

Journal Pre-proof

Nefritis Lúpica: 10 cuestiones para pensar

Enrique Morales

PII: S0211-6995(24)00076-6

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2024.07.005>

Reference: NEFRO 1279

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 8 July 2024

Accepted Date: 30 July 2024



Please cite this article as: Morales E, Nefritis Lúpica: 10 cuestiones para pensar, *NEFROLOGÍA* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Título: Nefritis Lúpica: 10 cuestiones para pensar.

Enrique Morales
Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid, Spain.
E-mail: emoralesr@senefro.org

Journal Pre-proof

Estimado Editor,

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más frecuentes del lupus eritematoso sistémico (LES) y afecta aproximadamente al 40% de los pacientes. La afectación renal representa un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad, y el 10% de los pacientes con NL desarrollarán una enfermedad renal crónica avanzada durante su seguimiento (1). Durante las últimas décadas, hemos vivido la dualidad del tratamiento en la terapia secuencial entre la ciclofosfamida intravenosa y el micofenolato acompañado de glucocorticoides (2). Sin embargo, la fotografía final con esta estrategia terapéutica, era unas tasas de remisión completa entre un 20-30%, un 20-35% de recidivas entre los 3 y 5 años, un elevado porcentaje de efectos secundarios a los fármacos empleados originando una gran carga de daño acumulado que se traducía en una gran morbilidad y una disminución de la calidad de vida de los pacientes (3). Durante los últimos años, la llegada de nuevos fármacos dirigidos a diversas dianas terapéuticas específicas junto a la aparición de diferentes guías americanas y europeas en el manejo del lupus y de la NL han supuesto una gran revolución alcanzando un mayor porcentaje de remisión, disminuyendo la dosis de glucocorticoides empleadas y mejorando la calidad de vida de los pacientes (4-7).

Sin embargo, esta nueva perspectiva del lupus y de la NL ha generado nuevas cuestiones pendientes de resolver y que merecen una especial atención, figura 1:

1) *Una visión multidisciplinar del Lupus: rompiendo barreras entre especialidades*

En estos últimos años, ha dado un gran paso la visión integral del paciente con lupus. Esta nueva situación ha supuesto que diferentes especialistas consideren al paciente con lupus dentro de un proceso asistencial con diferentes manifestaciones y al que se debe dar una respuesta homogénea en el planteamiento diagnóstico y la decisión terapéutica (8). Esta visión holística de la enfermedad supone que el planteamiento ante el paciente lúpico sea claramente distinto buscando objetivos específicos como prevenir el daño acumulado, evitar las recidivas, cuestionarse las diferentes comorbilidades (enfermedad

cardiovascular, osteoporosis, prevención de infecciones, screening de neoplasias, etc), manejar las posibles complicaciones del embarazo. Para conseguir todos estos objetivos, necesitamos intensificar estrategias enfocadas a un estilo de vida más saludable y seleccionar tratamientos inmunosupresores más personalizados con un menor número de efectos secundarios dentro de una estrategia importada del mundo reumatológico conocida como “treat to target” (9).

2) De terapias secuenciales a terapias combinadas

Continuamos utilizando una nomenclatura importada del mundo de la Oncología, y hablamos de tratamiento de inducción y de mantenimiento para las enfermedades autoinmunes. Siempre nos ha llamado la atención, el uso de un mismo fármaco inmunosupresor (ciclofosfamida según la pauta National Institutes of Health (NIH) o micofenolato mofetil o derivados del ácido micofenólico) para el uso de estas terapias secuenciales (inicio y mantenimiento). Durante los últimos años, los diferentes ensayos clínicos en el mundo de la NL (BLISS-LN, AURORA, NOBILITY) nos han demostrado que desde el inicio la combinación de varios fármacos con diferentes dianas de acción, nos permitiría hablar de una “terapia multitarget” según las características clínicas, inmunológicas e histológicas del paciente con NL (10-12).

En este sentido, quizás sería más recomendable hablar de terapias combinadas como aproximación a nuestra estrategia terapéutica y por fin podamos desterrar este tipo de nomenclatura que pueden conducir al error en el cumplimiento de los objetivos del tratamiento de la NL (3).

3) Enfermedad renal crónica: la gran olvidada

Parece que seguimos enfocando nuestro pensamiento en que la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) está ligada exclusivamente a la cuantía del filtrado glomerular renal ($FGR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Sin embargo, los nefrólogos sabemos desde hace tiempo, que este es un concepto erróneo y queda reforzado por las recientes guías KDIGO sobre enfermedad renal crónica (13). La definición de ERC es obviamente más amplia. Debemos incluir en la definición de la ERC aquellos pacientes que presenten alguna de las siguientes opciones durante al menos tres meses: una cuantía de albuminuria superior a un cociente albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$, una hematuria

persistente, lesiones descritas en la histología renal, y/o anomalías estructurales detectadas por imagen. Creemos que en el caso del paciente con NL cumple sobradamente alguno de estos criterios, por lo que deberíamos empezar a decir que nuestros pacientes con NL tienen ERC y enfocar nuestras estrategias terapéuticas a la prevención y la nefro y cardio-protección. Jorge Rojas-Rivera et cols, en un artículo muy evocador publicado recientemente resalta e insiste en este concepto de la NL como ERC, olvidado por las diferentes guías europeas y americanas, pero que tiene una gran repercusión en la salud cardiovascular de los pacientes con LES (14).

4) Remisión completa, pero, ¿dónde dejamos la albuminuria?

Cuando nos referimos a la remisión completa en la NL hablamos de una cuantía de proteinuria $\leq 0,5$ g/24 horas o un cociente urinario proteína/creatinina $\leq 0,5$ g/g, un sedimento urinario inactivo (≤ 5 hematíes/campo), una albúmina sérica $\geq 3,5$ g/dL y un FGR normal o $\leq 10\%$ inferior al existente antes del brote (7). Sin embargo, nos surge una cuestión en el paciente con NL y en remisión clínica completa, ¿qué estrategia debemos plantear en un paciente con proteinuria <0.5 g/24 horas, pero con una albuminuria patológica? Esta pregunta está pendiente de resolver en el mundo de las enfermedades autoinmunes. Todos tendríamos claro, que un paciente diabético con una albuminuria patológica, claramente es un factor que multiplica el riesgo cardiovascular en ese paciente y por lo tanto intensificaríamos el tratamiento nefroprotector (13), sin embargo, en las diferentes guías de NL no se hace ninguna mención a este aspecto. Los pacientes con LES y más aún con una NL son pacientes con alto riesgo cardiovascular y con un presumible envejecimiento vascular acelerado, motivo por el cual, deberíamos replantearnos nuestra estrategia terapéutica en ellos y mirar a la cuantía de la albuminuria para intensificar nuestro tratamiento nefro y cardioprotector (14,15).

5) De las clases histológicas a los índices de actividad y cronicidad

Según las recientes guías y recomendaciones (EULAR, KDIGO, GLOSEN) continuamos enfocando nuestro tratamiento inmunosupresor según la clase histológica de la NL (16-18). Sin embargo, hoy en día disponemos de una mayor y mejor descripción de la histología renal (índices de actividad y cronicidad) que pueden orientar nuestro tratamiento. Este tipo de índices pueden permitirnos dirigir nuestra estrategia

terapéutica, seleccionando una inmunosupresión específica o enfocarlo más hacia la nefroprotección. Una reciente publicación, nos hace pensar en esta posibilidad de enfocar nuestro tratamiento personalizado en la NL en la que podamos combinar el IA y el IC junto a la cuantía de la proteinuria, y la actividad inmunológica del paciente con LES. Esta opción, nos permitiría tener una visión integral del paciente y elegir entre nuestras opciones terapéuticas (19).

6) ¿Dónde quedó la lesión vascular en las biopsias renales?

Está claro que hemos mejorado en la descripción de las biopsias renales después de la nueva clasificación del 2018, pero todavía existen áreas grises pendientes de aclarar, y una de ellas es la lesión vascular (20). Ya hace más de una década, un grupo asiático demostraba que la lesión vascular era relativamente frecuente en las biopsias de pacientes con NL y su tipología guardaba una estrecha relación con la evolución de la función renal (21). Nuestra experiencia con rebiopsias renales en pacientes con NL, la lesión vascular, más que el cambio de clase histológica, era uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la ERC (22). En otras patologías sistémicas, como la diabetes mellitus, el daño vascular supone un factor de riesgo en el desarrollo de la ERC tan importante como la lesión glomerular (23). Por esta razón, debemos solicitar la inclusión en el informe de las biopsias renales, de descripción de las lesiones vasculares. Este tipo de lesión es la carta de presentación de la futura evolución de la función renal y de los posibles eventos cardiovasculares de nuestros pacientes con NL y su envejecimiento vascular prematuro. Un aspecto crucial es la investigación enfocada a los diferentes mecanismos celulares y moleculares implicados en la senescencia acelerada que se observa en pacientes con ERC. Ampliar nuestro conocimiento en el papel de los factores y moléculas implicados en la senescencia acelerada nos permitirá un mejorar los métodos diagnósticos y de seguimiento y nos servirá para identificar posibles dianas terapéuticas asociadas a este proceso (24).

7) Ausencia de un score pronóstico en la NL

En la actualidad, no disponemos de nuevos biomarcadores que establezcan el pronóstico renal de los pacientes con NL. En la mayoría de los estudios se utilizan marcadores clínicos, renales e histológicos clásicos. Revisiones sistemáticas destacan la

gran heterogeneidad de los estudios en la definición de los resultados renales, lo que complica la estratificación del riesgo en estos pacientes (25). Necesitamos en los próximos años desarrollar índices pronósticos de la evolución de la función renal que combinen factores demográficos, clínicos, analíticos e histológicos fáciles de aplicar en la práctica clínica habitual y que se conviertan en una herramienta diagnóstica y de personalización del tratamiento (26). Por otro lado, por qué no plantear un sistema de puntuación en la clasificación histológica similar al de la nefropatía IgA (NIgA) que permitiera pronosticar la evolución de la función renal en los pacientes con NL. Aunque, no estaría exenta de importantes limitaciones y sesgos, debido a que la NL es una enfermedad más agresiva que la NIgA, y cualquier estudio de resultados basado en los hallazgos iniciales de la biopsia se vería necesariamente influido por el tratamiento, podría ser una forma original de mirar los resultados histológicos (27).

8) *Suspensión de glucocorticoides, mito o realidad*

Aunque con ciertas reticencias parece que estamos preparados para un mundo de enfermedades autoinmunes sin esteroides. Existen pocas experiencias en la suspensión de glucocorticoides en pacientes con LES y/o NL. Un estudio reciente de un grupo francés con importantes limitaciones metodológicas (estudio unicéntrico, ningún fármaco biológico entre los inmunosupresores empleados), concluyó que el mantenimiento con 5 mg de prednisona prevenía de la recidiva en el paciente con LES (28). Sin embargo, en este mismo estudio, cabe destacar que el 63% de los pacientes no presentaron recidivas y permanecieron libres de glucocorticoides. Creemos que estamos en un momento idóneo para plantearnos reducciones rápidas de los glucocorticoides y en un porcentaje elevado y seleccionado poder interrumpirlos, debido a los tratamientos que disponemos hoy en día (belimumab, rituximab, anifrolumab o inhibidores de la calcineurina). Esta nueva perspectiva, nos permitiría disminuir claramente el daño orgánico acumulado consecuencia de la dosis de glucocorticoides.

9) *Inmunosupresión, ¿hasta cuándo?*

Es un tema controvertido y complejo por la naturaleza de la propia enfermedad y en el que las guías dejan siempre un halo de incertidumbre (3 a 5 años, después de 12

meses en remisión). Sin embargo, esta idea se diluye cuando nos acercamos al mundo real. Estudios como el MANTAIN, análisis a los 10 años, presentó que más del 50% de los pacientes mantenían algún tipo de inmunosupresión (29). En este punto, podríamos resumir las dos posturas más distantes, por un lado, los que apuestan por mantener la inmunosupresión durante toda la vida, apoyándose en que se trata de una enfermedad autoinmune que cursa con brotes y bajar la guardia de la inmunosupresión podría suponer recidivas con lo que deterioraría la situación general del paciente. Por otro lado, los que consideran que después de un tiempo prudencial de inmunosupresión (3 a 5 años, después de 12 meses en remisión), y en pacientes con afectación exclusivamente renal, se podría valorar retirar la inmunosupresión, apoyándose en la realización de una biopsia renal para decidir según el grado de actividad continuar o no con la inmunosupresión (30). Recientemente se ha publicado un estudio francés, en el que se randomizó a los pacientes con NL después de 2 a 3 años de tratamiento inmunosupresor con micofenolato o azatioprina en remisión completa o parcial, a suspender o mantener la inmunosupresión (31). Después de 24 meses de seguimiento, no se demostró la inferioridad de la interrupción del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento para la recidiva renal (27.3 vs 12.5%, el grupo que se suspendió vs el que se mantuvo la inmunosupresión). La interrupción de la inmunosupresión se asoció a un mayor riesgo de reagudizaciones graves del LES. Lo cierto, es que después de los resultados de este estudio, se abren más preguntas que las evidencias aportadas. Para arrojar algo más de luz en este punto, Frangou E et cols, han propuesto un algoritmo respecto a este dilema, mantener o reducir gradualmente hasta suspender la inmunosupresión en pacientes con NL en remisión clínica completa o parcial, después de la realización de una biopsia renal (32). En este punto, deberíamos personalizar esta decisión y colocar en ambos platos de la balanza, aspectos como la edad, raza, grado de afectación del LES (manifestaciones renales y extrarrenales), recidivas, efectos secundarios de los fármacos, etc...(33), ante la espera de nuevos ensayos clínicos que nos arrojen mayor luz a este aspecto.

10) Fármacos nefro-cardioprotectores y nefritis lúpica, un binomio que queda excluido de todos los ensayos clínicos

Es conocido por todos que los pacientes con enfermedades autoinmunes quedan excluidos de todos los estudios con los nuevos fármacos nefroprotectores (34). Esta situación supone que no dispongamos hasta la fecha, de ningún tipo de ensayo clínico randomizado y aleatorizado con patologías autoinmunes y fármacos nefro y cardioprotectores. Esta situación, hace que los clínicos dedicados a la NL, acaben extrapolando los efectos beneficiosos de estos fármacos en los pacientes con LES y NL (35). Recientemente, hemos publicado nuestra experiencia con inhibidores de SGLT2 en pacientes con NL, su utilización supuso una reducción de un 50% de la proteinuria después de 8 semanas de tratamiento (36). El uso de estos fármacos, unido a los hallazgos histológicos del paciente, sin duda evitó, el uso de una mayor cantidad de inmunosupresión y permitió conseguir el efecto beneficioso de estos fármacos. Por otro lado, cada vez disponemos de más fármacos con un gran potencial nefroprotector (agonistas de los receptores de GLP1, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides o los antagonistas de la endotelina) que necesitaremos explorar en nuestros pacientes con NL para mejorar la elevada comorbilidad cardiovascular de nuestros pacientes.

En conclusión, necesitamos durante los próximos años ir dando una respuesta más contundente a todas estas cuestiones, para conseguir un mejor control de la enfermedad, una menor incidencia de efectos secundarios y de daño orgánico acumulado y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con LES. Es tiempo para pensar...

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

No

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

No

Bibliografía

1. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron*. 2021;145(1):1-13.
2. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines--application to the individual patient. *Kidney Int*. 2012 Oct; 82(8):840-56.
3. Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):15-19.
4. Kale A, Lech M, Anders HJ, Gaikwad AB. Lupus Nephritis: New and Emerging Biologic and Targeted Therapies. *BioDrugs*. 2023 Jul; 37(4):463-475.

5. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Balk EM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024 Jan; 105(1):31-34.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2; 83(1):15-29.
7. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J.* 2023 Mar 22;16(9):1384-1402.
8. Lledó GM, Xipell M, García-Herrera A, Bueno L, Cervera R, Galindo M, et al; Multidisciplinary Group for the Study of Lupus Nephritis. Saving the kidneys in the lupus patient: Beyond immunosuppression, the need to collaborate across multiple disciplines. *Eur J Intern Med.* 2022 May; 99:19-21.
9. Van Vollenhoven R, Askanase AD, Bomback AS, Bruce IN, Carroll A, Dall'Era M, et al. Conceptual framework for defining disease modification in systemic lupus erythematosus: a call for formal criteria. *Lupus Sci Med.* 2022 Mar;9(1):e000634.
10. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17; 383(12):1117-1128.
11. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2070-2080.
12. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):100-107.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314.
14. Rojas-Rivera JE, Bakkaloglu SA, Bolignano D, Nistor I, Sarafidis PA, Stoumpos S, et al. Chronic kidney disease: the missing concept in the 2019 EULAR/ERA-EDTA

- recommendations for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Dec 20;39(1):151-158.
15. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnett C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):450-462.
 16. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2; 83(1):15-29.
 17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1-S69.
 18. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J*. 2023 Mar 22;16(9):1384-1402.
 19. Fanouriakis A, Bertias G, Liapis G, Marinaki S, Papagianni A, Stangou M, et al. Multidisciplinary approach to lupus nephritis: Clinical pearls, pitfalls, and positioning of newly-approved agents. *Lupus*. 2023 Sep; 32(10):1155-1163.
 20. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018; 93(4): 789–796.
 21. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. 2013 Apr;83(4):715-23.
 22. Morales E, Trujillo H, Bada T, Alonso M, Gutiérrez E, Rodríguez E, et al. What is the value of repeat kidney biopsies in patients with lupus nephritis? *Lupus*. 2021 Jan; 30(1):25-34.

23. Rodríguez-Rodríguez R, Hojs R, Trevisani F, Morales E, Fernández G, Bevc S, et al; DIABESITY working group of the ERA. The Role of Vascular Lesions in Diabetes Across a Spectrum of Clinical Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021 Jun 12;6(9):2392-2403.
24. Carracedo J, Alique M, Vida C, Bodega G, Ceprián N, Morales E, et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Mar 20; 8:185.
25. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Carmona L, Morales E, Galindo M. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus.* 2021 Dec;30(14):2256-2267.
26. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Alonso M, Carmona L, et al. Searching for a prognostic index in lupus nephritis. *Eur J Med Res.* 2023 Jan 11;28(1):19.
27. Stokes MB, D'Agati VD. Classification of Lupus Nephritis; Time for a Change? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Sep;26(5):323-329.
28. Mathian A, Pha M, Haroche J, Cohen-Aubart F, Hié M, Pineton de Chambrun M, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):339-346.
29. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):526-31.
30. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, Rovin BH. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):156-162.
31. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtey S, et al; WIN-Lupus study group. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Oct;81(10):1420-1427.
32. Frangou E, Anders HJ, Bajema IM, Teng YK, Onno Teng YK, Malvar A, Rovin B, Kronbichler A. Immunosuppression Withdrawal in Patients with Lupus Nephritis: When, How, and for Whom Will It Be Safe?. *JASN* 2024; 35(7):955-958.

33. Moroni G, Frontini G, Ponticelli C. When and How Is It Possible to Stop Therapy in Patients with Lupus Nephritis: A Narrative Review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec;16(12):1909-1917.
34. Morales E, Sandino J, Galindo M. Lupus nephropathy beyond immunosuppression: Searching for nephro and cardioprotection. *Front Nephrol*. 2023 Jan 27;3:1105676.
35. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, Huerta A, Montomoli M, Villa J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jan 31;39(2):328-340.
36. Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug 11;81(9):1337-1338.

Figura 1. Nefritis Lúpica: 10 cuestiones para pensar.

