

ARTÍCULO ORIGINAL

Micofenolato de Mofetilo en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica: Estudio de la vida real

Mario Moreno A., Rafael López M., José M. Martínez Pérez

Servicio de Reumatología Hospital Luis Vernaza.
Guayaquil-Ecuador

Mycophenolate mofetil in the induction treatment of lupus nephritis. Real life study

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, micofenolato de mofetilo, tratamiento

KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, mycophenolate mofetil, treatment

CORRESPONDENCIA

Martínez Pérez José M.
Servicio de Reumatología Hospital Luis Vernaza. Guayaquil-Ecuador
mjmdoctor@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la respuesta a 6 meses en el tratamiento de inducción con MMF en NL moderada a severa.

Métodos: Nosotros analizamos pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (MMF) como tratamiento de inducción para nefritis lúpica (NL) activa, el objetivo primario fue evaluar a los 6 meses la reducción $\geq 50\%$ de la proteinuria en 24 hrs y la estabilización de la creatinina, utilizamos estadística descriptiva, los pacientes fueron incluidos entre enero de 2009 y marzo de 2018 en el servicio de reumatología de un hospital escuela en Guayaquil, Ecuador.

Resultados: Veintiún pacientes fueron incluidos en el estudio, el 95.2% (20/21) fueron mujeres; la edad media al diagnóstico fue de 31.2 (+12.2) años. El objetivo primario fue logrado en el 95.2% (20/21) ($p < 0.001$) de los pacientes. Hubo una disminución en SLE-DAIr ($10,47 \pm 2,97$ vs $3,61 \pm 3,07$; $p < 0,0001$). La proteinuria disminuyó ($2,22$ g/24h RIC $1,46 - 3,61$ vs $0,48$ g/24h RIC $0,28 - 1,14$, $p < 0.0001$). La dosis de prednisona se redujo significativamente (29.97 mg/d vs. 12.85 mg/d $p < 0.0001$).

Ocho de los pacientes (38.1%) presentaron eventos adversos no graves; la infección del tracto urinario fue la más común (75%). Ninguno tuvo eventos adversos severos.

Conclusiones: En nuestro estudio demostramos una muy buena respuesta en pacientes tratados con MMF para la terapia de inducción de NL en pacientes ecuatorianos de la vida real.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the response to 6-months induction treatment with mycophenolate mofetil (MMF) in mild to severe lupus nephritis (NL) disease.

Methods: Patients seen at a University hospital between 2009 and 2018 from Guayaquil, Ecuador with LN were analyzed. We analyzed patients treated MMF as induction treatment for active LN, the primary objective was to evaluate at 6 months the $\geq 50\%$ reduction in proteinuria in 24 hours and the period of creatinine, we use descriptive statistics.

Results: Twenty-one patients included in the analysis, 95.2% (20/21) were women; mean age of 31.18y (SD ± 10.3). Ninety-five percent achieved the objective. There were a decrease in rSLEDAI (10.47 ± 2.97 vs 3.61 ± 3.07 ; $p < 0.0001$), proteinuria g/24h (2.22 vs 0.48 , $p < 0.0001$) and dose of prednisone (29.97 vs. 12.85 $p < 0.0001$) mg/d. Non severe adverse events occurred in 8 patients (38,1%); the urinary tract infection was the most common (75%).

Conclusions: In our study, MMF induction for 6-month in patients with mild to severe NL demonstrated a high clinical outcome.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con impacto en diversos órganos, afecta sobre todo a mujeres en edad fértil.^{1,2} El compromiso renal puede estar presente en el 40% al 60% de los pacientes.³ En América latina el promedio de edad al diagnóstico es de 28 años en las mujeres con LES y estas presentan mayor compromiso renal que otras razas.^{4,5} La tasa de mortalidad estándar pacientes con LES mayor de 18 años de edad por cualquier causa es de hasta 2,6 fallecidos/100.000 habitantes, mayor que la población sana; y es mayor cuando tienen afectación renal presentándose hasta 4,7 fallecidos/100.000 habitantes.^{6,7}

Micofenolato de mofetil (MMF) es una alternativa en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica (NL);^{8,9} aunque la evidencia es variable;^{10,11} inclusive controversial;¹² los efectos adversos son menores frente a dosis alta de ciclofosfamida (cic).¹³ El grupo GLADEL recomienda su uso para la inducción en la primeras guías latinoamericanas de PANLAR para el

tratamiento y manejo de pacientes con LES¹⁴ y en los últimos años ha habido una mayor tendencia al uso de MMF en pacientes latinoamericanos con NL.^{15,16}

Nosotros evaluamos la respuesta del MMF en el tratamiento de inducción de paciente con NL de leve a severa de la vida real.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte; evaluamos la respuesta MMF como tratamiento de inducción en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica activa atendidos en un hospital docente de Guayaquil – Ecuador desde enero del 2009 hasta marzo del 2018.

Población

Se incluyó pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982¹⁷ o criterios SLICC 2012;¹⁸ con compromiso renal evidenciado por anatomía patológica o por laboratorio caracterizado por la presencia de proteinuria ≥ 300 mg/24 h; y que hayan recibido MMF como tratamiento de inducción.

El Hospital Luis Vernaza (HLV), pertenece al grupo de Hospitales de la Junta de Beneficencia de Guayaquil (JBG); es un hospital general multidisciplinario de adultos con atención a patologías agudas y crónicas, cuenta con 400 camas aproximadamente y presta atención a gran parte de la población local.¹⁹

Variables demográficas

Edad del paciente, sexo, grupo étnico, historia de tabaquismo.

Variables clínicas

Fecha de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de evolución (desde la fecha de diagnóstico hasta la última consulta, muerte o finalización del estudio), manifestaciones clínicas, antecedentes patológicos personales, historia familiar de enfermedades autoinmunes, índices de actividad medida por SLEDAI,²⁰ se tomo las variables del compromiso renal del SLEDAI y se evaluó el SLEDAI renal (SLEDAI_r) y de daño orgánico medido por SLICC/ACR (SDI)²¹ al inicio del tratamiento de inducción con MMF. Medicamentos y dosis utilizados (inmunosupresores, corticoides, antipalúdicos, antiproteinúricos, estatinas).

Se definió NL activa a los pacientes con proteinuria \geq 300 mg/24h, sedimento activo (glóbulos rojos dismórficos \geq 80% o acantocitos \geq 5% o cilindros hemáticos)

Variable anatomopatológica

Clase de NL determinada por biopsia renal al inicio del tratamiento de inducción con MMF.

Variable de laboratorio

Al inicio a los 6 meses del tratamiento de inducción se midió creatinina sérica, albúmina sérica, proteinuria en orina de 24 horas; C3, C4 y anti DNA doble cadena. De laboratorio inmunológico se incluyó al inicio del estudio los anticuerpos antinucleares; anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro, anti-La; y fracciones del complemento (C3 y C4).

Tratamiento

MMF oral en dosis de 1.5 gramos/día hasta 3 gramos/día en MMF.

Para el objetivo primario la definición de respuesta en el tratamiento de inducción fue:

Al menos a los 6 meses:

Disminución \geq al 50% de la proteinuria en 24 hrs desde la toma basal y estabilización o disminuye al menos el 25% de la creatinina sérica desde la toma basal

Se tomó como falla durante el tratamiento de inducción al primer evento de:

Muerte por causa de NL; enfermedad renal crónica Terminal definida como estimación del filtrado glomerular (eFG) $<$ 30 ml/min por MDRD (Modificación of Diet in Renal Disease); duplicación de la creatinina sérica, flare renal: Proteinuria \geq 1 g en orina de 24 hrs en pacientes que tenían proteinuria $<$ 0.5 g durante el tratamiento de inducción; o proteinuria \geq 2 g en orina de 24 hrs en pacientes que tenían proteinuria entre \geq 0.5g hasta \leq 1 g durante del tratamiento de inducción; o aumento \geq 25% de creatinina sérica con respecto a la creatinina durante la terapia de inducción, acompañado de proteinuria \geq 2 g en orina de 24 hrs; necesidad de terapia de rescate (pulsos de corticoides, plasmáferesis, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida o rituximab) por causa de la NL.

Pacientes que no completaron alguno de los criterios de respuesta fueron tomados como no respondedores.

Para los objetivos secundarios la definición de remisión completa en tratamiento de inducción fue:

Al menos a los 6 meses: Proteinuria \leq 0.5 gr en orina de 24 hrs y ausencia de sedimento activo ($<$ 5 glóbulos blancos y $<$ 5 glóbulos rojos en un examen de orina).

Además se comparó la eFG definido por MDRD, basal, y a los 6 meses.

La dosis acumulada de corticoides fue incluida como prednisona o sus equivalentes en pulsos o comprimidos por vía oral, durante el seguimiento de los pacientes.

Los efectos adversos no serios fueron definidos como eventos infecciosos que no requirieron hospitalización, ni comprometieron la vida durante el tratamiento de inducción y de mantenimiento.

Los efectos adversos serios fueron definidos como eventos infecciosos que requerían hospitalización y/o muerte.

También se incluirán aparición de neoplasias, muerte y leucopenia no relacionado al LES.

Para el análisis se usó estadística descriptiva e inferencial. Las variables continuas fueron expresadas como medias \pm desviación estándar (DS) para distribuciones normales y como mediana (Me) y rango intercuartil (RI) para distribuciones no normales; las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Se emplearon los Test de Wilcoxon y T de Student según correspondía para analizar las variables cuantitativas. Asimismo, Cochran Q test para evaluar las diferencias entre la proporción de pacientes respondedores en el transcurso de la terapia de inducción.

Se tomó como significativa una $p <$ 0,05. El análisis estadístico fue hecho bajo entorno MedCalc Statistical Software versión 18.2.1.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 21 pacientes con NL que recibieron tratamiento con MMF como tratamiento de inducción que cumplieron con los criterios de inclusión. El 95.2% (20/21) fueron mujeres; la edad media al diagnóstico de la NL fue de 31.2 DS \pm 10.3 años.

Las lesiones cutáneas fueron la manifestación más común de los pacientes asociada con NL (57.14%), seguido del

compromiso articular (57.14%) y serositis (42.85%). En cuanto a la proteinuria inicial fue de 2.37 g/24h, DS ± 1.43 g/24h. (Tabla 1) Ocho pacientes (38%) tuvieron biopsia renal; tres presentaron clase III, tres clase IV y dos clase V. Otras características clínicas y de laboratorio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes con NL.

Pacientes	n= 21
Edad años, Me, (DS)	31.18 (± 12.23)
Sexo femenino, n, (%)	20 (95.2)
Raza mestiza, n, (%)	21 (100)
Clínica concomitante de la NL	
- Artritis o artralgias, n, (%)	12 (57.14)
- Serositis, n, (%)	9 (42.85)
- Lesiones cutaneas, n, (%)	15 (71.42)
- Sistema nervioso, n, (%)	4 (19.04)
Biopsia Renal, n, (%)	
- Clase III, n, (%)	3 (37.5)
- Clase IV, n, (%)	3 (37.5)
- Clase V, n, (%)	2 (25)
Proteinuria, g/24h, Me (DS)	2.37 (± 1.43)
Creatinina mg/dl, Me (DS)	0.71 (± 0.18)
Dosis Prednisona mg/día, Me (DS)	29.97 (16.76)
Dosis MMF g/día, Me (DS)	1.5 (± 0.40)

Me: Media, DS: Desviación Standard, ME: Mediana, NL: Nefritis Lúpica, MMF: Micofenolato de Mofetilo

La dosis media por día de MMF utilizada fue de 1,5 \pm 0,40 g, con una Me de tiempo de toma de 6.10 meses (RI 6.04 -6.13).

Un 95.2% de los pacientes (20/21) logró el objetivo primario al cabo de 6 meses de inducción, mientras que el 81% (17/21) logró el objetivo secundario. Se pudo evidenciar diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario a través del tiempo que duró la terapia de inducción (Cochran's Q 40,00; $p < 0,001$).

Se evidenció un descenso de los valores de SLEDAI renal a los 6 meses respecto al basal ($10,47 \pm 2,97$ vs $3,61 \pm 3,07$; $p < 0,0001$), esto de forma significativa. (Figura 1)

Al finalizar la inducción con MMF se encontraron diferencias significativas en proteinuria 24h g (Me 2,22 RI 1,46 - 3,61 vs Me 0,48 RI 0,28 - 1,14 $p < 0,0001$), albú-

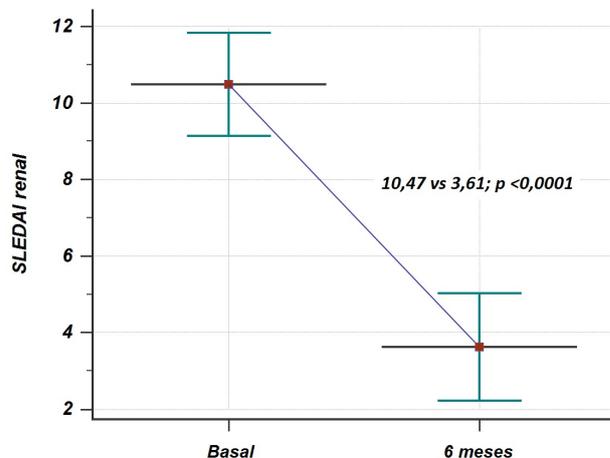


Figura 1. SLEDAI renal basal y a los 6 meses.

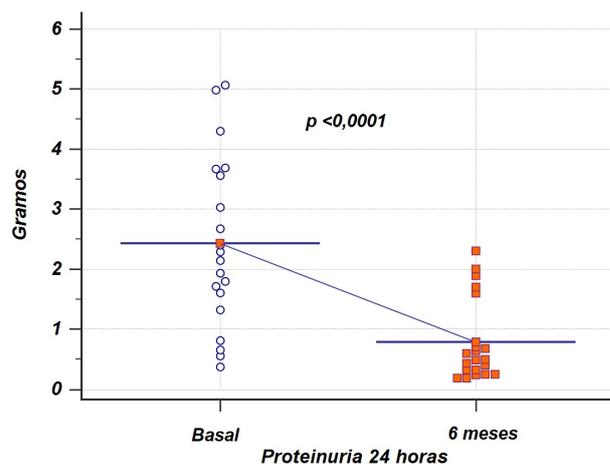


Figura 2. Proteinuria de 24 horas basal y a los 6 meses.

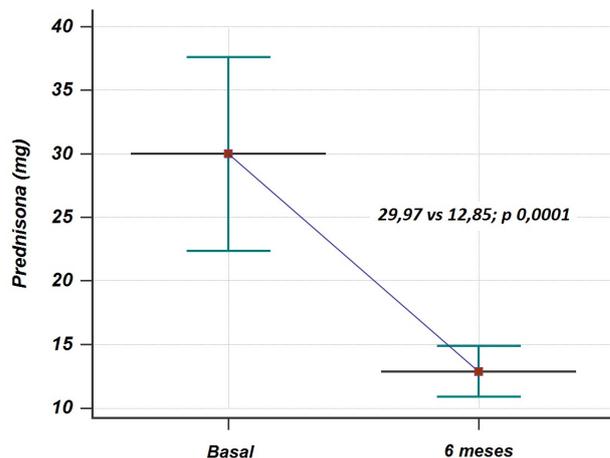


Figura 3. Dosis de prednisona basal y a los 6 meses.

mina g/dL ($3,44 \pm 0,53$ vs $3,96 \pm 0,30$; $p < 0,0001$) y C3 mg/dL (Me 59 IR 52 – 80,5 vs Me 91 IR 80,5 – 98; $p < 0,0046$). (Figura 2)

Asimismo se vio estabilización de los niveles de creatinina mg/dL (Me 0.71 vs 0.73; $p < 0.4140$) y aumento discreto de los niveles de C4 mg/dL (Me 8.50 vs 10.00; $p < 0.14$) y los valores de eGFR (83.36 vs 90.12; $p < 0.14$).

La dosis de prednisona se redujo significativamente para el final de la inducción con MMF (29.97 ± 16.76 vs 12.85 ± 4.35 ; $p < 0.0001$). (Figura 3)

Eventos adversos no graves se encontró en el 38,1% de los pacientes (8/21), el 75% (6/8) de estos fue la infección del tracto urinario (ITU), hubo un caso de neumonía que requirió hospitalización, 2 casos de herpes zoster y un caso de tuberculosis pulmonar.

DISCUSIÓN

Los pacientes latinoamericanos presentan mayor afectación renal por causa del LES que otras razas;²¹ tener NL confiere mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con LES.⁶ En los últimos años se han buscado nuevas alternativas terapéuticas para la NL.²² En el tratamiento de inducción de la NL se han utilizado dosis altas de corticoide, aunque han sido efectivos la toxicidad ha sido una limitante.²³ Mientras otros tratamientos no han tenido buenos resultados como la terapia con anti-CD20.^{24,25} En la fase de inducción para el tratamiento de la NL se puede utilizar MMF o (ciclofosfamida) CIC;²⁶ dada la preocupación de los efectos adversos de la CIC, el MMF se ha convertido en una opción terapéutica para el tratamiento de inducción de la NL.^{27,28,15}

El 95.22% (20/21) de los pacientes con NL que recibieron MMF en fase de inducción cumplieron el objetivo primario; la dosis promedio de MMF fue de $1.5g \pm 0.40$ g con una mediana de duración de tratamiento de 6.10 meses; logrando reducir la proteinuria de 2.22 g/24h a 0.48 g/24h. En cuanto a la dosis de prednisona se redujo de 29.97 mg/d a 12.85 mg/d ($p < 0.0001$).

Uno de los primeros estudios de MMF en NL fue publicado por Chan y col en el año 2000, donde estudiaron 42 pacientes chinos con NL proliferativa confirmada por Bx renal.²⁹ 21 pacientes recibieron prednisona más MMF por 12 meses y el otro grupo recibió Prednisona (Pred) más CIC por 6 meses y luego Pred + azatioprina

(AZA) por 6 meses. Las tasas de respuesta fueron altas, como las nuestras, 95% grupo MMF (respuesta completa 81% y respuesta parcial 14%) vs 90% grupo CIC-AZA (respuesta completa 76% y respuesta parcial 14%), sin diferencia significativa entre ambos grupos.

El estudio ALMS,³⁰ multicéntrico, aleatorizado y controlado y uno de los más grandes en comparar tratamiento de inducción en NL, incluyó 370 pacientes con NL grado III, IV y/o V y comparó MMF hasta 3g/día vs CIC EV esquema Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (INS) por 24 semanas. La tasa de respuesta combinada, completa y parcial fue de 56% para MMF y 53% para CIC EV, lo que confirmó que MMF no fue inferior a CIC EV. El mismo estudio ALMS, para mantenimiento de remisión de NL a 36 meses, encontró que MMF fue superior a AZA.³¹

Interesante, en el mismo estudio ALMS, comparando el grupo de pacientes hispanos, la respuesta a MMF fue superior a CIC EV (60,9% vs 38,8%), dato a tener muy en cuenta en población latina. Esta superioridad del MMF sobre CIC EV en población hispana también fue confirmada por Mejía-Vilet y col estudiando NL en 165 pacientes mexicanos.³¹ En nuestro estudio tuvimos una mayor tasa de respuesta, tal vez el hecho de haber tenido pocas biopsias renales nos podría haber sesgado a tener pacientes con NL con formas más leves (III o V) que lo habitual y no saberlo.

Dentro de los casos de efectos adversos ninguno requirió hospitalización; hubo 1 paciente con tuberculosis pulmonar (Tb); la ITU fue la infección más común y solo 2 pacientes (9.52%) presentaron intolerancia gastrointestinal como vómito o diarrea, demostrando la seguridad que se ha publicado en otros estudios.³²

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones como el poco número de biopsias renales; aunque el 23.8% de los pacientes presentó proteinuria entre 0.5 y 1 g/24h; el 23.8% entre ≥ 1 g/24h y ≥ 2 g/24h; y el 52.4% ≥ 2 g/24h, lo que puede predecir que la gran mayoría de los pacientes tenían NL entre clase III, IV o V.³³

Otro dato a resaltar es nuestra muy buena tasa de respuesta a pesar de la dosis de MMF ($1,5 \pm 0,4$ g/día), considerada baja en comparación con los estudios previamente mencionados, ya que la mayoría de nuestros pacientes no contaban con cobertura médica. A este respecto, Dall-Era y col,³⁴ analizando por "Puntaje de

Propensión” un subgrupo de pacientes de los estudios ALMS y AURA concluyó que en algunos pacientes con NL dosis menores de MMF (1,9 g/día o menos) podrían ser efectivas en tratamiento de inducción de NL.

En conclusión, en nuestro estudio de pacientes ecuatorianos con NL de la vida real, hemos encontrado una muy buena tasa de respuesta con MMF en tratamiento de inducción de NL.

REFERENCIAS

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Mar 9];365(22):2110–21.
2. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Mar 13];37(5):715–22.
3. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 13];59(Suppl5):V39–51.
4. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2022 Mar 9];24(6):536–45.
5. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Mar 9];32(2):188–205.
6. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2022 Mar 9];14(12):1043–53.
7. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC de O, Caldas CAM. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Mar 9];57(6):574–82.
8. Alamilla Sanchez ME, Alcalá-Salgado MA, Alonso-Bello CD, Fonseca Gonzalez GT. Mechanism of Action and Efficacy of Immunosuppressors in Lupus Nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 13];14:441–58.
9. 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* [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Mar 13];353(21):2219–28.
10. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 13];38(1):69–78.
11. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2022 Mar 13];99(38):e22328.
12. Rovin BH, Parikh S v., Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 13];8(1):147–53.
13. 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* [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Mar 9];353(21):2219–28.
14. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 9];77(11):1549–57.
15. Treatment Patterns in Latin American Patients with Lupus Nephritis over a 20-year Period – ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2022 Mar 13].
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1982 [cited 2022 Mar 9];25(11):1271–7.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and vali-

- dation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 9];64(8):2677–86.
18. Hospital Luis Vernaza [Internet]. [cited 2022 Mar 9].
 19. Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 9];29(2):288–91.
 20. Raman L, Yahya F, Ng CM, Sockalingam S, Ramasamy K, Ratnam R, et al. Early damage as measured by SLICC/ACR damage index is a predictor of hospitalization in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 9];29(14):1885–91.
 21. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 9];11(3):152–60.
 22. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2022 Mar 9];31(6):904–13.
 23. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Mar 6 [cited 2022 Mar 9];314(10):614–9.
 24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Ferenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 13];64(4):1215–26.
 25. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 Mar 13];65(9):2368–79.
 26. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2022 Mar 9];6(6).
 27. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 13];20(5):1103–12.
 28. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 9];49(1):128–40.
 29. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, 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* [Internet]. 2000 Oct 19 [cited 2022 Apr 10];343(16):1156–62.
 30. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 9];20(5):1103–12.
 31. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Urbe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Apr 11];42(11):2082–91.
 32. Gadakchi L, Hajjalilo M, Nakhjavani MR, Azar SA, Kolahi S, Gojazadeh M, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Intravenous Pulse Cyclophosphamide as Induction Therapy in Proliferative Lupus Nephritis. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 13];12(5):288–92.
 33. Brevis L, Vargas S, Oddó D, Méndez GP. [Clinicopathological correlation among proliferative classes and subclasses of lupus nephritis in renal biopsies]. *Revista medica de Chile* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 11];147(12):1510–7.