

MECANISMOS PATOGENICOS, ACTIVIDAD Y DAÑO EN LA ENFERMEDAD RENAL POR LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

*Dra. Guibert Toledano Marlene, **Dr. CsM. Reyes Llerena Gil A.,
 Dra. López Aguilera Ida Rosa, *Dra. López Mantecón Ana M., *****Dra. García
 Stivens Adelaida, *****Izquierdo González Marlen, Junco Victo L*****

- * Especialista de Segundo Grado en Reumatología. Profesora e Investigadora Auxiliar. Servicio Nacional de Reumatología. Fac. Diez de Octubre
- ** Dr. En Ciencias Médicas del ISCMH. Profesor Titular. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Reumatología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)
- *** Especialista en Reumatología. Profesora Asistente del Servicio Nacional de Reumatología. Fac. Diez de Octubre
- **** Especialista en Reumatología. Docente (Instructor) de la Fac. Diez de Octubre. Servicio Nacional de Reumatología.
- ***** Especialista en Reumatología. Facultad Fajardo. Jefa del Servicio.
- ***** Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Primer Grado en MGI. Aspirante a Investigador
- ***** Especialista de primer grado en Urología. Profesor Asistente. Decano de la Facultad de Medicina ISCM provincia de Matanzas.

RESUMEN:

Se realiza un estudio de revisión y puesta al día acerca de los principales factores involucrados en los mecanismos inmunopatogénicos básicos que obran en la génesis y desarrollo del Lupus Eritematoso Sistémico en su afectación a órganos y sistemas específicos particularmente sus acciones sobre el riñón determinando enfermedad renal. Se revisan los instrumentos de medición utilizados en la práctica e imprescindibles para los ensayos clínicos y ensayos de nuevas drogas además de predictores de la evolución de la enfermedad renal como SLEDAI, SLAM, ECLAM, SLICC/ACR entre otros. Así mismo se evalúan los factores relacionados con los niveles de actividad y daño renal de acuerdo con la literatura internacional actualizada y los principales trabajos realizados en el orden investigativo en nuestro medio en el campo de la reumatología. Nuestra experiencia acumulada en una serie de 75 pacientes cubanos con lupus para evaluar actividad y daño acumulado aplicando por vez primera instrumentos de medición como el SLEDAI, y SLICC / ACR, a lo largo de un año, donde destaca la relación entre la presencia de anti-DNAs, e Hipocomplementemia, con actividad musculoesquelética, fiebre y rash malar nuevo, y menor expresión en cuanto a actividad y daño renal. Se hace referencia a la experiencia publicada en abstract de una serie de pacientes con nefritis lúpica, su tratamiento satisfactorio con ciclofosfamida y los resultados positivos obtenidos en niños con afectación renal luego de su tratamiento con drogas como la gammaglobulina hiperinmune. Se pasa revista a estudios internacionales y comentan los nuevos estudios por publicar que están en desarrollo actual.

Las glomerulonefritis primarias clasifican entre las primeras causas de enfermedad renal terminal entre adultos. (1) La evolución de esas afecciones a largo plazo resulta variable y aún se precisa de predictores tempranos que sean confiables para asegurar que se ha instaurado la terapia más potente para tratar a los pacientes con un riesgo mayor de progresión de la enfermedad. (2-4) Como factores de predicción en el orden clínico están

siendo medidos, la función renal, el grado de hipertensión arterial, y los niveles de proteinuria. Han sido evaluados también elementos histológicos convencionales a partir de la biopsia para determinar la evolución y particularmente la gravedad del daño túbulo-intersticial, y la esclerosis vascular. **(5-8)**

En las formas de afectación secundarias a patologías determinadas destaca el Lupus E. Sistémico (LES) patología en la cual el compromiso renal es la complicación más frecuente (LES) y resulta causal de una importante morbi-mortalidad en muchos pacientes, a pesar de lo cual, desde el punto de vista epidemiológico, se considera que no existen suficientes estudios que aborden esta importante problemática **(9)**

Se han descrito entre pacientes con nefritis lúpica silente factores que traducen la evolución hacia nefritis terminal. Una serie de 31 pacientes con nefritis lúpica silente en el periodo de diez años de seguimiento mostró como el 25.8% alcanzó una enfermedad renal terminal teniendo como factores predictores, los títulos elevados de anticuerpos anti DNA, e hipocomplementemia. **(10)**

Son diversos los problemas relacionados con los pacientes con lupus e incluyen la afectación de diversos órganos y sistemas entre los cuales está el riñón. La posibilidad de infecciones que pueden dar al traste con la vida, el nivel de actividad de la enfermedad, el daño acumulado, la presencia de enfermedades comórbidas, toxicidad de las drogas utilizadas, el impacto de los factores socioeconómicos, étnicos y raciales, y la discapacidad asociada entre otros muchos factores negativos también se hallan entre los problemas que acarrea dicha enfermedad.

La duración de enfermedades asociadas, daño cerebral y la discapacidad están entre los predictores de una peor evolución en pacientes con lupus. Un estudio alemán mostró que 3.8% tenían comorbilidades y 59.2% de los pacientes incluidos aplicaron por pensiones determinadas por discapacidad. **(11)**

Urowitz et al (12) en 1976 mostraron que la mortalidad en el LES seguía un patrón bimodal, y a la postre otros investigadores han confirmado este hecho **(12-14)**

La mayoría de los estudios acerca de mortalidad en lupus han puesto de manifiesto que existe una mortalidad elevada determinada por una serie de brotes o exacerbaciones de la enfermedad como expresión de determinado nivel de actividad con participación de diferentes órganos y sistemas del organismo que pueden determinar peligro para la vida. Además de la actividad de esta enfermedad, se demostró que los pacientes con lupus resultan muy susceptibles a desarrollar infecciones. Estas clasifican entre las causas principales de mortalidad en los primeros años de la evolución de la misma, mientras que las complicaciones derivadas de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, el fracaso órgano terminal y nuevamente las infecciones, son las principales determinantes después de los 5 años a partir de la realización del diagnóstico positivo de la enfermedad. **(15-16)**

Otro grupo de Montreal demostró que la mortalidad en lupus es elevada en comparación con la población general y sugiere un riesgo particularmente elevado en el sexo femenino, edades tempranas, afro-norteamericanos y corta duración del lupus. El riesgo de muerte relacionado directamente con actividad de la enfermedad a nivel del riñón ha disminuido a diferencia del riesgo determinado por enfermedad circulatoria. **(17)**

No cabe dudas de que el mejoramiento de las condiciones socio-sanitarias, el empleo de los corticoesteroides, de fármacos anti-hipertensivos, antibióticos, inmunosupresores y el mejor manejo de la insuficiencia renal terminal por medio de la diálisis y el trasplante, han modificado la evolución de la afectación renal por LES.

Las Glomerulonefritis constituyen una complicación cambiante del LES que aún, en la actualidad, resultan en daño renal en el 30% de los pacientes. En el campo investigativo, han existido esfuerzos encaminados a vincular los mecanismos patogénicos con la propia definición de la enfermedad y con las nuevas terapéuticas aplicadas. **(18)**

En modelos experimentales murinos, la nefritis lúpica (NL) puede ser inducida a un status quimérico a través de la administración parenteral de células T in "offspring" ya que resulta interesante poder saber si la distribución de células quiméricas es diferente en el riñón de mujeres con lupus en comparación con riñones normales. En este sentido, un artículo recientemente publicado halló que las células quiméricas están presentes de forma significativa con mayor frecuencia en riñones con NL en relación a riñones normales, y algunas de estas células quiméricas son células T las que, probablemente sean las que inician el proceso de la nefritis en el LES **(19)**

La NL consta de varios patrones histológicos y de un rango clínico variable. Hoy día no están claros los mecanismos patogénicos subyacentes de las variantes histológicas de la misma, pero hallazgos recientes en lupus murino dilucidaron el rol esencial jugado por las citocinas Th1 en el desarrollo de la NL difusa y de las Th2 en la NL membranosa, lo cual sustenta la posibilidad de que el balance individual Th1/Th2 sea una de las determinantes críticas para la histopatología de esta afección sobretodo en el contexto de las células periféricas CD4+ de pacientes con LES pudiendo constituir un índice histopatológico y predictivo de NL. **(20)**

Los anticuerpos Anti-DNA ds pueden contribuir a la patogénesis de la glomerulonefritis (GN) por reacción cruzada con la alfa-actinin en modelos murinos y en algunos pacientes con LES. En este sentido, se han dado pasos en la investigación y se ha visto que los anticuerpos anti-alfa-actinin están muy vinculados a la GN en el LES **(21)**, y quedaría por verificar si la expresión de los mismos puede anticiparse al desarrollo de esta complicación. Otra observación interesante en el terreno de la Autoinmunidad es en relación al complemento. La activación del complemento por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos administrados o antígenos ya presentes en las regiones subendotelial y mesangial del tejido renal provocan una respuesta inflamatoria que conlleva al daño renal. Los nuevos datos sugieren que el complemento también está involucrado en la NL causada por la deposición de complejos inmunes, y que por si mismo, puede ser diana de respuesta autoinmune a este nivel tal como suele verse en el LES **(22)**.

La literatura existente sobre Nefropatía lúpica es muy extensa y antes de que apareciera la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1975, Pirani, Baldwin, Estes, Donadio, Steinberg, Rothfield y McCluskey, entre otros, hicieron valiosas contribuciones que se convirtieron en la base para conceptualizar el daño renal que ocurre en el LES **(23)**

Entre las clasificaciones de NL propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) está la de Appel y colaboradores publicada en MEDICINE en 1978, la de McCluskey de 1982 (24) la modificada por la OMS y publicada por Churg (25) y el Índice de actividad y cronicidad (16) empleado con frecuencia en los últimos 25 años para predecir la evolución de nefropatía a insuficiencia renal Terminal. La sorprendente supervivencia alcanzada durante el período de seguimiento de pacientes con glomerulonefritis a 40 meses de seguimiento, se debe probablemente a las más agresivas formas de tratamiento impuesta en los últimos años. (26)

Recientemente, se publicó un estudio cuyo objetivo fue tratar de establecer la prevalencia e incidencia de nefritis lúpica avalada por biopsia renal en población de enfermos del Noroeste de Inglaterra y examinar la influencia de factores como: sexo y etnia. Los investigadores lograron Identificar una mayor prevalencia de nefritis en el sexo femenino y un alza significativa del gradiente de afectación en los blancos de Indonesia, en los Afro-Caribbean y en chinos (9).

La relevancia clínica de las observaciones de pacientes con lupus para la detección temprana y medición del nivel de actividad resulta de capital importancia. Los investigadores precisan no solo del control clínico de los pacientes de manera individual, sino de la posibilidad de comparar grupos de pacientes con fines investigativos y evaluación incluso de la eficacia de las intervenciones terapéuticas propuestas a partir de los ensayos clínicos internacionales efectuados.

El pronóstico de los pacientes con lupus ha mejorado notablemente durante los últimas 4 décadas incluyendo 20 años de observarse una mayor tasa de supervivencia. Han jugado un determinante papel en ello, el uso de instrumentos de medición de actividad de la enfermedad con su influencia sobre el mejor control clínico de la evolución, el uso de nuevas drogas e inmunoterapia. (27)

La estandarización de los resultados precisa de la aplicación de instrumentos de medición diseñados y validados por diferentes investigadores. Los niveles de actividad pueden ser evaluados mediante el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), Systemic Lupus Erythematosus Activity's index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measures (SLAM), Lupus Consensus European Activity Measure (ECLAM), entre otros incluso diseñados para medir daño acumulado. Estos tienen la capacidad de detectar cambios relevantes en la respuesta utilizables para evaluar en ensayos clínicos, así como la medición del nivel de respuesta evolutiva de pacientes con afección órgano específica por lupus.(28-29) No obstante se ha señalado que el instrumento de medición óptimo aún no ha sido determinado

De cualquier modo, existen antecedentes que vinculan los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNAs con riesgo de actividad renal como se demostró recientemente en un estudio basado en 487 pacientes con lupus e historia de nefritis en el que los niveles elevados de este anticuerpo correlacionaron directamente con brotes de exacerbación renal (22)

Las herramientas usadas para medir actividad renal en lupus han sido usadas durante años luego de haber sido validadas, y la introducción de nuevas terapias, precisan de mejoras para conocer los desenlaces por órganos definidos. Scores validados como el SLICC/ACR, SLAM, BILAG, ECLAM, SIS, y Calidad de Vida relacionada con la salud constituyen herramientas muy usadas con probada eficacia.

Para nefritis lúpica proliferativa existen por años muy buenos estudios bien diseñados, sin embargo el uso de muy severos parámetros de desenlace para evaluar fallo renal y muerte tomarán al menos 5 años para la definición de resultados definitivos. **(30)**

Los pacientes con lupus pueden asociarse con enfermedades como Síndrome antifosfolípido secundario desarrollando una florida enfermedad con la presencia de trombosis venosa predominante. Cuando se analizan series de pacientes con lupus para evaluar enfermedad renal, severidad y desenlace en comparación con pacientes con lupus y antifosfolípido y fosfolípido primario resultan interesantes los resultados. Una serie de 275 pacientes con lupus mostró como el 30% de ellos desarrolló enfermedad renal fundamentalmente glomerulonefritis con S. Nefrótico y de este grupo el 6.9% desarrolló fallo terminal, y 15.7% fallecieron como desenlace. Los pacientes con antifosfolípido, desarrollaron participación renal con trombosis frecuente aunque con menor proporción de fallo renal terminal y muertes. **(31)** Otros estudios arrojaron datos similares. **(32)**

Varios trabajos han mostrado el rol de las diferencias étnicas en la expresión del nivel de actividad de la enfermedad e incluso a los efectos de la respuesta terapéutica al tratamiento inmunosupresor con drogas como la ciclofosfamida (CFD) endovenosa (EV) en la NL y su relación con los resultados observados en varios ensayos clínicos. Un estudio realizado con pacientes de la Cohorte LUMINA analizando minorías étnicas puramente hispánicas e hispano-americanas, con la realización entre otras de mediciones (a través de instrumentos como el SLAM), para determinar actividad de la enfermedad, y daño acumulado mediante el SLICC/ACR, demostró que los hispano-americanos tienen una enfermedad de más corta duración y más severa en el orden clínico con afectación renal y neurológica que otras minorías como los Hispánicos. **(33)** No obstante estudios similares han demostrado que el LES afecta más severamente a las minorías en desventaja. **(34)**

En el trabajo de Velásquez y colaboradores **(35)** los pacientes lúpicos de raza negra mostraron una mayor resistencia terapéutica de su nefritis con la CFD-EV.

En el año 2000, publicamos los resultados del primer intento de nuestro grupo para medir Actividad lúpica sobre la base de un estudio retrospectivo y de seguimiento prospectivo de 70 pacientes portadores de LES según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Para ello, utilizamos el Índice de medición SLEDAI y constatamos que la presencia del DNAs e hipocomplementemia coincidieron con manifestaciones tan frecuentes como las musculoesqueléticas, fiebre, rash malar nuevo y no así con la presencia de proteinuria y/o hematuria por afectación renal. **(36)**

Igualmente, publicamos por vez primera los resultados de la evaluación de modo retrospectivo de 75 pacientes con LES a los que se le aplicó el índice de medición de Daño en esta enfermedad (SLICC/ACR) en el periodo de un año. El 36% de los casos no presentaron ningún elemento de daño (proceso irreversible en un aspecto crucial del LES o

provocado por la medicación) pero resultó llamativo en aquel estudio que 11 pacientes (17%), tuvieron puntuación de 2 y no hubo casos en los cuales se demostrasen elementos significativos de daño por Nefritis Lúpica. (37). A la luz de los conocimientos adquiridos y experiencia atesorada en la actualidad y una mayor acuciosidad en la metódica de trabajo luego de reunir una modesta cohorte prospectiva de pacientes con lupus a lo largo de más de 15 años de labor, los resultados que estamos apreciando en los cortes realizado apuntan hacia diferentes resultados en cuanto a niveles de actividad y daño acumulado en población lúpica cubana.

Durante 30 años, los Institutos de Salud de Estados Unidos han dominado el tratamiento de la NL a través de ensayos controlados de pulsos de altas dosis de Ciclofosfamida endovenosa mensual, convirtiéndose en la terapéutica Standard de la nefritis y lupus severo, sin embargo, la presencia del fallo ovárico e infecciones significativas conspiran con un tratamiento prolongado (38)

En nuestra metódica de trabajo la terapéutica convencional con bolos de ciclofosfamida EV, constituye un arma terapéutica eficaz frecuentemente utilizada siguiendo los protocolos de administración publicados con secuencias mensuales, trimestrales a continuación dependientes de la respuesta y evolución de la Nefropatía P D. Otros grupos en nuestro medio han mostrado sus resultados en cuanto a la eficacia de la CFD en pulso endovenoso en la primera fase de tratamiento de la Nefritis lúpica proliferativa. En este estudio se incluyeron 22 pacientes con LES portadores de NL proliferativa difusa de acuerdo a la clasificación de la OMS a los que se les aplicó una dosis de 0,5-1gramo/m² SC y observándose disminución del índice de actividad renal en el 80% de los casos (39)

El uso de bajas dosis de CFD (en lo cual el St Thomas' Hospital de Londres fue el pionero), fue recientemente comparado con estudios Norteamericanos y Europeos (40-41) y hubo una respuesta satisfactoria muy similar en las variables renales en el caso de las NL proliferativas con ambos regímenes pero con tendencia a menor toxicidad en el grupo que recibió CFD a bajas dosis. Probablemente, esto signifique que la exposición a esta droga por corto periodo de tiempo (de 3 mese a 1 año) es lo más apropiado seguido del cambio temprano al uso de la Azatioprina por el tiempo necesario según el caso. (42)

Por razones como la anterior se han utilizado opciones terapéuticas para casos de afectación renal en el LES refractarios a la terapéutica habitual con CFD, a saber; Micofenolato mofetil y LJP 394 (tolerágeno de células B), fundamentalmente así como el uso de gammaglobulina .

En este sentido resulta oportuno realizar algunos apuntes acerca de la utilización de la gammaglobulina hiperinmune endovenosa (IVIG) para el tratamiento de la NL.

Es conocido que uno de los objetivos fundamentales en materia de la terapia moderna en el LES está orientado más que a inmuno- suprimir al individuo, hacia lograr modular la respuesta inmune y, para ello, se han llevado a cabo intervenciones que van desde la manipulación hormonal con DHEA y bromocriptina, manipulación de la 2da señal de la vía de interacción de células T y B por las anti-CD4, anti-CD 40 L o CTLA41g,

manipulación de citocinas como la IL-10, hasta tratar de manipular autoanticuerpos idiotipos, en este último caso, mediante el uso de altas dosis de IVIG endovenosa.

La IVIG se utilizó primeramente en el LES para tratar sus complicaciones (TABLA 1) (43) y ha sido utilizada en pacientes con NL desde 1982 observándose resultados favorables en el síndrome nefrótico (44), tal y como lo reflejan varios estudios. (Tabla No 2.) Igualmente, es usada frecuentemente en enfermedades por deficiencias de inmunoglobulinas: Síndrome de Guillan- Barré, enfermedad de Kawasaki y Vasculitis sistémica. Varios reportes han descrito su uso en pacientes con lupus complicados con sepsis. (42)

In Vitro, se ha demostrado que existen depósitos glomerulares en riñones afectados y que este mecanismo de afectación renal se ha vislumbrado en humanos, (45-46) según varios estudios en los que existió reducción de los depósitos de IgG en las muestras de biopsias después del tratamiento con la IVIG, especialmente en la NL clase IV con la subsiguiente disminución de la proteinuria, de la creatinina sérica y de la IgG, sin embargo, la respuesta a esta terapia ha sido parcial en la nefritis lúpica clase V.

Boletis y cols. En un estudio piloto, aleatorizado comparando con ciclofosfamida concluyeron que la IVIG mostró eficacia y seguridad en tratamiento mensual (47)

Orbach y cols. en reciente revisión de la literatura que aborda el uso y eficacia de la IVIG en las glomerulonefritis y evaluación de sus efectos nefrotóxicos, detectaron que de 106 pacientes tratados y refractarios a la terapéutica convencional, se apreció la desaparición de la proteinuria, síndrome nefrótico y resolución del aclaramiento de creatinina anormal, pero la proporción exacta de respuesta satisfactoria así como las verdaderas indicaciones aún están por determinar. (48)

El grupo de la Dra. Coto a lo largo de más de 16 años de seguimiento de su cohorte pediátrica de pacientes con LES y dentro de sus esquemas terapéuticos para el tratamiento de la NL, utilizó IVIG en 10 casos no respondedores a la terapia habitual e informó haber obtenido buenos resultados con esta terapéutica. (38)

Realmente, no contamos con muchos estudios aleatorizados y controlados con el uso de IVIG publicados y se puede destacar que estos resultan sumamente costosos para su realización. (42).

Al margen de las consideraciones antes realizadas, a finales del siglo pasado resultaron impactantes los avances obtenidos en la estrategia terapéutica de una serie de afecciones de índole reumática entre las cuales destaca el LES (49). Constituyen ejemplos la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfocinas como la IL-6, IL-10, IFN- α e ICAM, los cuales han demostrado su capacidad de alterar el curso clínico del lupus en modelos murinos (50)

De igual modo existen agentes biológicos propuestos, principalmente, para tratar de abortar la actividad renal en pacientes con lupus. Entre estos se hallan:

-La vacuna 3E10, anticuerpo murino Ig G2a preparado usando anticuerpos anti-DNA ds aislados de ratones MRL/lpr. Cuando se utilizó este anticuerpo para inmunizar a dichos ratones, la supervivencia se incrementó comparada con la de los controles y la proteinuria desapareció (51)

- Anticuerpos monoclonales Anti-B7
- Anticuerpo monoclonal anticomplemento C5
- Anticuerpo monoclonal Anti-IL 10, entre otros.

Resulta oportuno recordar que las terapias biológicas tienen ventajas y desventajas las que deben ser del dominio de todos los reumatólogos. (52-53)

Desde nuestro punto de vista, se han logrado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos que presiden esta afección y por tanto se ha avanzado sustancialmente en las medidas de intervención terapéutica aplicadas. El futuro está orientado a profundizar en su estudio para controlar las posibles exacerbaciones controlar el nivel de actividad y por consiguiente evitar el daño renal entre otras acciones.

Tabal 1.- Manifestaciones clínicas del LES tratadas satisfactoriamente con la IVIG

Trombocitopenia
Leucocitopenia
Pancitopenia
Anemia hemolítica autoinmune
Aplasia de células rojas
Mielofibrosis
Inhibidor del Factor VIII adquirido
Derrame pleural
Neumonitis
Pericarditis
Miocarditis con Shock cardiogénico
Cerebritis
Psicosis
Polirradiculoneuropatia
Nefritis lúpica
Síndrome antifosfolípido secundario

Tabla No 2 – IVIG en el tratamiento de la Nefritis lúpica

Autor principal	Pacientes tratados	Dosis y duración	Efecto de la IVIG en la función renal	Efectos adversos renales
Lin CY (1989)	9 LES con NL 5 NL WHO IV 2 NL WHO IV-V 2 NL WHO V	2g/Kg 1-2 cursos	4 pac remisión completa. Menos efectivo en WHO V	NO
Francioni C. (1994)	12 LES: 6 NL prolifer. NLWHO II-IV	2g/Kg 6-24 meses.	Disminuyó proteinuria y aumento. Aclaramiento de creatinina.	NO
Levy Y. (1999)	20 LES: 2 con síndr. Nefrótico 3 proteinuria masiva	2g/Kg Cursos mensuales entre 1 a 6 meses	↓ proteinuria en 4 pacientes No respuesta en 1	NO
Boletis JN.(1999)	5 LES con NL 4 WHO III 1 WHO IV	2g/Kg 18 meses	Remisión mantenida	NO
Levy Y. (2000)	7 LES con NL	0.6- 0.8 g/Kg, 3 cursos De 1 a 6 meses	↓ proteinuria	

LUPUS 2001, 10, 209-213. (Review)

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R. et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe- And Australia/ New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 157-65
- 2-Honkanen E, Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; 25: 122-8
- 3-MacTier R, Boulton Jones J M, Payton CDM , McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the west of Scotland. *Q J Med* 1986; 60: 793-802
- 4-Davidson AM, Cameron A S, Kerr D N et al The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults . *Clin Nephrol* 1989; 31: 67-76
- 5-Noel L H, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Ann J Med* 1979; 66: 82-90
- 6-Zuccheli P, Ponticelli C, Cagnoli L, Passerini P. Long term outcome of idiopathic membranous nephropathy in the patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Trasplant* 1987; 2: 73-8
- 7-Wehmann M, Bohle A, Bogenschultz O . et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubul-interstitial changes. *Clin Nephrol* 1989; 31: 67-76
- 8-Marx B E, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 666-73
- 9- Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient, *Arthritis and Rheum.* 2006 Sep; 54(9):2963-9.
- 10-Wada Y, Ito S, Ueno M, Nakano M, et al. Renal outcomes and predictors of clinical renal involvement in patients with silent lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2004; 98 (4): C105-11
- 11-Sander O, Wessel E, Ritcher J, Fisher-Betz R, et al. Disability in lupus erythematosus. *Versicherungsmedizin.* 2006; 58 (3): 120-5
- 12-Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HQ, Ogyzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976 :60: 221-225.
- 13-Ginzler EM, Schorm K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 67-78.
- 14-Abu-Shakra M, Urowitz MB., Gladman DD., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-1264.
- 15-Blanco F J, Gómez Reyno J et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 159-63.
- 16-Gómez –Reino JJ. Tratamiento de la Nefropatía Lúpica. Comité Ibero-Americano de Reumatología. *ARQUIVOS.* Vol. X-No2- Maio a Agosto-2000.
- 17-Bernatsky S, Bolvin J F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2550-57
- 18-Davidson A, Aranow C. Patogénesis and treatment of systemic lupus eythematosus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Sep;18 (5):4675

- 19-Hovinga IC, Koopmans M, Baelde HJ, Van der Wal AM, Sijpkens YW, de Heer E, Brujin JA, Bajema IM. Chimerism occurs twice as often in lupus nephritis as in normal kidneys. *Arthritis Rheum*, 2006 Sep;54(9):2944-50.
- 20-Nakashima H, Akahoshi M, Masutani K. Th1/Th2 balance of SLE patients with lupus nephritis. *Rinsho Byori*, 2006 Jul;54(7):706-13.
- 21-Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Gueguen P, Hanrotel CGilburd B, Saraux A, Shoenfeld Y, Putterman C, Youinou P. Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54 (8):2523-32
- 22-Seelen MA, Daha MR. The role of complement in autoimmune renal disease. *Autoimmunity*, 2006 Aug;39 (5):411-5.
- 23-Ramos Niembro Francisco: *Enfermedades reumáticas; Criterios y diagnósticos* McGraw-Hill Interamerican, 1999.
- 24-McCluskey RT., The value of renal biopsy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:867-875
- 25-Churg J., Bernstein J., Glassock RJ.. Lupus nephritis. En: Churg J., Bernstein J., Glassock RJ.(eds).*Renal Diseases. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. New York. Igaku- Shoin.1995:151. In :Berden JHM. *Lupus Nephritis*. *Kid Internat*. 1997; 52:538-558.
- 26-Ferluga D, Jerse M, Vizjak A, Hvala A. et al. . Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 25; 112(15-16): 692-701
- 27-Gladman D D. Indicators of diseases activity, prognosis, and the treatment of systemic lupus . *Current Opinion Rheumatol* 1994; (6): 442.-5
- 28-ACR of Rheumatology Committee ad hoc on response criteria. The ACR response criteria for systemic lupus in clinical trials: measures of overall diseases activity.*Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3418-26
- 29-Strand V, Gladman D, Iseberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Outcomes measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26 (2): 490-97
- 30-Arringer M., Smolen J S. Systemic lupus erythematosus-activity and outcomes. *Z Rheumatol* 2006; 24.
- 31-Moss K E, Iseberg D A. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipids syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus and lupus alone. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40 (8): 863-7
- 32-Medina G, Vera-Lastra O, Barile L, Salas M, Jara L J. Clinical spectrum of males with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus; a comparative study of 73 patients. *Lupus*. 2004; 13(1): 11.6
- 33-Calvo-Alen J, Reveille J D, Rodríguez-Valverde V. et al. Clinical immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus patients of different ethnic ancestro. *Lupus*. 2003; 12(5): 377-89
- 34-Alarcón G S, Mc WIN g jr, Bastian H M, Rosseman J. et al. Systemic lupus Erythematosus in three ethnic groups. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001; 45:191-202
- 35-Velásquez X, Verdejo U, Massardo L, Martínez ME, Arriagada S, Rosenberg H, Valdivieso A, Jacobeli S. Outcome Chilean patients with Lupus Nephritis and response to I V. Cyclophosphamide. *J Clin Rheumatol*. 2003 Feb; 9 (1):7-14.

- 36-Guibert Toledano Z. M., Reyes Llerena Gil A., Hernández Martínez A., Torres Carballeira R., Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de Lupus E. Sistémico. *Rev. Cubana de Reumatología*; Vol. II, Núm.1, 2000; p. 4-11.
- 37-Guibert Toledano Z. M., Reyes Llerena Gil A., López Cabreja G., González Otero Z A., Lic. Betancourt Herrera L. Índice de daño en el Lupus E. Sistémico (SLICC/ACR). Su análisis en pacientes cubanos; 1997-1998.
- 38-Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Boumpas D. Ovarian failure and strategies for fertility preservation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13: 887-90.
- 39-Estévez del Toro, Chico Capote A., Casas Figueredo N., Castell Pérez C . Pulsos de Ciclofosfamida en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa.. *Rev. DOLOR*; Vol 12, Suplemento V, 1997; p. 39. (Abstract)
- 40-D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, Tungekar MF, Taub N, Lloyd M, Khamashta MA, Hughes GRV. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15: 275-82.
- 41-Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Edde R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2121-31.
- 42-D'Cruz DP, Hughes GR. The treatment of lupus nephritis. *BMJ*. 2005 Feb 19;330(7488):377-8.
- 43-Rauova, J Lukac, Y Levy, J Rovensky and Yehuda Shoenfeld . High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis-a salvage immunomodulation. *LUPUS*, Vol.10, No 3, 2001.
- 44-Sugisaki T, Shiwachi s, Yonekura M. High dose intravenous gammaglobulin for membranousnephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis and lupus nephritis. *Fred Proc* 1982;41:692.
- 45-Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989;53:303-310.
- 46-Akashi K, Nagasawa K, Mayumi T et al. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus with intravenous immunoglobulins. *J. Rheumatol* 1990;17 :375 – 379.
- 47-Boletis JN, Ioannidis JP, Boki Ka, Moutsopoulos HM .Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354: 569 – 570.
- 48-Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney: a two edged sword; *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34 (3):593-601.
- 49-Reyes Llerena Gil A. Por qué evaluar el Riesgo-Beneficio en la prescripción de las nuevas terapias constituye un nuevo reto para los reumatólogos?. Editorial en: *Rev. Cubana de Reumatología*, Vol. V, No 3,4,2003; p. 3-6.
- 50-Hitoaki Okazaki, Daisuke Hirata, Takeshi Kamimura, et al. Effects of FTY20 in MRL-lpr/lpr Mice: Therapeutic potencial in systemic lupus erythematosus. 2002; 29: 707-16.
- 51-Michelle Petri. Lupus Eritematoso Sistémico: Nuevas terapias para el Lupus Eritematoso Sistémico. *Rheumatic Disease Clinic of North America*; No 2, 2000.
- 52-Stran Vibeke: Treatment of Rheumatoid Aethritis; Use of Biologic Agents. *American College of Rheumatology*. 1995. National Scientific Syllabus, 23-26, 1995.

53-Guibert Toledano M., Reyes Llerena Gil A., Hernández Martínez A., Molinero Rodríguez C. Bases Científicas de la terapia con agentes biológicos en las enfermedades reumáticas; Rev Cubana de Reumatología; Número de Presentación, 1998; p. 24-27.