

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iSeptiembre.9865>

Evaluación de la frecuencia de recaída renal posterior a la terapia de inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica en un centro de tercer nivel

Evaluation of the frequency of renal relapse following remission induction therapy in patients with lupus nephritis in a tertiary center.

Ana Paola Galaviz Román,¹ Israel Soto Rivas,¹ Fany Karina Segura López,² Melisa Alejandra Muñoz Hernández,² Francisco Javier García Alvarado,² Sandra Araceli Sicsik Ayala³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de recaída renal posterior al tratamiento de inducción a la remisión en sujetos con nefritis lúpica proliferativa atendidos en un centro de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, unicéntrico, de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios SLICC 2012 e histopatológicos de nefritis lúpica clase III y IV que recibieron terapia de inducción a la remisión de enero de 2020 a diciembre de 2022 en la Unidad Médica de Alta Especialidad 71 de la ciudad de Torreón, Coahuila, México.

RESULTADOS: Se incluyeron 68 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De los 20 pacientes tratados con ciclofosfamida 6 manifestaron respuesta completa vs 27 de los 48 que recibieron micofenolato de mofetilo ($p = 0.0424$). De los 19 casos en tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida, 4 manifestaron recaída de nefritis, al igual que 2 de los 48 pacientes que se trataron con micofenolato de mofetilo ($p = 0.05$).

CONCLUSIONES: Los pacientes con nefritis lúpica clase III-IV obtienen mayor beneficio con micofenolato de mofetilo durante la terapia de inducción.

PALABRAS CLAVE: Nefritis lúpica; recaída; ciclofosfamida; micofenolato de mofetilo; Mexico.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of renal relapse after remission induction treatment in subjects with proliferative lupus nephritis treated at a tertiary center.

MATERIALS AND METHODS: Single-center observational retrospective cohort study of patients with a clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus according to the SLICC 2012 criteria and pathological diagnosis of class III and IV lupus nephritis who received remission induction therapy from January 2020 to December 2022 at the UMAE 71 Specialty Hospital in the city of Torreón, Coahuila, Mexico.

RESULTS: Sixty-eight files that met the inclusion criteria were included. Of the 20 patients treated with cyclophosphamide, 6 presented a complete response vs 27 of 48 who received mycophenolate mofetil ($p = 0.0424$). Out of 19 cases treated with high doses of cyclophosphamide, 4 presented nephritis relapse, as well as 2 of 48 patients treated with mycophenolate mofetil ($p = 0.05$).

CONCLUSIONS: Patients with class III/IV lupus nephritis obtain greater benefit with mycophenolate mofetil during induction therapy.

KEYWORDS: Lupus nephritis; Relapse; Cyclophosphamide; Mycophenolate mofetil; Mexico.

¹ Departamento de Medicina Interna.
² División de Investigación en Salud.
³ Departamento de Reumatología.
Unidad Médica de Alta Especialidad 71,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
Torreón, Coahuila, México.

Recibido: 4 de junio 2024

Aceptado: 6 de agosto 2024

Correspondencia

Sandra Araceli Sicsik Ayala
ssicsikayala@gmail.com
Francisco Javier García Alvarado
ibqjaviergarcia01@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Galaviz-Román AP, Soto-Rivas I, Segura-López FK, Muñoz-Hernández MA, García-Alvarado FJ, Sicsik-Ayala SA. Evaluación de la frecuencia de recaída renal posterior a la terapia de inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica en un centro de tercer nivel. Med Int Méx 2024; 40 (8): 479-487.

ANTECEDENTES

La nefritis lúpica es una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos que cursa con daño inflamatorio renal y se acompaña de lesiones tubulointersticiales, vasculares y glomerulares.¹ Aproximadamente un 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tendrán evidencia clínica de enfermedad renal en algún punto del curso de su enfermedad; a su vez, la mortalidad por lupus eritematoso sistémico es significativamente mayor en pacientes con nefritis lúpica.² El diagnóstico definitivo se confirma mediante biopsia y es importante para la clasificación del tipo de la nefritis lúpica, pronóstico y resultados a largo plazo. Sin embargo, una segunda biopsia no forma parte de la atención de rutina.³

El tratamiento de elección varía de acuerdo con la clase histopatológica; el tratamiento inmunosupresor se prescribe en las clases III, IV y V con proteinuria en rango nefrótico, con una fase de inducción a la remisión, seguida de una fase de mantenimiento a la remisión según la respuesta inicial.⁴ Se sugiere que la terapia de inducción a la remisión incluya glucocorticoides en combinación con micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida intravenosa u oral. Los ensayos comparativos no han establecido que uno sea superior al otro.⁵

El papel de la terapia combinada para inducción de remisión no está bien establecido y se reserva para pacientes resistentes al tratamiento.⁶ La respuesta a éste se evalúa mediante las concentraciones de creatinina, proteinuria y sedimento urinario respecto de los valores basales. De acuerdo con esto, puede definirse si el paciente tiene una respuesta parcial o completa.⁷ Se requiere vigilancia y seguimiento indefinido en pacientes con nefritis lúpica, incluso en los que lograron una respuesta clínica completa. Aunque la terapia de inducción es, en general, eficaz para lograr una respuesta completa o parcial después de 6 a 12 meses, las recaídas

renales son comunes, con una tasa acumulada notificada del 27 al 66% y se asocian con una supervivencia renal disminuida.⁸

La recaída renal incluye recurrencia de nefritis o nefrítica, recurrencia nefrótica o proteinúrica.⁹ Los principales factores asociados con el riesgo de recaída renal son la edad de inicio antes de los 30 años, el sexo masculino, la etnia afroamericana, el inicio tardío del tratamiento, el tiempo prolongado hasta la remisión, valores de C4 bajos, la respuesta parcial, la puntuación alta de actividad del lupus eritematoso sistémico, aumento del título de anti-dsADN, lupus eritematoso sistémico extrarrenal grave, hipertensión arterial e inmunosupresión a dosis bajas.¹⁰

El objetivo de este estudio fue: evaluar la frecuencia de recaída renal posterior al tratamiento de inducción a la remisión con dos esquemas de tratamiento de inmunosupresión (ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo) en pacientes con nefritis lúpica clase III y IV del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, unicéntrico de cohorte retrospectiva, llevado a cabo en un centro de tercer nivel de atención, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades 71 del IMSS de la ciudad de Torreón, Coahuila, México, de enero de 2020 a diciembre de 2022. Se incluyeron pacientes con diagnóstico consignado de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios SLICC 2012 con nefritis lúpica y con biopsia renal con hallazgos histopatológicos de clase III o IV ISN/RPS 2004, mayores de 18 años, con expediente clínico completo, seguimiento completo y sin tratamiento previo específico contra la nefritis lúpica.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron del expediente clínico y electrónico. Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de

evolución del lupus eritematoso sistémico hasta el momento del diagnóstico de nefritis lúpica, si la clase de nefritis lúpica era III o IV, si se obtuvo una respuesta parcial o completa, el tratamiento de inducción administrado, así como la existencia y tipo de recaída renal.

Se utilizaron el programa estadístico SPSS V 25 y las herramientas de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas como media y desviación estándar si cumplían con los supuestos de normalidad de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk; en caso contrario, se reportaron como mediana y rango intercuartílico 25-75%. Para la comparación de las variables cualitativas se usó la prueba χ^2 o exacta de Fisher, y para las cuantitativas t de Student o U de Mann-Whitney. Se tomó como significativo el valor de $p > 0.05$.

Comité de ética

Este estudio se alineó a lo establecido en la declaración de Helsinki, informe Belmont, Ley General en Salud y su reglamento en materia de investigación en salud, así como a la normatividad institucional. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación y local de investigación en salud 501 de la unidad médica con el registro R-2023-501-004. El estudio pertenece a la categoría de investigación sin riesgo, por lo que no requirió carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 68 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios SLICC 2012 e histopatológicos de nefritis lúpica clase III y IV que recibieron terapia de inducción a la remisión.

La edad media fue de 33.9 ± 12.9 años, límites de 16 y 63 años, la mayor proporción 80.9% (55 de 68) correspondió a mujeres. Se observaron 26 casos con nefritis lúpica clase III y 42 con nefritis lúpica clase IV. **Cuadro 1**

En 19 pacientes la terapia de inducción a la remisión administrada (**Figura 1**) consistió en altas dosis de ciclofosfamida (esquema NIH), 1 paciente recibió bajas dosis de ciclofosfamida (esquema Euro-Lupus) y 48 recibieron micofenolato de mofetilo (dosis promedio); 24 de los 68 pacientes tenían menos de un año de evolución del lupus eritematoso sistémico, 15 pacientes tenían 1 a 5 años de evolución; 15 pacientes 6 a 10 años de evolución y 14 tenían 11 o más años de evolución.

De los 24 pacientes que tenían menos de un año de evolución, 8 recibieron altas dosis de ciclofosfamida y 16 se trataron con micofenolato de mofetilo. De los pacientes con 1 a 5 años de evolución ($n = 15$), 5 se trataron con altas dosis de ciclofosfamida y los otros 10 con micofenolato de mofetilo. En el estrato de 6 a 10 años de evolución ($n = 15$), 4 casos se trataron con altas dosis de ciclofosfamida, 1 caso con bajas dosis y 10 con micofenolato de mofetilo. De los pa-

Cuadro 1. Características generales de los pacientes con nefritis lúpica ($n = 68$)

Característica	
Sexo	
Femenino	55
Masculino	13
Edad	33.9 ± 12.9
Tiempo de evolución	71.14
Nefritis lúpica III	26
Nefritis lúpica IV	42

La edad se expresa en media \pm desviación estándar.

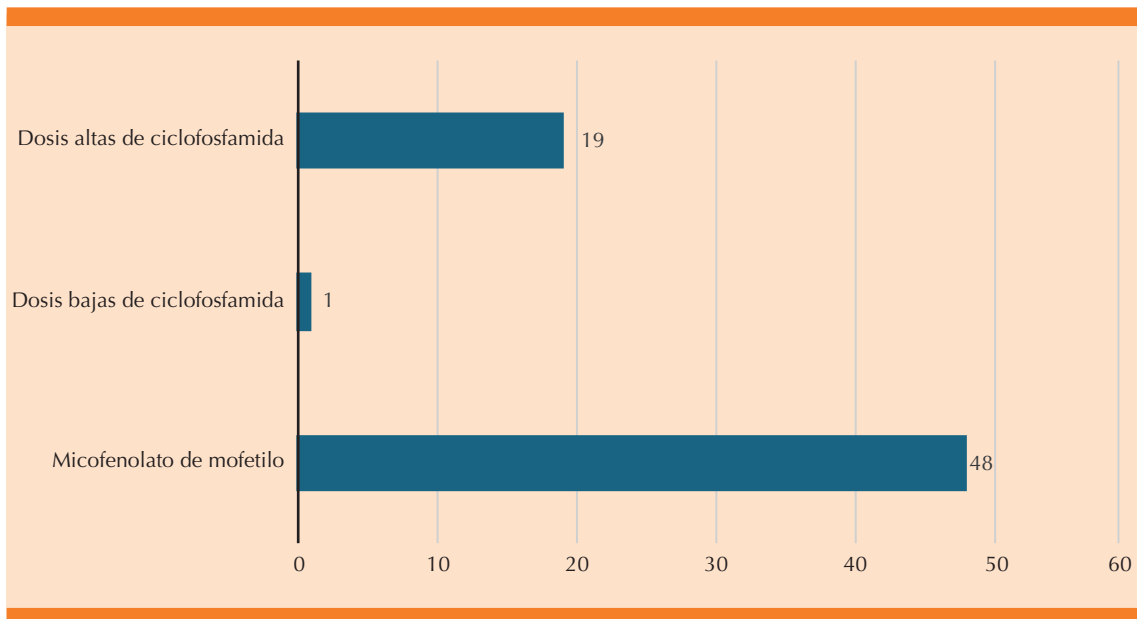


Figura 1. Terapia de inducción a la remisión administrada a los pacientes con nefritis lúpica.

cientes con 11 y más años de evolución (n = 14), 2 recibieron altas dosis de ciclofosfamida y 12 micofenolato de mofetilo, sin diferencia estadísticamente significativa.

El **Cuadro 2** muestra el tratamiento administrado de acuerdo con la clase de la nefritis lúpica, 8 de 26 pacientes con nefritis lúpica clase III recibieron altas dosis de ciclofosfamida y 18 micofenolato de mofetilo, similar a lo observado en la clase IV: 11 de 42 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida y 30 de 42 micofenolato de mofetilo, sin diferencia estadística.

En 35 casos se logró una respuesta completa y 33 mostraron respuesta parcial; 13 de 26 pacientes con nefritis lúpica clase III tuvieron respuesta completa y en 20 de 22 casos de nefritis lúpica clase IV no se observó asociación de la respuesta completa con la clase de nefritis lúpica. **Cuadro 3**

De 19 pacientes tratados con dosis altas de ciclofosfamida, 3 mostraron remisión completa vs 27 de 48 que recibieron tratamiento con micofenolato de mofetilo (p = 0.0424). **Cuadro 4**

Diecisiete pacientes tuvieron recaída nefrótica, en 11 de ellos se observó recaída nefrótica y en 6

Cuadro 2. Clase de la nefritis lúpica y tratamiento administrado

Tratamiento	Nefritis lúpica III (n = 26)	Nefritis lúpica IV (n = 42)	p
Dosis altas de ciclofosfamida	8	11	0.07
Dosis bajas de ciclofosfamida	0	1	
Micofenolato de mofetilo	18	30	

Estadístico usado: prueba χ^2 .

Cuadro 3. Frecuencia entre la clase de nefritis lúpica y respuesta completa o parcial

Clase de nefritis lúpica	Respuesta completa (n = 33)	Respuesta parcial (n = 35)	p
Nefritis lúpica III	13	13	1.0
Nefritis lúpica IV	20	22	

Estadístico usado: prueba exacta de Fisher.

Cuadro 4. Frecuencia entre tratamiento administrado y respuesta completa o parcial

Tratamiento	Respuesta completa (n = 33)	Respuesta parcial (n = 35)	p
Dosis altas de ciclofosfamida ^a	6	13	0.0424
Dosis bajas de ciclofosfamida ^b	0	1	
Micofenolato de mofetilo	27	21	

^a 0.5-1 g 6 meses.

^b 500 mg 2 semanas.

Estadístico usado: prueba χ^2 .

recaída de nefritis. De los pacientes con recaída 7 de 17 tenían nefritis lúpica clase III y 10 de 17 clase IV; no se observó asociación entre la clase de nefritis lúpica y la recaída. De los casos en tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida 4 tuvieron recaída de nefritis, al igual que 2 de quienes se trataron con micofenolato de mofetilo, sin diferencia significativa. **Cuadro 5**

La recaída nefrótica se observó en 2 de 19 pacientes en tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida y en 9 de 48 pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, sin diferencia estadísticamente significativa. **Cuadro 6**

DISCUSIÓN

La nefritis lúpica continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los parámetros demográficos, socioeconómicos y relacionados con la enfermedad se han asociado con complicaciones a corto y largo plazo de nefritis lúpica. La clase histológica es un determinante importante de la supervivencia renal en la nefritis lúpica y las clases proliferativas tienen el peor pronóstico en comparación con otras clases. Lograr la remisión se correlaciona con la supervivencia renal a largo plazo.

Cuadro 5. Frecuencia entre tratamiento administrado y recaída de nefritis

Tratamiento	Sin recaída de nefritis (n = 62)	Con recaída de nefritis (n = 6)	p
Dosis altas de ciclofosfamida ^a	15	4	0.05
Dosis bajas de ciclofosfamida ^b	1	0	
Micofenolato de mofetilo	46	2	

Estadístico utilizado: prueba χ^2 .

^a 0.5-1 g 6 meses.

^b 500 mg 2 semanas.

Cuadro 6. Evaluación de la frecuencia entre tratamiento administrado y recaída nefrótica

Tratamiento	Sin recaída de nefritis (n = 57)	Con recaída de nefritis (n = 11)	p
Dosis altas de ciclofosfamida ^a	17 (29.82)	2 (18.88)	0.358
Dosis bajas de ciclofosfamida ^b	1 (1.54)	0	
Micofenolato de mofetilo	39 (68.42)	9 (81.8)	

Estadístico utilizado: prueba χ^2 .

^a 0.5-1 g 6 meses.

^b 500 mg 2 semanas.

El principal objetivo terapéutico en pacientes con nefritis lúpica es la preservación a largo plazo de la función renal, la prevención y el tratamiento de las comorbilidades y la mejoría de la calidad de vida. Estos objetivos pueden lograrse mediante la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad a través de la prevención y el tratamiento oportuno de las recaídas de la enfermedad.

En este estudio se incluyeron 68 pacientes con nefritis lúpica III y IV comprobada por biopsia (26 y 42, respectivamente), de los que 17 tuvieron recaída posterior al tratamiento de inducción, en 11 se observó recaída nefrótica y en los 6 restantes recaída de nefritis. Esta cifra se aproxima a la de diferentes estudios que informaron tasas de recaída del 27 al 66%¹¹⁻¹⁴ según el tiempo de seguimiento y las definiciones de exacerbación.

Hay pocos datos disponibles de los factores que predicen una recaída; obtener una remisión completa, en lugar de remisión parcial, el tiempo más corto para la remisión completa y el tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo han sido los principales determinantes de las recaídas en todos los estudios. La eficacia del tratamiento de inducción con micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida en casos de nefritis lúpica clase III-IV está respaldada por múltiples ensayos clínicos con distribución al azar; sin embargo, los ensayos

comparativos no han establecido que alguno sea superior. El metanálisis de 2018 de Tunnicliffe y colaboradores¹⁵ incluyó ocho ensayos con distribución al azar que compararon ciclofosfamida IV con micofenolato de mofetilo para el tratamiento inicial en más de 800 pacientes con nefritis lúpica clase III-IV; la tasa de mortalidad, la incidencia de enfermedad renal terminal y las recaídas fueron similares entre los dos grupos; el micofenolato de mofetilo produjo mayor tasa de respuestas completas, pero esto no fue estadísticamente significativo.

En 19 pacientes el tratamiento prescrito consistió en altas dosis de ciclofosfamida, 1 paciente recibió dosis bajas de ciclofosfamida y 48 micofenolato de mofetilo (**Figura 1**). Esta diferencia posiblemente se debió a que el tratamiento con micofenolato de mofetilo se ha asociado con mejor tolerancia y menos complicaciones a corto y largo plazo. Los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo vs ciclofosfamida tenían el mayor porcentaje de respuestas completas, con diferencia estadísticamente significativa (56.2 vs 31.5%, $p = 0.0424$). **Cuadro 4**

Este hallazgo es de suma importancia porque no lograr una respuesta completa es uno de los parámetros predictores de recaídas renales durante la evolución de la enfermedad. Kunihiro-Ichinose y colaboradores observaron asociación entre la respuesta completa posterior al tratamiento de inducción y el mantenimiento de pacientes

libres de recaídas renales 12 meses después de la terapia,¹¹ similar a lo reportado por Desmond YH Yap de que el riesgo reducido de recaídas se asoció con una respuesta completa después del tratamiento de inducción (OR 0.329, IC95%: 0.133-0.810, $p = 0.016$).¹⁴

El estudio de Min Wook y colaboradores estableció que un periodo más largo hasta el tratamiento y la falta de respuesta completa fueron predictores independientes de recaída renal y de enfermedad renal crónica.¹⁶

Al momento de evaluar la asociación entre el tratamiento administrado y la tasa de recaídas, éstas se agruparon en recaída de nefritis y nefrótica. Dos de los 20 pacientes tratados con ciclofosfamida tuvieron recaída nefrótica, en comparación con 9 de 48 sujetos que se trataron con micofenolato de mofetilo, sin diferencia estadísticamente significativa. **Cuadro 6**

La recaída de nefritis se observó en 4 de 20 pacientes en tratamiento con ciclofosfamida y en 2 de 48 tratados con micofenolato de mofetilo, sin diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 5

A pesar de no alcanzar la significación estadística, sí representa una diferencia clínica significativa con menor tasa de recaídas de nefritis en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo porque es un predictor independiente reconocido de enfermedad renal crónica progresiva y morbilidad en los pacientes con nefritis lúpica.

En el estudio de Parikh y colaboradores se observó que el grupo con mal resultado renal (enfermedad renal nueva o progresión de la enfermedad renal crónica) tuvo más recaídas renales por año en comparación con el grupo con buen resultado renal (sin enfermedad renal nueva o enfermedad renal crónica estable) [$p < 0.001$],¹⁷ similar a lo reportado en el estudio de

Mosca y su grupo, en el que las recaídas de nefritis ($p < 0.001$) y las recaídas renales (nefróticas y nefritis, $p < 0.001$) se correlacionaron significativamente con mal desenlace renal, definido como duplicación de los valores de creatinina en, al menos, seis meses.¹⁸

Se analizaron los casos de acuerdo con el tiempo de evolución del lupus eritematoso sistémico hasta la aparición de nefritis lúpica. Se observó que el porcentaje de casos tratados con micofenolato de mofetilo y con ciclofosfamida en cada grupo fue similar, por lo que el tiempo de evolución no influyó en la mayor tasa de respuestas completas y la menor tasa de recaídas de nefritis asociadas con el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Además del tiempo de evolución del lupus eritematoso sistémico, el retraso en el inicio del tratamiento es uno de los predictores de escasa respuesta terapéutica;¹⁹ si bien esos datos no se obtuvieron en este estudio.

De la misma manera, se agruparon los casos de acuerdo con la clase de nefritis lúpica (**Cuadro 2**) y se observó que el porcentaje de pacientes tratados con micofenolato de mofetilo y con ciclofosfamida eran similares si tenían nefritis lúpica clase III o clase IV, sin diferencia estadísticamente significativa. Los mejores desenlaces renales observados con micofenolato de mofetilo no están influidos por la clase. El **Cuadro 3** muestra que la respuesta completa ocurrió en un porcentaje similar en el grupo de nefritis lúpica clase III y clase IV; asimismo, no se observó asociación entre la clase de nefritis lúpica y la recaída. Sin embargo, una nefritis lúpica proliferativa con función renal normal, proteinuria no nefrótica y con histología benigna (sin semilunas o lesiones necrosantes) tiene mejor respuesta al tratamiento y pronóstico que una forma severa, ya sean clases III o IV; no obstante, la gravedad histológica no se evaluó en este estudio.

Este estudio comparó la recaída renal en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo y

ciclofosfamida; sin embargo, existen otros tratamientos alternativos: inhibidores de calcineurina y rituximab. El papel de los regímenes combinados, que incluyen micofenolato de mofetilo, inhibidores de calcineurina y glucocorticoides, como tratamiento inicial, no está bien establecido y éstos se reservan para pacientes resistentes al tratamiento.²⁰ En cuanto al tratamiento con rituximab, los resultados de los ensayos clínicos no demostraron superioridad en eficacia cuando se agregaron tratamientos dirigidos a las células B (rituximab, ocrelizumab) al régimen inicial estándar de glucocorticoides y micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida.²¹

CONCLUSIONES

La nefritis lúpica es más frecuente en mujeres, con edad media de lupus eritematoso sistémico de 33 años. Las recaídas ocurrieron en un 25% de los pacientes. Al comparar los dos fármacos inmunosupresores para el tratamiento convencional de inducción se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al asociar el micofenolato de mofetilo con mayor tasa de respuestas completas. Asimismo, el tratamiento con micofenolato de mofetilo se asoció con menores tasas de recaída de nefritis, no así de recaídas nefróticas. Los pacientes tienen más beneficios con el tratamiento con este fármaco durante la terapia de inducción.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 71, Torreón, Coahuila, México.

REFERENCIAS

1. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 265-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. Tamirou F, Houssiau FA. Management of lupus nephritis. *J Clin Med* 2021; 10: 1-11. doi: 10.3390/jcm10040670
3. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int* 2018; 94. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021
4. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 2017; 76. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211814
5. Gul H, Mushtaq MS, Salim B, Samreen S, et al. A Comparison of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide as lupus nephritis induction therapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020; 32: 454-8.
6. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 18-26. doi: 10.7326/M14-1030
7. Chen YE, Korbart SM, Katz RS, Schwartz MM, et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3. doi: 10.2215/CJN.03280807
8. Weeding E, Fava A, Magder L, Goldman D, Petri M. One-third of patients with lupus nephritis classified as complete responders continue to accrue progressive renal damage despite resolution of proteinuria. *Lupus Sci Med* 2022; 9. doi: 10.1136/lupus-2022-000684
9. Wang J, Qi YY, Chen XP, Ma L, et al. Analysis of clinical risk factors in relapsed patients with class IV lupus nephritis. *Exp Ther Med* 2018; 15. doi: 10.3892/etm.2018.6130
10. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020; 59: V39-51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381
11. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Eguchi M, et al. Complete renal response at 12 months after induction therapy is associated with renal relapse-free rate in lupus nephritis: a single-center, retrospective cohort study. *Lupus* 2019; 28: 501-9. doi: 10.1177/0961203319829827
12. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares--an update. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 709-17. doi: 10.1038/nrneph.2012.220
13. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, 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. doi: 10.1002/art.10142
14. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, Mok MMY, et al. Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *J Rheumatol* 2017; 44: 1375-83. doi: 10.3899/jrheum.170226

15. Tunncliffe DJ, Palmer SC. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis: Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis* 2018; 72. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.008
16. So MW, Koo BS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Predictive value of remission status after 6 months induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1399-405. doi: 10.1007/s10067-011-1778-2
17. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 279-84. doi: 10.2215/CJN.05040513
18. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 1502-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00280.x
19. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001; 59: 304-16. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x
20. Yang T-H, Wu T-H, Chang Y-L, Liao H-T, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2018; 89: 277-85. doi: 10.5414/CN109325
21. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26. doi: 10.1002/art.34359

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.