administración iv de CF de los NIH con una pauta iv a dosis más bajas. Ésta consistía en la administración de 500 mg de CF iv cada 15 días durante 3 meses, seguida de azatioprina (AZA) oral durante 2 años. La eficacia fue similar en ambos grupos en el seguimiento a corto¹⁷ y largo¹⁸ plazo (41 y 73 meses).

Los brotes renales son frecuentes, incluso en los pacientes que tuvieron una respuesta completa al tratamiento^{7,19,20}, aunque no conducen necesariamente a una pérdida de función renal si son tratados nuevamente con fármacos inmunosupresores. Son predictores de nuevos brotes renales la raza negra, el sexo masculino, la edad joven, el bajo nivel socioeconómico, los altos índices de actividad y cronicidad, los valores bajos de complemento, los títulos altos de anticuerpos anti-ADN de doble hebra (anti-ADNdh), la creatinina elevada, la proteinuria en intervalo nefrótico, la anemia grave, la hipertensión y haber tenido una respuesta parcial a la terapia inmunosupresora frente a los que tuvieron una respuesta completa¹⁹⁻²¹. Es más difícil alcanzar la remisión en pacientes que han tenido un rebrote renal que en aquellos tratados por primera vez²⁰.

La CF ha supuesto, por tanto, un gran avance en el tratamiento de la NL. En los años cincuenta, los pacientes con nefritis lúpica de clase IV raramente vivían más de 5 años, mientras que hoy en día más del 80% sobrevive con una buena función renal a los 10 años²². Sin embargo, su perfil de toxicidad y la falta de respuesta en algunos pacientes hacen necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento para la NL. Una revisión sistemática²³ concluyó que el principal efecto secundario del tratamiento con CF era la insuficiencia ovárica prematura, que afecta al 47% de las mujeres tratadas con CF y GC, seguido de las infecciones, que aparecían hasta en un 20%. Tampoco se observó que la terapia con CF y GC fuera enteramente efectiva, ya que un 24% dobló la cifra de creatinina, un 16% desarrolló insuficiencia renal terminal y un 21% falleció.

Papel de otros inmunosupresores en la inducción de remisión

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un potente inmunosupresor que inhibe de manera reversible la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima limitante en la síntesis de novo de purinas, y que se une con gran afinidad a la isoforma de la IMPDH presente en

los linfocitos activados. De esta forma, tiene un efecto selectivo en los linfocitos, y por lo tanto, menos potencial de toxicidad hematológica²⁴. Se trata de un fármaco ampliamente utilizado en la prevención del rechazo en trasplante renal. Inicialmente, su uso en NL se reservaba para pacientes que no habían respondido a GC y CF, o que habían presentado una toxicidad inaceptable. Hasta hace pocos años sólo se había publicado algunos estudios no controlados del uso del MMF en la NL²⁵⁻³¹. Posteriormente se ha publicado diversos ensayos clínicos aleatorizados en que se compara la eficacia del MMF con la CF como terapia de inducción en la NL³²⁻³⁶.

Chan et al³² aleatorizaron a 42 pacientes con NL proliferativa difusa a ser tratados con prednisolona y MMF durante 12 meses (21 pacientes) o prednisolona y CF durante 6 meses seguido de prednisolona y AZA durante otros 6 meses (21 pacientes). Se definió remisión completa como una proteinuria inferior a 0,3 g en 24 h, con sedimento urinario normal, albuminemia normal y valores de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina por debajo de un 15% mayor que el valor basal. La remisión parcial fue definida como proteinuria entre 0,3 y 2,9 g en 24 h, albuminemia de al menos 30 g/l y función renal estable. La incidencia de la remisión, completa o parcial, y la duración del tratamiento antes de alcanzar la remisión completa fueron similares en ambos grupos. De los 21 pacientes tratados con MMF y prednisolona, el 81% alcanzó una remisión completa y el 14%, una remisión parcial, comparados con el 76 y el 14%, respectivamente, del grupo tratado con CF y prednisolona seguido de AZA y prednisolona. La mejoría en el grado de proteinuria y en la concentración sérica de albúmina y creatinina fue similar en ambos grupos. La incidencia de infecciones, que también fue similar en los 2 grupos, ocurrió en el 19% de los pacientes tratados con MMF y en el 33% de los tratados con CF ($p = 0,29$). Otros efectos adversos, como amenorrea (23%), alopecia (19%), leucocitopenia (10%) y muerte (10%), sólo se observaron en el grupo tratado con CF. La tasa de recaídas fue del 15% en el grupo MMF y del 11% en el grupo CF-AZA. Todas ocurrieron pasados los primeros 9 meses, cuando los pacientes estaban recibiendo la terapia de mantenimiento. Posteriormente, los mismos autores publicaron los resultados de un seguimiento a largo plazo³³ con 64 pacientes y una media de seguimiento de 63 meses. Más del 90% de los sujetos de cada grupo respondieron favorablemente al tratamiento de inducción (remisión parcial o completa) y ambos grupos mostraron una creatinina sérica estable y comparable a lo largo del tiempo. La proteinuria descendió en ambos grupos, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes que doblaron las cifras de creatinina inicial, desarrollaron insuficiencia renal terminal o tuvieron recaídas. Menos pacientes del grupo MMF

tuvieron infecciones que requiriesen tratamiento antibiótico u hospitalización, a pesar de recibir idénticas dosis de corticoides; esta diferencia fue significativa. Nuevamente, sólo se observó insuficiencia renal terminal, muerte, leucocitopenia y alopecia en el grupo CF-AZA. Los autores concluyeron que el tratamiento con MMF y prednisolona es seguro, bien tolerado y eficaz como terapia de inducción y mantenimiento en la NL proliferativa difusa.

Hu et al³⁴ diseñaron un ensayo clínico en el que compararon el MMF con la CF iv en 46 pacientes con NL proliferativa difusa de clase IV, durante 6 meses. Los 23 pacientes del grupo MMF no habían respondido o habían recaído tras ser tratados con CF y GC. Se comparó la eficacia clínica y la diferencia en las alteraciones histológicas después del tratamiento. Se hallaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la proteinuria y la hematuria; el MMF fue más eficaz. Tras 3-6 meses de tratamiento, una nueva biopsia renal demostró que el MMF reducía sustancialmente el índice de actividad comparado con la CF. Con respecto a los efectos secundarios, el MMF resultó ser más seguro que la CF.

Ong et al³⁵ también compararon el MMF con la CF iv como terapia de inducción para la NL proliferativa. Incluyeron a 44 pacientes con diagnóstico reciente de NL de clase III o IV y los aleatorizaron a recibir durante 6 meses 2 g/día de MMF o 0,75-1 g/m² de CF iv, asociando GC a ambos inmunosupresores. El 52% de los pacientes del grupo CF alcanzaron la remisión frente al 58% del grupo MMF ($p = 0,70$). Tres (12%) pacientes del grupo CF y 5 (26%) del grupo MMF alcanzaron la remisión completa ($p = 0,22$). En ambos grupos se redujo la proteinuria y la creatinina sérica se mantuvo estable. Al final del tratamiento se realizaron 24 biopsias renales de seguimiento que mostraron una reducción significativa del índice de actividad en ambos grupos. El índice de cronicidad se incrementó significativamente tras 6 meses en el grupo CF iv, pero no en el MMF. No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos entre ambos grupos ($p = 0,18$).

En el ensayo con mayor número de pacientes publicado hasta el momento en NL proliferativa, Ginzler et al³⁶ compararon el tratamiento con MMF oral (dosis inicial, 1.000 mg/día; dosis máxima, 3.000 mg/día) con CF iv mensual (0,5 g/m²; dosis máxima, 1 g/m²) como terapia de inducción para NL activa durante 6 meses. En el análisis por intención de tratar, 16 (22,5%) de los 71 pacientes que recibieron MMF y 4 (5,8%) de los 69 del grupo CF iv alcanzaron la remisión completa ($p = 0,005$), definida como una mejoría en los valores de creatinina sérica, proteinuria y sedimento hasta alcanzar el 10% de los valores normales. No hubo diferencias en cuanto a la remisión parcial (MMF, 29,6%; CF, 24,6%; $p = 0,51$) y, durante el seguimiento, tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de nuevos brotes rena-

les, insuficiencia renal terminal ni muerte. Se registraron menos infecciones graves y hospitalizaciones en el grupo de pacientes que recibieron MMF. Los investigadores concluyeron, por tanto, que el MMF era más eficaz que la CF iv como terapia de inducción en la NL y que tenía mejor perfil de seguridad.

Un reciente metaanálisis³⁷, en el que se incluyeron estudios aleatorizados con MMF en NL y estudios de cohortes en pacientes con LES y pacientes con LES y NL, concluyó que el tratamiento con MMF oral diario es más efectivo que la CF oral o iv. El tratamiento con MMF consiguió más remisiones (completas y parciales) y produjo menor mortalidad, menos hospitalizaciones y menos efectos secundarios graves, como las infecciones. Además, prácticamente no se registraron casos de amenorrea ni alopecia con el MMF. Este metaanálisis, sin embargo, no proporciona ninguna información sobre qué tipo de pacientes responderán mejor al MMF u otros inmunosupresores, ya que los pacientes más graves fueron excluidos de todos los estudios y la distribución por razas y clase OMS de NL no fue homogénea. Tampoco se puede sacar conclusiones sobre el tratamiento de mantenimiento, al no haber información del seguimiento a largo plazo.

Actualmente se está llevando a cabo el Aspreva Lupus Management Study (ALMS)³⁸, un estudio multicéntrico prospectivo de fase III, aleatorizado y controlado que pretende evaluar la eficacia y la seguridad del MMF tanto como terapia de inducción como de mantenimiento en más de 350 pacientes. En la fase de inducción los pacientes han sido aleatorizados a recibir MMF oral o CF iv asociados a GC durante 24 semanas. En una segunda fase, los pacientes que han presentado una remisión parcial o completa han sido nuevamente aleatorizados a recibir MMF o AZA como terapia de mantenimiento. Los resultados de este estudio probablemente permitirán caracterizar mejor qué grupo de pacientes es susceptible de alcanzar una mejor respuesta al tratamiento con MMF.

Azatioprina

La AZA es un inmunosupresor relativamente seguro y ampliamente utilizado como ahorrador de esteroides para diferentes manifestaciones del LES, incluida la nefritis lúpica. Tiene la ventaja de que puede ser utilizado durante la gestación, a diferencia de la CF y el MMF. Este inmunosupresor también se ha propuesto como terapia de inducción en la NL, aunque la experiencia es mucho más escasa que con la CF.

Flanc et al²³ publicaron en 2004 un metaanálisis de los ensayos aleatorizados y controlados en NL. En su análisis encontraron que la AZA reducía globalmente la mortalidad en pacientes con NL, aunque no disminuía el riesgo de insuficiencia renal terminal. Probablemente

este hallazgo se deba a que sólo se incluyeron 3 ensayos³⁹⁻⁴¹ con 78 pacientes en los que se comparaba AZA con GC y, además, estos ensayos fueron realizados en los años setenta, cuando la mortalidad por NL era mucho más alta que en la actualidad. Estudios posteriores no han podido demostrar una diferencia en la mortalidad, probablemente porque la supervivencia de pacientes con NL ha mejorado gracias a la diálisis y el trasplante¹¹. El análisis no encontró relación de la AZA con un incremento en la frecuencia de infecciones graves ni herpes zoster.

Más recientemente, Grootsholten et al⁴² han publicado los resultados de un ensayo aleatorizado en el que comparaban AZA oral (2 mg/kg/día durante 2 años combinados con pulsos iv de metilprednisolona) con pulsos iv de CF (0,75 g/m²; 13 pulsos en 2 años) como terapia de inducción en 87 pacientes con NL proliferativa. Durante los primeros 2 años de seguimiento no hubo diferencias en cuanto a la tasa de remisión. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a insuficiencia ovárica prematura, aunque las infecciones, como el herpes zoster, fueron más frecuentes en el grupo AZA. Tras una media de 5,7 años de seguimiento, más pacientes del grupo AZA doblaron la cifra de creatinina inicial, aunque la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Sí hubo diferencias significativas en cuanto a las recaídas, que fueron más frecuentes en el grupo AZA, con un riesgo relativo de 8,8 (intervalo de confianza del 95%, 1,5-31,8). Las biopsias renales realizadas tras 2 años de tratamiento mostraron que la CF retrasaba la progresión de las lesiones crónicas de manera más eficaz que la AZA ($p = 0,05$)⁴³.

Mantenimiento de remisión

Una vez alcanzada la remisión en pacientes con NL, el objetivo principal es mantenerla, evitando las recaídas y el desarrollo de insuficiencia renal terminal. Actualmente se considera que para mantener la remisión en NL es necesario continuar con terapia inmunosupresora, dado que la tasa de recaídas tras la suspensión de la CF se sitúa en un 10-66% de los pacientes^{12,20,44,45}. Según los estudios de los NIH, la probabilidad acumulada de no desarrollar insuficiencia renal terminal a los 72 meses de seguimiento, después de haber recibido una pauta larga de tratamiento con CF iv, está en el 75-100%^{10-12,14}. Teniendo en cuenta la toxicidad de la CF, principalmente la insuficiencia ovárica prematura⁴⁶, el grupo de los NIH comparó la eficacia y la seguridad de una pauta corta de CF iv en 6 pulsos mensuales con la misma pauta seguida de aproximadamente 12 pulsos trimestrales más como terapia de mantenimiento. Aunque la incidencia de amenorrea en el grupo de la pauta corta de CF iv fue menor ($p = 0,03$), la probabilidad acumulada de no desarrollar nuevos brotes renales tam-

bién fue menor en los pacientes que sólo habían recibido terapia de mantenimiento con GC (el 40 frente al 87%; $p < 0,01$).

En la última década, se ha constatado que es posible mantener la remisión con otros inmunosupresores, tras administrar una pauta corta inicial con CF iv. Recientemente, Chan et al⁴⁷ han demostrado que el tratamiento de inducción con CF oral y GC seguido de prednisona a dosis bajas y AZA como mantenimiento también se relaciona con una alta incidencia de remisión completa (el 82% de los 66 pacientes incluidos en el estudio) y mantenimiento de la función renal normal en la población china.

En el ELNT^{17,18}, en que se incluyó principalmente población caucásica, se compararon 2 regímenes de tratamiento de inducción con CF iv (*vide supra*) seguidos de AZA (2 mg/kg/día vía oral) y GC (5-7,5 mg/día de prednisolona) como terapia de mantenimiento durante al menos 30 meses. En el seguimiento a 73 meses se vio que la función renal seguía conservada en el 79% de los pacientes (el 80% en los que habían recibido la pauta ELNT de CF y el 77% en los que habían recibido la pauta NIH).

El MMF es también un fármaco útil como terapia de mantenimiento en NL grave tras un régimen de inducción con CF iv. Contreras et al^{48,49} incluyeron a 59 pacientes, mayoritariamente hispanos y afroamericanos, con NL (12 en clase OMS III, 46 en clase IV y 1 en clase Vb) que recibieron terapia de inducción con CF iv mensual (0,5-1 g/m²) y GC. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de 3 regímenes de mantenimiento posibles: CF iv trimestral (0,5-1 g/m²), AZA oral (1-3 mg/kg/día) o MMF oral (500-3.000 mg/día) durante 1-3 años. Durante el seguimiento, 4 pacientes fallecieron en el grupo CF y 1 en el grupo MMF. Tres pacientes del grupo CF y uno en cada uno de los otros 2 grupos desarrollaron insuficiencia renal terminal. En el seguimiento a los 72 meses, la probabilidad de muerte o insuficiencia renal terminal fue menor en los grupos MMF y AZA que en el grupo CF ($p = 0,05$ y $p = 0,009$, respectivamente). Además, la tasa de supervivencia libre de recaídas fue significativamente mayor en el grupo MMF que en el grupo CF ($p = 0,02$). Con respecto a la incidencia de efectos adversos, las hospitalizaciones, amenorrea, infecciones, náuseas y los vómitos fueron significativamente más frecuentes en el grupo CF. Los autores concluyeron que, en pacientes con NL proliferativa, la terapia de mantenimiento con MMF o AZA parece ser más eficaz y segura que una pauta larga de tratamiento con CF iv.

Inhibidores de calcineurina

La ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus bloquean la transcripción de la interleucina 2, y así inhiben la acti-

vación del linfocito T. Son fármacos desarrollados para la inmunosupresión en órganos trasplantados. La experiencia en NL es todavía muy limitada, por lo que su papel está aún por definir.

Generalmente, la CsA se reserva para casos resistentes a otros inmunosupresores o para los pacientes que han desarrollado una toxicidad grave^{50,51}. Parece ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la NL membranosa, ya que mejora la proteinuria y la albúmina sérica⁵². En un estudio abierto, en el que se incluyó a 11 pacientes con NL de clases III-V, de los que 8 no habían respondido a CF o AZA, se observó una mejoría en la proteinuria y en los títulos de anti-ADNdh tras 1 año de tratamiento⁵⁰. Tam et al⁵³ trataron a 17 pacientes con NL de clase IV con CsA durante una media de 43,2 meses. De ellos, 7 no habían respondido a CF y 2 a AZA. Observaron reducción de la proteinuria y elevación significativa de la albúmina sérica tras el primer mes de tratamiento. A los 12 meses, la repetición de las biopsias renales mostró mejoría histológica, con cambios tipo OMS II y reducción de los índices de actividad en los 17 pacientes. Más recientemente, Moroni et al⁵⁴ han publicado los resultados de un ensayo aleatorizado en el que compararon la CsA con la AZA como terapia de mantenimiento en 75 pacientes con NL proliferativa. Los pacientes recibieron GC y CF oral como terapia de inducción y posteriormente fueron aleatorizados a recibir CsA o AZA durante 2 años. Durante el seguimiento a 4 años hubo 7 nuevos brotes en el grupo CsA y 8 en el grupo AZA. Ningún paciente falleció ni desarrolló insuficiencia renal terminal. En ambos grupos se redujo la proteinuria y, en las biopsias renales, hubo una reducción en los índices de actividad y un incremento en los de cronicidad. Los autores concluyeron que tanto la AZA como la CsA son útiles en la terapia de mantenimiento de la NL.

Los posibles efectos secundarios de la CsA incluyen hipertensión, empeoramiento transitorio de la función renal, hirsutismo, hiperplasia gingival, temblores y parestesias⁵²; pero aun así, es un fármaco mejor tolerado que la CF y aproximadamente igual que el MMF⁵⁴.

El tacrolimus es otro inhibidor de la calcineurina que ha demostrado una potencia de 10 a 100 veces superior a la CsA⁵⁵. Mok et al⁵⁶ publicaron en 2005 un estudio abierto sobre el uso del tacrolimus en 9 pacientes con NL proliferativa difusa. A los 6 meses de tratamiento, 6 (67%) alcanzaron remisión completa y 2 (22%) remisión parcial. Se observó una mejoría significativa en proteinuria, hemoglobina, albúmina sérica y C3 en comparación con los valores basales a partir del segundo mes. No se registraron efectos adversos graves. El tacrolimus también se ha probado en pacientes con NL membranosa, con unos prometedores resultados preliminares⁵⁷.

Leflunomida

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de novo de pirimidina y de la proliferación de linfocitos T aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. También inhibe la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina 1b⁵⁸. Se ha visto que es eficaz mejorando la actividad del LES en pequeños estudios retrospectivos y controlados con placebo^{59,60}. En un ensayo prospectivo controlado en el que se incluyó a 47 pacientes con LES de reciente diagnóstico y NL proliferativa confirmada por biopsia se comparó la eficacia de la leflunomida oral con la CF iv en el seguimiento a 6 meses. Ningún paciente había recibido tratamiento inmunosupresor previamente. No se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la tasa de remisión completa (el 40% en el grupo leflunomida y el 25% en el grupo CF iv) ni parcial (el 80 y el 75%, respectivamente)⁶¹. Un estudio no controlado más reciente demostró que el tratamiento con leflunomida durante un año reducía la proteinuria en 17 pacientes con diferentes clases de NL que no habían respondido a tratamiento con CF, CsA o AZA⁶². A pesar de estos resultados, se debe tener en cuenta que la leflunomida puede provocar lupus inducido o precipitar lupus cutáneo subagudo⁵⁵.

Terapia biológica

Abetimus (LJP 394)

El LJP 394 fue diseñado para prevenir la recurrencia de brotes renales en pacientes con NL establecida; su mecanismo de acción sería la adsorción selectiva de los anticuerpos anti-ADNdh circulantes y, presumiblemente, patógenos. Es un compuesto sintético formado por 4 secuencias de desoxirribonucleótidos unidas a un núcleo de trietilenglicol^{63,64}. El primer estudio de eficacia, denominado LJP-90-05, se diseñó para evaluar la capacidad del abetimus sódico de prolongar el tiempo transcurrido hasta el siguiente brote renal en una población de pacientes con lupus con un mayor riesgo de brotes renales⁶⁵. Se incluyó a 230 pacientes con antecedentes de nefritis, que habían experimentado brotes renales en los 4 años precedentes a la inclusión y que tenían anticuerpos anti-ADNdh. Se utilizó una fase de inducción de 16 semanas, en la que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir semanalmente 100 mg del fármaco o placebo. Esta fase fue seguida por un período de 8 semanas sin fármaco, tras el cual los pacientes recibieron 50 mg del fármaco o placebo durante 12 semanas. El estudio continuó durante 18 meses, con 8 semanas sin fármaco

co tras cada fase de mantenimiento de 12 semanas de tratamiento activo. El tiempo transcurrido hasta un nuevo brote renal y el número de brotes renales no fueron significativamente diferentes en los 2 grupos de tratamiento y el ensayo se interrumpió antes de tiempo. Se observó que los títulos de anticuerpos anti-ADNdh disminuían significativamente más en el grupo tratado con abetimus, con una correlación inversa con los valores de C3. Un análisis de subgrupo en pacientes con anticuerpos de alta afinidad para abetimus puso de manifiesto un período significativamente mayor hasta el nuevo brote renal, con menor número de brotes y disminución de la necesidad de tratamiento posterior con CF iv entre los pacientes tratados con abetimus, en comparación con el grupo placebo. Los efectos secundarios fueron parecidos en ambos grupos. Posteriormente, se diseñó un ensayo parecido en el que se eliminaron los períodos sin tratamiento, y se mantuvo la dosis de 100 mg a lo largo de todo el estudio⁶⁶. En el análisis por intención de tratar se observó que, en la población con anticuerpos de alta afinidad al inicio, el tiempo hasta un nuevo brote renal fue mayor que en el grupo placebo (123 frente a 89 meses, respectivamente) y hubo una reducción del 25% en el número de brotes renales, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Sí hubo una reducción significativa de los anticuerpos anti-ADNdh en el grupo de tratamiento, mientras que no hubo cambios en el grupo placebo ($p < 0,001$). Esta reducción se correlacionaba con el aumento de los valores de C3 ($p < 0,001$). La incidencia de reacciones adversas fue similar entre los 2 grupos. Los resultados de estos 2 estudios indican que los pacientes con LES y con reducción de las concentraciones de anticuerpos anti-ADNdh tienen más probabilidades de presentar menos brotes renales que los pacientes con títulos estables o en aumento de los anticuerpos anti-ADNdh. Además, la reducción mantenida de los títulos de anticuerpos fue aproximadamente de 2 a 4 veces más probable en el grupo tratado con abetimus que en el grupo placebo⁶⁷. También se han descrito los efectos beneficiosos del abetimus sódico en la calidad de vida⁶⁸.

Actualmente se está llevando a cabo un nuevo ensayo (LJP 90-014) con abetimus en el que se ha añadido un grupo de tratamiento con dosis de 300 mg. Unos resultados positivos de este estudio quizá podrían conllevar la aprobación definitiva del fármaco para el tratamiento de la NL.

Infliximab

Las concentraciones de TNF α se correlacionan con la actividad del lupus. El TNF α se expresa en los tejidos renales de pacientes con NL⁵⁵. En un estudio abierto en

el que se incluyó a 6 pacientes con LES (4 de ellos con NL) se vio que la infusión de 4 dosis de 300 mg de infliximab mejoraba significativamente la proteinuria⁶⁹. Sin embargo, las concentraciones de anticuerpos anti-ADNdh y anticardiolipina se elevaron, sin asociarse a un descenso en los valores de complemento. A pesar de ello, no se observó un aumento de la actividad del LES ni de efectos adversos. El mismo grupo ha puesto en marcha un nuevo estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo con infliximab y azatioprina en pacientes con NL membranosa.

Hasta la fecha no hay experiencia con otros anti-TNF α en NL. Se ha diseñado un estudio de fase II aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del etanercept en pacientes con NL.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en la superficie de los linfocitos B. Se han publicado numerosos casos anecdóticos y algunos estudios abiertos que indican que el rituximab es eficaz en el tratamiento del LES resistente. En un estudio abierto con 5 pacientes con LES, 3 de ellos con NL, se produjo una mejoría de los parámetros renales en 2 pacientes con una combinación de rituximab, CF y altas dosis de GC⁷⁰. El mismo grupo publicó los resultados del tratamiento con rituximab en 24 pacientes con LES resistente a terapias convencionales⁷¹; 16 pacientes tenían NL proliferativa resistente a CF y MMF. Se vio mejoría en la actividad del LES, los títulos de anti-ADNdh, las concentraciones de C3 y el cociente proteína/creatinina, aunque este último cambio no fue estadísticamente significativo. Otro estudio abierto con 10 pacientes con NL proliferativa mostró respuesta renal en 8 pacientes (5 de ellos entraron en remisión completa a los 3 meses) tras una terapia combinada con rituximab y altas dosis de GC⁷². Vignapérez et al⁷³ publicaron un estudio abierto en el que incluyeron a 22 pacientes con NL resistente (principalmente de clases III y IV). Se les administró tratamiento con rituximab (0,5-1 g en los días 1 y 15) añadido a la terapia inmunosupresora previa. Encontraron una reducción significativa de la actividad del LES ($p < 0,05$) y de la proteinuria ($p < 0,05$) a los 60 y 90 días de la primera infusión. No se encontraron diferencias significativas en los valores de complemento ni títulos de anti-ADNdh. Un paciente falleció a los 70 días por una histoplasmosis invasiva. En los demás pacientes no se registraron otros efectos adversos graves. Más recientemente, Gunnarsson et al⁷⁴ han publicado los resultados de tratar a 7 pacientes con NL proliferativa resistente a CF con una combinación de rituximab y CF. A los 6 meses de tratamiento, se vio una mejoría clínica significativa, con una reducción en la puntuación SLEDAI y

en las concentraciones de anticuerpos anti-ADNdh y anti-C1q. En las biopsias repetidas se observó una mejoría en la clase histopatológica de la nefritis en la mayoría de los pacientes y una reducción de los índices renales de actividad.

Aunque no se había observado en ninguno de estos estudios, en diciembre de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) comunicó el fallecimiento de 2 pacientes con LES tratados con rituximab, debido a una leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección causada por el virus JC para la que no se dispone de tratamiento eficaz.

Teniendo en cuenta los datos disponibles hasta el momento, todavía son necesarios ensayos clínicos controlados para definir la pauta adecuada de rituximab en pacientes con lupus. Actualmente están en marcha los ensayos clínicos EXPLORER y LUNAR, 2 estudios aleatorizados y controlados con placebo que pretenden valorar la eficacia y la seguridad del rituximab, el primero en LES grave y el segundo en NL proliferativa. Otro pequeño estudio chino de fase II, que pretende incluir a 20 pacientes con LES, comparará 3 brazos de tratamiento: rituximab solo, rituximab + CF y CF sola.

Antiestimulador del linfocito B

El estimulador del linfocito B (BLyS) es un miembro de la familia de las citocinas del TNF que está presente en los linfocitos B. El LymphoStat-B es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra el BLyS. Recientemente se ha completado un ensayo multicéntrico a doble ciego de fase II en el que se compararon diferentes pautas del anticuerpo LymphoStat-B belimumab (1, 4 o 10 mg/kg) con placebo en 449 pacientes con LES. Los resultados preliminares de seguimiento a 2 años y medio muestran que el belimumab consigue una mejoría sostenida de la actividad del LES independientemente del estado basal de anticuerpos. Asimismo reduce las concentraciones de autoanticuerpos y eleva los valores de complemento, sin haberse registrado un aumento de los efectos adversos respecto al placebo. Las diferentes dosis de belimumab produjeron una mejoría en la calidad de vida relacionada con la actividad en pacientes seropositivos⁷⁵⁻⁷⁸.

Actualmente se están llevando a cabo 2 nuevos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, de 52 y 76 semanas de duración, respectivamente, que evaluarán la eficacia y la seguridad del belimumab en pacientes con LES.

Inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis

Las inmunoglobulinas (Ig) de administración intravenosa tienen un efecto inmunomodulador mediante la

interacción con varios receptores Fcγ, de tal manera que inhiben algunos Fcγ activadores (FcRIIA y FcRIIC) y estimulan otros Fcγ inhibidores (FcRIIB). Otros mecanismos de acción incluyen la inhibición del daño mediado por el complemento, la modulación de citocinas y antagonistas de las citocinas, la modulación de la función de los linfocitos T y B, la inducción de apoptosis en linfocitos y monocitos, la infrarregulación de la producción de autoanticuerpos y la neutralización de los anticuerpos anti-ADN patógenos⁷⁹. Algunas series de casos indican un papel de las Ig iv en el tratamiento del LES. En el metaanálisis de Zandman-Goddard et al⁸⁰ se concluyó que la tasa de respuesta al tratamiento con Ig iv en pacientes con LES estaba entre el 33 y el 100%. Se han tratado satisfactoriamente con Ig iv diversas manifestaciones del LES, como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la enfermedad de Von Willebrand adquirida, la aplasia pura de células rojas, la aparición de inhibidores adquiridos del factor VIII, la trombocitopenia, la pancitopenia, la mielofibrosis, la neumonitis, el derrame pleural, la pericarditis, la miocarditis, el shock cardiogénico, la nefritis, la enfermedad renal terminal, la encefalitis, el lupus neuropsiquiátrico, la psicosis, las neuropatías periféricas, las polirradiculoneuropatías y la vasculitis. La experiencia en nefritis lúpica es la más extensa⁷⁹⁻⁸¹. En un estudio aleatorizado con 14 pacientes con NL, la infusión mensual de Ig iv fue igual de eficaz en mantener la remisión a los 18 meses que la CF iv⁸². En otros estudios no controlados se ha visto que pueden ser efectivas en pacientes con NL membranosa y proliferativa resistente a terapias convencionales, mejorando la proteinuria y las concentraciones de creatinina⁸³⁻⁸⁵. El papel de las Ig iv en el tratamiento de la NL, así como su dosis y la duración del tratamiento, está todavía por establecer.

Plasmaféresis

La plasmaféresis se ha utilizado para el tratamiento de la NL proliferativa en asociación a la terapia convencional sin conseguir mejorar la respuesta clínica. En un estudio aleatorizado y controlado se incluyó a 86 pacientes con NL grave; 46 pacientes recibieron tratamiento estándar con CF y GC y otros 40 pacientes recibieron la terapia estándar más plasmaféresis. Aunque en los pacientes tratados con plasmaféresis hubo una reducción más rápida en los títulos de anti-ADNdh y crioglobulinas, en el seguimiento a 2 años, no se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a proteinuria, insuficiencia renal o muerte⁸⁶. En otros ensayos más recientes tampoco se ha visto superioridad de la combinación de plasmaféresis-CF sobre la CF sola en el seguimiento a largo plazo en pacientes con NL, a pesar de que con la asociación de la plasmaféresis se consigue una remisión más rápida^{87,88}.

Medidas adicionales

Los pacientes con NL tienen mayor prevalencia de hipertensión, hiperlipemia y anticuerpos antifosfolípidicos⁸⁹; por ello, también son objetivos importantes en el tratamiento de la NL el abandono del tabaco, el control estricto de la presión arterial y la hiperlipemia y la reducción en la ingesta proteínica, ya que pueden retardar el deterioro de la función renal⁵⁵. La proteinuria y la hipertensión han demostrado ser factores de riesgo independientes de daño renal progresivo en pacientes con NL⁹⁰. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II disminuyen la presión y mejoran la proteinuria en pacientes con aparente NL quiescente⁹¹. El objetivo en pacientes con NL es mantener la presión arterial por debajo de 120/80 mmHg⁹⁰. Por lo general, los pacientes con NL progresiva tienen elevación de triglicéridos y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad con una reducción en las lipoproteínas de alta densidad⁹². Se debe tratar la hiperlipemia para evitar un daño vascular acelerado, sobre todo en los pacientes con NL membranosa. Las estatinas, que ya han demostrado ser útiles en pacientes con artritis reumatoide, son la mejor opción, ya que, además de su capacidad para reducir las concentraciones de lípidos en suero, ayudan a mejorar la actividad del LES gracias a sus propiedades inmunomoduladoras^{55,93,94}. Dentro del tratamiento no inmunosupresor de la NL también debe tenerse en cuenta la antiagregación y la anticoagulación, dada la prevalencia aumentada de trombosis arteriales⁹⁵. Aunque hasta el momento no hay evidencia, se debe recomendar el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico a los pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos o evidencia de nefropatía asociada al síndrome antifosfolípidico para prevenir la tromboembolia de la arteria renal. Los pacientes con síndrome nefrótico persistente resistente al tratamiento deben recibir anticoagulación, sobre todo si presentan anticuerpos antifosfolípidicos^{55,93,96}.

Conclusiones

La nefritis grave, proliferativa o membranosa, continúa siendo una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes con LES. Hasta hace pocos años, el tratamiento convencional de la NL grave consistía en la administración de CF intravenosa durante 2 años. Este tratamiento es eficaz en un significativo porcentaje de pacientes, pero no se encuentra exento de efectos secundarios serios y recidivas frecuentes de la afección renal. En los últimos años se ha publicado un considerable número de ensayos clínicos controlados en pacientes con NL; estos estudios han aportado valiosa información sobre alternativas terapéuticas a la CF

TABLA 1. Nefritis lúpica: recientes ensayos aleatorizados y controlados de especial relevancia clínica

Autor, año	Pacientes (n)	Clase OMS	Seguimiento	Régimen	Dosis del fármaco	Eficacia	Seguridad
Chan et al ³² , 2000	42	III, IV, Vb	12 meses	Inducción de remisión	CF oral 2-3 mg/kg/día frente a MMF oral hasta 3 g/día	Igual	MMF menos tóxico
Chan et al ³³ , 2005 (estudio de extensión)	64	IV	63 meses	Inducción de remisión	CF oral 2,5 mg/kg/día 6 meses seguido de AZA oral 1,5-2 mg/kg frente a MMF oral 2 g/día	Igual	MMF menos tóxico
Houssiau et al ^{17,18} (ELNT 2002 y extensión 2004)	90	III, IV, Vc, Vd	41 y 73 meses	Inducción de remisión	CF iv 0,5-1 g/m ² mensual durante 6 meses seguido de 2 dosis trimestrales frente a CF iv 500 mg quincenales durante 3 meses, ambos regímenes seguidos de AZA 2 mg/kg/día	Igual	Pauta ELNT menos tóxica
Hu et al ³⁴ , 2002	46	IV	6 meses	Inducción de remisión	CF iv 0,75-1 g/m ² mensual frente a MMF oral 0,5-1,5 g/día	MMF más efectivo	MMF menos tóxico
Ong et al ³⁵ , 2005	44	III, IV	6 meses	Inducción de remisión	CF iv 0,75-1 g/m ² mensual frente a MMF oral 2 g/día	Igual	Igual
Ginzler et al ³⁶ , 2005	140	III, IV, V	6 meses	Inducción de remisión	CF iv 0,5-1 g/m ² mensual frente a MMF oral hasta 3 g/día	MMF más efectivo	MMF menos tóxico
Contreras et al ⁴⁸ , 2004	59	III, IV, Vb	1-3 años	Mantenimiento de la remisión	CF iv 0,5-1 g/m ² trimestral; AZA oral 1-3 mg/kg/día, o MMF oral hasta 3 g/día	MMF y AZA más efectivos	MMF y AZA menos tóxico
Grootsholten et al ⁴² , 2006	87	III, IV, Vc, Vd	5,7 años	Inducción de remisión	CF iv 0,75 g/m ² mensual o AZA oral 2 mg/kg/día	CF más efectiva que AZA	Igual
Moroni et al ⁵⁴ , 2006	75	IV, Vc, Vd	4 años	Mantenimiento de la remisión	CsA 2,5-3 mg/kg/día frente a AZA 1,5-2 mg/kg/día	Igual	Igual

AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina A; ELNT: EuroLupus Nephritis Trial; iv: intravenoso MMF: micofenolato mofetilo. OMS: Organización Mundial de la Salud.

intravenosa mensual. Actualmente la inducción de remisión en la nefritis lúpica grave puede conseguirse tanto con MMF como con CF, con la pauta convencional

de los NIH o con la pauta europea del estudio ELNT (tabla 1). La elección de la terapia de inducción óptima debería basarse en una valoración cuidadosa de las ca-

TABLA 2. Propuesta de tratamiento de la nefritis lúpica según sus características clínicas y anatomopatológicas

	Inducción	Mantenimiento	Terapia adyuvante
Cambios mínimos	Prednisona 0,5 mg/kg/día/4 semanas	Reducción progresiva de los GC	Control estricto de PA y cLDL
Mesangial	Prednisona 1 mg/kg/día/4 semanas	Reducción progresiva de los GC	Control estricto de PA y cLDL
Proliferativa focal	Prednisona 1 mg/kg/día/4 semanas + CF NIH o CF ELNT o MMF	MMF o AZA	Control estricto de PA y cLDL
Proliferativa difusa	Prednisona 1 mg/kg/día/4 semanas + CF NIH o CF ELNT o MMF	MMF o AZA	Control estricto de PA y cLDL
Proliferativa focal o difusa con datos clínicos de mal pronóstico*	Prednisona 1 mg/kg/día/4 semanas + CF NIH	MMF o AZA	Control estricto de PA y cLDL
Membranosa	Prednisona 1 mg/kg/día/4-6 semanas	Reducción progresiva de los GC. En caso de resistencia o dependencia a GC, valorar CF o MMF o CsA	Control estricto de PA y cLDL
Esclerosis	No precisa	No precisa	Control estricto de PA y cLDL

AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; cLDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; CsA: ciclosporina A; ELNT: EuroLupus Nephritis Trial; GC: glucocorticoides; MMF: micofenolato mofetilo; NIH: National Institutes of Health; PA: presión arterial.

*Insuficiencia renal o proteinuria en rango nefrótico o raza negra o hipertensión arterial de difícil control.

racterísticas clínicas y anatomopatológicas de la NL (tabla 2). Tras alcanzar la remisión, ésta puede mantenerse de una forma eficaz y segura con la utilización durante 2 años de AZA o MMF (tabla 1). Numerosos agentes, como los inhibidores de calcineurina, la leflunomida, las inmunoglobulinas a dosis elevadas o los anticuerpos monoclonales antilinfocito B o anti-TNF podrían ser de utilidad en enfermos seleccionados, con resistencia a pautas de tratamientos más contrastadas, como la CF, la AZA o el MMF. El lugar de estas nuevas terapias en el arsenal terapéutico de la NL deberá precisarse mediante la realización de estudios controlados y aleatorizados. Aún permanecen sin contestar numerosas y esenciales preguntas, como cuál es la terapia de inducción y mantenimiento óptima, cuánto tiempo se deben mantener los diferentes agentes inmunosupresores, el papel de las biopsias renales repetidas en el diseño individualizado de las terapias de mantenimiento, el papel de los diferentes agentes biológicos que han irrumpido con fuerza en el escenario de la terapia del LES o la utilidad de la estratificación genotípica o fenotípica de los pacientes y sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. Estamos asistiendo a una época fascinante en la que está cambiando nuestra forma de tratar la nefritis lúpica, mientras se abren nuevos interrogantes sobre el manejo óptimo de esta frecuente y grave manifestación del LES.

Bibliografía

- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84:223-43.
- Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995;38:551-8.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:113-24.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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 1000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:299-308.
- Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:213-42.
- Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. *QMJ.* 2003;96:411-20.
- Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2559-68.
- Churg J, Sobin LH. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease. Tokyo: Igaku-Shoin; 1982.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International.* 2004;65:521-30.
- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.* 1991;34:945-50.
- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614-9.
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992;340:741-5.
- Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001;135:248-57.
- Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125:549-57.
- Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:256-64.
- Yee CS, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadonienė J, Griffiths B, 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.* 2004;63:525-9.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, Danielli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2121-31.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, Danielli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934-40.
- Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, 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.
- Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57:258-64.
- Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int.* 1997;52:538-58.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:413-24.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:197-208.
- Allison AC. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc.* 1994;26:3205-10.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Finkelheim ME, Hogan SL, Falk RJ, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:833-9.
- Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus.* 1999;8:731-6.
- Kingdon EJ, McLean AG, Psimenous E, Davenport A, Powis SH, Sweny P, et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus.* 2001;10:606-11.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:876-82.
- Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:377-80.
- Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D'Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol.* 2005;32:1047-52.
- Karim MY, Pisoni CN, Ferro L, Tunçekar MF, Abbs IC, D'Cruz DP, et al. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1317-21.
- Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1156-62.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1076-84.
- Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2002;115:705-9.
- Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazali R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus

- mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology*. 2005;10:504-10.
36. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219-28.
 37. 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.
 38. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16:972-80.
 39. Cade R, Spooner G, Schlein E, Pickering M, DeQuesada A, Holcomb A, et al. Comparison of azathioprine, prednisone and heparin, alone or combined in treating lupus nephritis. *Nephron*. 1973;10:37-56.
 40. Donadio JV, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Arthritis Rheum*. 1974;17:573-81.
 41. Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1975;83:597-605.
 42. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, Van den Wall Bake AW, De Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732-42.
 43. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenberg EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, 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.
 44. Ciruelo E, De la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2028-34.
 45. Mok CC, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:799-804.
 46. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119:366-9.
 47. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14:265-72.
 48. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350:971-80.
 49. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14:333-8.
 50. Dostál C, Tesar V, Rychlík I, Zabka J, Vencovský J, Bartůnkova J, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*. 1998;7:29-36.
 51. Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP, Ferri GM, Afeltra A, Amoroso A, et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*. 1997;40:27-35.
 52. Hallegua D, Wallace DJ, Metzger AI, Rinaldi RZ, Klinenberg JR. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*. 2000;9:241-51.
 53. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FMM, Wang A, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med*. 1998;91:573-80.
 54. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:925-32.
 55. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:71-81.
 56. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: An open-labeled pilot study. *Kidney Int*. 2005;68:813-7.
 57. Tse KC, Lam MF, Tang SCW, Tang CSO, Chan TM. 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.
 58. Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of proliferative lupus nephritis - A critical approach. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:224-37.
 59. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus*. 2001;10:480-3.
 60. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:601-4.
 61. Cui TG, Hou FF, Ni ZH, Chen XM, Zhang FS, Zhu TY, et al. Treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide and steroid: a prospective multicenter controlled clinical trial. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005;44:672-6.
 62. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:417-8.
 63. Ginzler EM, Dvorkina O. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31:315-28.
 64. Furie R. Abetimus sodium (Riquent) for the prevention of nephritis flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:149-56.
 65. Alarcón-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, McKay JD, Cardiel MH, Strand V, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:442-54.
 66. Cardiel MH. Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to, and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14:77-88.
 67. Wallace DJ, Tumlin JA. LJP 394 (abetimus sodium, Riquent) in the management of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:323-7.
 68. Strand V, Aranow C, Cardiel MH, Alarcón-Segovia D, Furie R, Sherrer Y, et al for the LJP 394 Investigator Consortium. Improvement in health-related quality of life in SLE patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus*. 2003;12:677-86.
 69. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor α blockade in systemic lupus erythematosus: An open-label study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3161-9.
 70. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2673-7.
 71. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005;44:1542-5.
 72. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigiaklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis Rheum*. 2005;52:501-13.
 73. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R83.
 74. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, Van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1263-72.
 75. Stohl W, Chatham W, McKay J, Weisman MH, Merrill JT, Petri M, et al for the LBSL02/99 Study Group. Progressive normalization of autoantibody, immunoglobulin, and complement levels over 2.5 years of belimumab (fully human monoclonal antibody to BLyS) therapy in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56 Suppl 9:S210.
 76. Merrill JT, Wallace DJ, Stohl W, Furie R, Ginzler E, Stern S, et al for the LBSL02/99 Study Group. Safety profile of belimumab (fully human monoclonal antibody to BLyS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) treated during a placebo-controlled trial and in a long-term continuation study. *Arthritis Rheum*. 2007;56 Suppl 9:S210.
 77. Petri M, Furie R, Ginzler E, Wallace DJ, Stohl W, Strand V, et al for the LBSL02/99 Study Group. Novel combined response endpoint and systemic lupus erythematosus (SLE) flare index (SFI) demonstrate belimumab (fully human monoclonal antibody to BLyS) improves or stabilizes SLE disease activity and reduces flare rate over 2.5 years of therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56 Suppl 9:S527.
 78. Strand V, Crawford B, Petri M, Ramsey-Goldman R, Weisman M, Lim S, et al for the LBSL02 Study Group. Patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) treated with belimumab improve health-related quality of life (HRQOL) in a randomized controlled trial (RCT). *Arthritis Rheum*. 2006;54 Suppl:S277.
 79. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2005;66:395-402.

80. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:219-28.
81. Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5:153-5.
82. Boletis JL, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet.* 1999;354:569-70.
83. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney – a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:593-601.
84. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, Kenet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1993;20:495-8.
85. Levy Y, Sherer Y, George J, Rovinsky J, Lukac J, Rauova L, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:321-7.
86. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1373-9.
87. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 1998;13:163-6.
88. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G. Synchronized therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 2002;17:72-7.
89. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Sisó A, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJ Med.* 2001;94:19-26.
90. Clark WF, Moist LM. Management of chronic renal insufficiency in lupus nephritis: Role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. *Lupus.* 1998;7:649-53.
91. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus.* 2005;14:947-52.
92. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1987;83:503-8.
93. Haubitz M. Exploring new territory: the move towards individualised treatment. *Lupus.* 2007;16:227-31.
94. Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:194-201.
95. Mok CC, Toug KH, To CH, Siu YP, Ho LY, Au TC. Risk and predictors of arterial thrombosis in lupus and non-lupus primary glomerulonephritis: a comparative study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:203-9.
96. Schneider M. Exploring new territory: considering the future. *Lupus.* 2007;16:221-6.