

Pautas de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías

Capítulo 13

Recomendaciones de Tratamiento de la Nefropatía Lúpica

Noboa O, Caorsi H, Gadola L, Mazzuchi N, González-Martínez F.
En Representación del Programa de Prevención y Tratamiento de las
Glomerulopatías. Sociedad Uruguaya de Nefrología, Centro de Nefrología,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.
Agosto 2009

- Prevalencia
- Criterios de compromiso renal
- Indicaciones de PBR
- Clasificación anatomopatológica
- Objetivos del Tratamiento
- Tratamiento según forma histológica
- Tratamiento coadyuvante del LES
- Tratamiento asociado
- Pronóstico

13.1. Prevalencia de Nefropatía en el lupus eritematoso sistémico

- 13.1.1. Entre el 25 a 65 % de los pacientes tienen compromiso renal en el debut de la enfermedad, [1;2] siendo la supervivencia a los 10 años menor en los pacientes que debutan con nefropatía (88% vs. 94%, $p=0.045$) [1]
- 13.1.2. En la cohorte de LUMINA (lupus in minorities nature vs nurture) entre los pacientes que presentaban una creatininemia mayor a 2 mg/dl 17.6% habían fallecido a los 10 años vs 4% de los que presentaban una creatininemia menor a 2 mg/dl [3].

13.2. Criterios de compromiso renal en el lupus[4;5]

- 13.2.1. Compromiso de la función renal medida por:
 - Elevación de la creatininemia mayor a 0,2 mg% sobre el valor basal del paciente, en caso de desconocer este valor basal un filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/m/1.73 m² sup corporal entre 60 y 90 ml/m, un filtrado glomerular medido por clearance de creatinina
 - La acidosis metabólica hiperclorémica se puede presentar hasta en un 60% de los pacientes con nefropatía lúpica. Sin embargo si es la única alteración funcional renal no hay evidencia de que sea una indicación de PBR.
- 13.2.2. Alteraciones del sedimento urinario en ausencia de infección urinaria:
 - ≥ 5 GR por campo
 - ≥ 5 Leucocitos por campo
 - Cilindros hemáticos o celulares.
- 13.2.3. Proteinuria: Puede reflejar actividad de la enfermedad o daño producido por la misma o ambas. Debe ser valorada como proteinuria en orina de 24 hs o proteinuria/creatininuria en muestra aislada de orina. Puede corresponder a la primer orina al despertarse o a una muestra al azar. El valor normal de la relación proteinuria/creatininuria es menor a 0,2 (mg/mg) .

13.3. Indicaciones de Biopsia Renal.

- 13.3.1. Se realizará con el fin de confirmar el diagnóstico, establecer el tipo de nefropatía, los índices de actividad y cronicidad, establecer un pronóstico y conducir el tratamiento.
- 13.3.2. La participación renal se confirma por la biopsia renal que requiere de microscopía óptica, inmunofluorescencia y en algunos casos microscopía electrónica[5]
- 13.3.3. La biopsia debe ser precoz en el caso de que exista evidencia de compromiso renal (ítem 2) ya que el retraso mayor a 6 meses en el diagnóstico apropiado de compromiso renal es un factor de mal pronóstico de evolución a insuficiencia renal extrema.[6;7]
- 13.3.4. Debe ser realizada previo al inicio del tratamiento salvo que exista indicación de tratamiento por compromiso extrarrenal o que presente insuficiencia renal rápidamente progresiva.
- 13.3.5. La re biopsia puede ser necesaria en un paciente a lo largo de su vida, son indicaciones de la misma: mejoría de la enfermedad renal pero persistencia de proteinuria no nefrótica, síndrome nefrótico persistente o que recaer, reaparición luego de remisión de sedimento patológico o aumento de la creatininemia mas de un 50% del valor basal [8], para adecuar el tratamiento diferenciando entre nuevo empuje y lesiones crónicas.

13.4. Clasificación anatómopatológica. Se realizará de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología – Sociedad de Patología Renal (ISN-RPS)[9;10]**13.4.1. Clase I Nefritis Lúpica con cambios Mesangiales Mínimos**

- Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia

13.4.2. Clase II Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa

- Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MO, con depósitos inmunes en mesangio
- Algunos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales pueden ser visibles por IF o microscopia electrónica, pero no por MO.

13.4.3. Clase III Nefritis Lúpica Focal

- Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endo- o extracapilar, activa o inactiva, que afecta <50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
- Clase III (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
- Clase III (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante
- Clase III (C) Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante

13.4.4. Clase IV Nefritis lúpica difusa

- Glomerulonefritis difusa segmentaria o global endo- o extracapilar activa o inactiva que compromete ≥ 50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en:
- NL difusa segmentaria (VI – S) donde ≥ 50 % de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y

- NL difusa global (IV – G) donde $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella.
- Clase IV-S (A) Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
- Clase IV-G (A) Lesiones activas: NL proliferativa difusa global
- Clase IV-S (A/C) Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-G (A/C) Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global
- Clase IV-S (C) Lesiones inactivas crónicas con escleriosis: NL esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-G (C) Lesiones inactivas crónicas con escleriosis: NL esclerosante difusa global

13.4.5. **Clase V Nefritis lúpica membranosa**

- Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por MP y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales.
- NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en tal caso la NL clase V diagnosticada podrá mostrar escleriosis avanzada.

13.4.6. **Clase VI Nefritis lúpica esclerosante avanzada**

- 90 % de los glomérulos son esclerosados globalmente sin actividad residual

13.4.7. **Elementos de Actividad y Cronicidad [10]**

- **Lesiones Activas**
 - Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y con reducción luminal sustancial.
 - Kariorrexis
 - Necrosis Fibrinoide
 - Ruptura de la membrana basal glomerular
 - Semilunas celulares o fibrocelulares.
 - Depósitos subendoteliales identificables en La microscopia óptica (asas de alambre)
 - Trombos hialinos (agregados inmunes intra lumbinales)
- **Lesiones Crónicas**
 - Escleriosis glomerular (segmentaria, global)
 - Adhesiones fibrosas
 - Semilunas fibrosas

13.5. **Objetivos del Tratamiento**

- 13.5.1. Lograr la remisión completa de la enfermedad., incluida remisión inmunológica, con control de los elementos extrarenales, renales y serológicos
- 13.5.2. Disminuir la incidencia de empujes.
- 13.5.3. Minimizar la toxicidad asociada al tratamiento
- 13.5.4. Disminuir las co morbilidades a mediano y largo plazo:
 - Infecciones

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Osteoporosis
- Diabetes secundaria
- Osteonecrosis
- Enfermedad. Aterogénica y riesgo cardiovascular
- Neoplasias

13.5.5. Se considera **empuje renal** cuando existe:

- Aumento de la creatinina sin factores prerenales o tóxicos que lo expliquen.
- Aumento de la proteinuria o
- aparición de un sedimento urinario activo, (hematuria, con glóbulos rojos dismórficos, piuria, Cilindros celulares).
- Habitualmente se asocia a positividad o aumento de los títulos de Anti DNA nativo y disminución del complemento. Esta información debe ser considerada complementaria [5;11]

13.5.6. Definimos **remisión completa** de acuerdo al consenso EULAR [5] como:

- Filtrado glomerular estimado mayor a 90 ml/min/1.73m² y
- Una relación proteinuria/creatininuria menor a 0.2
- Sedimento urinario inactivo.

13.6. Tratamiento de la nefropatía

13.6.1. **Pacientes con histología tipo I o II** No se modifica el tratamiento por la presencia de nefropatía. Requieren control clínico y paraclínico regular.

13.6.2. **Pacientes con histología tipo V** . El tratamiento óptimo de la nefropatía Tipo V se desconoce, pero se plantea que el mismo debe estar de acuerdo con la severidad de la enfermedad

13.6.3. Pacientes con proteinuria no nefrótica, no tratar con inmunosupresores, y optimizar el tratamiento coadyuvante (vide Infra). Puede ser necesario tratamiento corticoideo por síntomas extrarenales

- Los pacientes con síndrome nefrótico deben ser tratados con corticoides e inmunosupresores. No existe evidencia concluyente sobre el mejor tratamiento inmunosupresor. Del trabajo reciente de Austin [12] surge que el tratamiento asociado de inmunosupresores mas corticoides obtiene mejores resultados que solamente prednisona y que el tratamiento con ciclosporina obtendría mayor tasa de respuesta aunque con una tasa de recaída considerable a la suspensión. Se propone:
 - Ciclosporina por 4 a 6 meses (3 to 5 mg/kg/ día) dividida en 2 dosis con monitorización de niveles plasmáticos mas prednisona 1mg/kg/días alternos por 8 semanas para luego disminuir 5 mg/kg/semana hasta alcanzar 10 mg/días alternos [12].
 - En la etapa de mantenimiento algunos autores proponen utilizar dosis mas bajas 1 a 2 mg/kg día, con niveles valle entre 75 y 200 ng/ml y si mantienen el tratamiento más de 2 años proponen biopsia de control de toxicidad. [44]. Se propone controlar niveles C2 (entre 300 y 400ng/ml). Si la creatininemia aumenta >30% por encima de

nivel basal sin empuje y/o $K > 6$ mEq/L o duplicación de enzimas hepáticas o HTA refractaria se propone reducir la dosis entre 25 a 50%. Si no se normaliza en 2 a 4 semanas suspender el tratamiento

- Otra opción posible es Prednisona 1 mg/Kg/día hasta controlar la actividad de la enfermedad. El descenso de la dosis se realizará en forma progresiva, 10 mg cada quince días hasta la dosis de 30 mg/día y luego 5 mg cada quince días. La dosis de mantenimiento será la mínima necesaria, preferentemente menos de 15 mg/día. Se asociará Azatioprina (2 mg/Kg/día) para poder disminuir el tiempo y la dosis de corticoides, con el objetivo de evitar los efectos secundarios de los mismos.[13;14]
- Finalmente Micofenolato mofetil ha mostrado escasa efectividad en la nefropatía membranosa idiopática y los resultados en membranosa lúpica han sido contradictorios. Mok [13] entre otros, sugiere que no es una medicación para utilizar de primera línea ya que requieren más de un año para obtener la remisión, lo que logran en el 40% de los casos [15].
- Los pacientes con síndrome nefrótico intenso o creatinina en ascenso se tratan con el mismo tratamiento que las formas III y IV.
- Los pacientes con Nefropatía Membranosa (Clase V) asociada a lesiones activas clase III (Focal) o clase IV (Difusa) de la Clasificación de ISN/RPS. Actualmente se consideran como formas proliferativas y se tratarán con el protocolo de las mismas. (6.4)

13.6.4. **Pacientes con histología tipo III o IV, con función renal normal o insuficiencia renal estable.**

- **Tratamiento de inducción de la remisión.** Se utilizará la asociación de corticoides e inmunosupresores. Se han propuesto diversos planes con efectividad inicial y a largo plazo comparables. Todos incluyen la utilización de prednisona v/o 1 mg/kg/día hasta controlar la actividad de la enfermedad (8 a 12 semanas). El descenso de la dosis se realizará en forma progresiva, 10 mg cada quince días hasta la dosis de 30 mg/día y luego 5 mg cada quince días. El protocolo de EULAR incluye 3 bolos de metilprednisolona (diarios) con 0,5 mg/kg de prednisolona por 4 semanas para luego disminuir progresivamente la dosis [16]
- En cuanto al inmunosupresor se proponen las siguientes opciones:
- **Micofenolato mofetil.** Puede iniciarse con dosis de 250 mg/día por una semana para probar la tolerancia, sobre todo digestiva; [17;18] luego se aumentará a 250mg c/12 horas; y luego 500mg c/12, llegando a una dosis de 2-3 g/día. Se controlará con leucocitosis y enzimograma hepático seriados. Este protocolo ha mostrado beneficios en población asiática, así como también en individuos de raza negra [19;20]. Las tasas de remisión son comparables al protocolo original de ciclofosfamida de la NIH con menos efectos adversos
- **Bolos de Ciclofosfamida** (500 mg) i/v cada 15 días durante 3 meses. Diluir en 200 de suero fisiológico, pasar en 2 horas con hidratación previa y posterior. Debe asociarse Mesna vía oral o intravenoso (60% de la dosis de ciclofosfamida). Puede asociarse ondasetrón 4 mg i/v previo aunque la incidencia de efectos secundarios digestivos se

minimiza con este tratamiento. La administración de Ciclofosfamida se monitorizará con leucocitosis semanal. Si es menor de 5000 se disminuirá la dosis y/o se prolongará el intervalo. Si es menor de 3000 o la linfocitosis es menor de 500 se diferirá la dosis. No hay contraindicación de indicar estimulantes de la proliferación de los neutrófilos. Este protocolo ha sido propuesto en el Euro Lupus Nephritis trial [16;21], cohorte que fue seguida a 10 años presentando resultados similares que el grupo tratado con protocolo NIH con menores efectos secundarios tanto en el corto como en el largo plazo.

■ **Tratamiento de Mantenimiento:**

- En el caso de haber recibido Micofenolato mofetil, luego de lograda la remisión, se continuará con 1 a 2 g/día de la misma droga como dosis de mantenimiento
- En el caso de haber recibido ciclofosfamida a las 2 semanas de la última dosis de la misma se continuará con Azathioprina 1.5 mg/Kg/día o micofenolato mofetil a 1.5 o 2 g/d. Contreras demuestra[22] una efectividad similar de ambas drogas con menor tasa de recaída que con ciclofosfamida cada 3 meses y mejor perfil de seguridad.
- La dosis de Prednisona será la mínima necesaria, cada 48 horas y habitualmente menos de 15 mg/día. El tratamiento se mantendrá por un tiempo no menor a 2 años.

13.6.5. Pacientes con histología tipo III o IV y rápido deterioro de la función renal.

■ **Tratamiento de inducción:**

- Bolos i/v de Metilprednisolona 20 mg/Kg/día (500mg a 1g, a pasar en 20 a 30 minutos) durante 3 días consecutivos. Desde el cuarto día, Prednisona v/o 1 mg/Kg/día, hasta controlar la actividad de la enfermedad, con un mínimo de 6 semanas. El descenso de la dosis se realizará en forma progresiva, 10 mg cada quince días hasta la dosis de 30 mg/día que se mantendrá durante seis meses. Luego la dosis se descenderá 5 mg cada quince días y la dosis de mantenimiento será la mínima necesaria.
- Bolos i/v de Ciclofosfamida 15 mg/Kg/dosis cada 25 días o un mes, con los controles establecidos (vide supra). La dosis se adecuará a la edad y a la función renal.[23]
 - Edad >60 años disminuir 2.5 mg/Kg/dosis
 - Edad >70 años disminuir 5 mg/Kg/dosis
 - Cr > 2,7mg/dl disminuir 2.5mg/Kg/dosis.

- **Tratamiento de mantenimiento:** A las 2 semanas luego de la última dosis de ciclofosfamida, y controlando la leucocitosis se indicará Micofenolato Mofetil 1-2 g/día o Azathioprina 1,5 mg/Kg/día, manteniendo este tratamiento por lo menos 2 años.

13.7. Pacientes con LES refractario al tratamiento de inducción habitual.

Pool de inmunoglobulina. Tienen indicación de pool de inmunoglobulina i/v a dosis de 0.5g/Kg/dosis diarios por 3 a 5 días en forma mensual por 3 a 6 meses según respuesta [24;25]

- Esta indicación se hace mas evidente cuando agregan bicitopenia o toque extrarrenal grave (neurológico, miopericárdico).
- Otra indicación posible es cuando el paciente tiene fiebre y la duda entre la presencia de un cuadro infeccioso grave y el empuje de la enfermedad es razonable

13.8. Uso de biofármacos en la nefropatía lúpica Si bien existen reportes de casos que muestran efectividad en el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CD20, [26;27] Los ensayos clínicos randomizados con Rituximab y abetimus para la inducción de la remisión en curso (LUNAR Y ASPEN) fueron suspendidos al no obtener resultados positivos a las 52 semanas . Por otra parte existen referencias de mayor riesgo de una enfermedad neurológica desmielinizante, progresiva y fatal: Leucoencefalopatía progresiva multifocal [28] .

13.9. Pacientes con LES y síndrome antifosfolípido secundario

- Si presentan anticuerpos antifosfolípidos en sangre sin elementos clínicos de trombosis se indicará aspirina 100mg/día.
- Si presentan trombosis clínica se tratarán con heparina de bajo peso molecular.

13.10. Tratamiento coadyuvante del Lupus eritematoso sistémico

13.10.1. Hidroxicloroquina: Diversos autores han demostrado un efecto beneficioso de los antimaláricos sobre la disminución del riesgo de presentar compromiso renal en el lupus, y la prevención de la aparición de empujes. Se ha demostrado efecto antiinflamatorio y antiaterosclerótico, permitiendo disminuir la dosis corticoidea.[29;30] Tiene aclaramiento Renal por lo que debe ajustarse al filtrado glomerular. La dosis recomendada es de 200 mg/día.

13.10.2. Prevención de las complicaciones del tratamiento corticoideo. Según pautas de la Sociedad de Reumatología americana [31]

- Protección de osteoporosis:
 - Suspender tabaquismo
 - Actividad física diaria
 - Carbonato de Calcio 1000 a 1500 mg/d
 - Vitamina D3 (Biosterol 800 IU/d)
 - Osteonatos: Alendronato 35 mg/semana (con precaución en mujeres premenopáusicas)
- Control con oftalmólogo anual
- Prevención riesgo cardiovascular

13.11. Tratamiento asociado nefroprevención

13.11.1. Uso de Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de antagonistas del receptor de la angiotensina II (1) (ARA1) El uso de IECA y/o ARA a sido reportado como beneficioso para retardar el compromiso renal en el lupus así como disminuir el número de empujes [32] . En nuestro medio Caorsi y Otatti demostraron que el uso de IECA o ARA disminuye la progresión a la insuficiencia renal extrema (Otatti et al .Congreso Uruguayo de Nefrología 2006)[33]. Se recomienda

introducirlas inclusive en pacientes que no presenten ni HTA ni proteinuria. En los pacientes con hipertensión o proteinuria persistente el objetivo será controlar ambas para lo cual se utilizarán IECA y/o ARA mas la medicación necesaria para controlar la hipertensión arterial. Esta indicación es conveniente realizarla desde las etapas iniciales de la enfermedad por sus efectos reno y cardio protectores.

13.11.2. **Tratamiento de dislipemia.** El objetivo es realizar prevención secundaria por lo que se persigue un valor de LDL menor a 100 mg/dl. De ser necesario se utilizaran estatinas con control de CPK total y funcional hepático.

13.11.3. **Tratamiento de acidosis metabólica.** El objetivo de tratamiento es mantener el Bicarbonato venoso mayor de 24 mmHg. Se puede indicar Bicarbonato de sodio o citrato de calcio, con la ventaja en este último caso de aportar calcio [34].

13.12. **Vacunación.** Deben ser vacunados en etapa de remisión. Si bien existen algunos reportes de empuje lúpico post vacunación, el beneficio de vacunación parece ser muy superior a la no vacunación. Se recomienda la vacunación para la influenza estacional, la hepatitis B, y la vacuna antineumocócica. Algunos autores refieren menor respuesta inmunogénica post vacunación. No se recomienda utilizar vacunas de gérmenes atenuados [35-38].

13.13. **Lupus y Embarazo.** El embarazo debe ser planificado, con un período libre de actividad en lo posible no menor a seis meses. Debe existir una coordinación entre el equipo médico tratante (obstetras, internistas, nefrólogos). En una consulta previa a la concepción se deben analizar los riesgos específicos de complicaciones. Se deben suspender IECA o ARA previo a la concepción así como de estar recibiendo micofenolato mofetil deben pasar a Azatioprina, en ambos casos por los efectos fetales de dichos fármacos

13.13.1. Los factores de riesgo son: embarazos previos complicados, enfermedad renal, daño irreversible, síndrome antifosfolípido, y altas dosis previas de esteroides.

13.13.2. El tratamiento durante el embarazo es seguro con hidroxiclороquina, esteroides a bajas dosis, azatioprina y en las pacientes con síndrome antifosfolípido aspirina y/o heparina de bajo peso molecular. El seguimiento debe ser cercano, de la presión arterial, proteinuria y flujo placentario por doppler. Se debe mantener el seguimiento en el período post parto inmediato [39;40].

13.14. Factores pronósticos

13.14.1. Los siguientes factores han sido referidos como predictivos de mala evolución de la función renal en la nefropatía lúpica: [3;33;41-43]

- el sexo masculino,
- la edad de aparición (cuanto más joven peor pronóstico),
- la creatinina sérica elevada al inicio,
- el retraso diagnóstico,
- la presencia de hipertensión arterial,
- la proteinuria luego del tratamiento de inducción de la remisión,
- la forma histológica (III y IV)

- el mayor índice de cronicidad ,
- la asociación con síndrome antifosfolípido,
- la ausencia de remisión o la remisión incompleta,
- el número de empujes,
- la raza negra,
- factores socioeconómicos como pobreza y exclusión.

Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al.*: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299-308, 2003
2. Huong DL, Papo T, Beaufils H *et al.*: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 78:148-166, 1999
3. Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bastian HM *et al.*: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 45:191-202, 2001
4. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 54:421-432, 2006
5. Gordon C, Jayne D, Pusey C *et al.*: European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 18:257-263, 2009
6. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL *et al.*: Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 83:877-885, 1987
7. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S: Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 33:1563-1569, 2006
8. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S *et al.*: Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 34:530-539, 1999
9. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM *et al.*: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15:241-250, 2004
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM *et al.*: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530, 2004

11. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J *et al.*: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 67:195-205, 2008
12. Austin HA, III, Illei GG, Braun MJ, Balow JE: Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 20:901-911, 2009
13. Mok CC: Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 5:212-220, 2009
14. Mok CC, Ying KY, Lau CS *et al.*: Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 43:269-276, 2004
15. Kasitanon N, Petri M, Haas M *et al.*: Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 17:40-45, 2008
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.*: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46:2121-2131, 2002
17. Chan TM, Li FK, Tang CS *et al.*: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 343:1156-1162, 2000
18. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C *et al.*: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353:2219-2228, 2005
19. Appel GB, Contreras G, Dooley MA *et al.*: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 20:1103-1112, 2009
20. Chan TM: Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis--7 years on. *Lupus* 17:617-621, 2008
21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.*: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*, 2009
22. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al.*: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350:971-980, 2004
23. Balow JE, Austin HA, III, Tsokos GC *et al.*: NIH conference. Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 106:79-94, 1987
24. Sherer Y, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 5:153-155, 2006

25. Rauova L, Lukac J, Levy Y *et al.*: High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis--a salvage immunomodulation. *Lupus* 10:209-213, 2001
26. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC: Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 17:550-557, 2005
27. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C *et al.*: Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 24:2157-2160, 2009
28. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev* 8:144-146, 2008
29. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A *et al.*: Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 17:281-288, 2008
30. Masood S, Jayne D, Karim Y: Beyond immunosuppression - challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 18:106-115, 2009
31. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 44:1496-1503, 2001
32. Duran-Barragan S, McGwin G, Jr., Vila LM *et al.*: Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 47:1093-1096, 2008
33. Caorsi H: Tratamiento de la nefropatía lúpica. *Arch Med Int* 25:77-82, 2004
34. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol*, 2009
35. Conti F, Rezai S, Valesini G: Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 8:124-128, 2008
36. bu-Shakra M, Press J, Buskila D, Sukenik S: Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev* 6:543-546, 2007
37. Elkayam O, Ablin J, Caspi D: Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 6:312-314, 2007
38. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH *et al.*: Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16:350-354, 2007

39. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C *et al.*: Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 51:78-82, 2004
40. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA: Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:575-582, 2009
41. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B *et al.*: The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 22:2531-2539, 2007
42. Barr RG, Seliger S, Appel GB *et al.*: Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 18:2039-2046, 2003
43. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A *et al.*: Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Mod Rheumatol*, 2009
44. Moroni G, Doria A, Ponticelli C: Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 24:15-20, 2009